

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

"Intra- und perioperative Komplikationen, onkologische und funktionelle Ergebnisse nach Nephrektomie bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und venösen Tumorthromben"

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Wiebach

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Abstract.....	3
3	Einleitung.....	4
3.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	4
3.2	Prognosefaktoren	7
3.2.1	Anatomische Faktoren und Klassifikationssysteme	7
3.2.2	Histologische Faktoren des Nierenzellkarzinoms.....	9
3.2.3	Molekularbiologische Faktoren des Nierenzellkarzinoms.....	10
3.3	Symptomatik des Nierenzellkarzinoms	10
3.4	Behandlungsstrategie des Nierenzellkarzinoms	11
3.5	Aufgabenstellung	14
4	Material und Methoden.....	15
4.1	Das Patientenkollektiv	15
4.2	Aktenanalyse.....	15
4.3	Personendaten	15
4.4	Präoperative Daten.....	16
4.5	Intraoperative Daten	16
4.6	Daten der Anästhesie	16
4.7	Histopathologische Daten	17
4.8	Postoperative Daten	17
4.9	Fragebogen.....	18
4.10	Charlson-Comorbidity-Score.....	19
4.11	Statistische Auswertung.....	19
5	Ergebnisse.....	21
5.1	Beschreibung des Patientengutes.....	21
5.2	Peri- und postoperative Komplikationen	41
5.2.1	Clavien-Dindo-Klassifikation für postoperative Komplikationen.....	42
5.2.2	Komplikationsrate bei Patienten mit Tumorthrombus, eingeteilt nach der Mayo- Klassifikation	43
5.3	Metastasenstatus zum Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up".....	44
5.3.1	Synchrone Metastasenorte bei Primärdiagnose (vor Operation)	44
5.3.2	Überlebenszeiten der unterschiedlichen Metastasenorte	45
5.4	Charlson-Comorbidity-Score.....	46
5.4.1	Operationsdauer in Abhängigkeit vom Charlson-Komorbiditätsgrad	48

5.5	Überlebenszeiten bei Patienten mit Tumorthrombus nach Kaplan-Meier.....	49
5.5.1	Überlebenszeiten von Männern und Frauen	49
5.5.2	Überlebenszeiten im altersspezifischen Vergleich	50
5.5.3	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe.....	51
5.5.4	Überlebenszeiten nach der TNM-Klassifikation von 2002 und 2009.....	53
5.5.5	Überlebenszeiten nach der TNM-Klassifikation von 2009 ohne metastasierte Patienten zum Zeitpunkt der Operation	55
5.5.6	Überlebenszeiten der progressionsfreien Intervalle der TNM-Klassifikation von 2002 und 2009.....	56
5.5.7	Überlebenszeiten innerhalb der Mayo-Klassifikation.....	58
5.5.8	Überlebenszeiten zwischen Patienten mit und ohne Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation	60
5.5.9	Überlebenszeiten bei Patienten mit primärer und metachroner Metastasierung.	62
5.5.10	Überlebenszeiten der Patienten im Vergleich mit dem Charlson-Comorbidity-Score	64
5.5.11	Überlebenszeiten der Patienten im Vergleich mit dem Serum-Kreatininwert....	65
5.5.12	Überlebenszeiten der Patienten nach Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate	67
5.6	Prognosefaktoren für das Überleben in der univariaten Cox-Regressionsanalyse	72
5.7	Prognosefaktoren in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse	76
5.8	Einflussfaktoren, die zu einem Aufenthalt auf der Intensivstation führen	77
5.9	Einflussfaktoren, die dazu führen können, dass es zu postoperativen Komplikationen kommt	80
6	Diskussion	82
6.1	Bewertung des prognostischen Stellenwertes hinsichtlich der Höhe des Tumorthrombus in Bezug auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben.....	82
6.2	Bewertung der intra- und postoperativen Komplikationen.....	85
6.3	Bewertung der onkologischen und funktionellen Ergebnisse nach Nephrektomie	86
6.4	Bewertung der Basischarakteristika.....	90
7	Literaturverweise.....	93
8	Anhang	100
9	Danksagung	106
10	Lebenslauf.....	107
11	Eidesstattliche Versicherung	110

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeiten der einzelnen Altersgruppen (in Prozent)	21
Abbildung 2: TumorgroÙe nach Gruppen eingeteilt	23
Abbildung 3: Body-Mass-Index	24
Abbildung 4: Art der Symptomatik.....	25
Abbildung 5: Einteilung der Patienten nach der Mayo-Klassifikation	26
Abbildung 6: Histologie	27
Abbildung 7: Metastasenorte zum Zeitpunkt der Operation	28
Abbildung 8: Intraoperative Gabe von Blutprodukten im Vergleich mit den Mayo-Stadien.....	29
Abbildung 9: Unterschiede der postoperativen Komplikationen zum Mayo-Stadium.....	44
Abbildung 10: Vergleich der Geschlechter auf das Überleben.....	49
Abbildung 11: Altersspezifisches Überleben im Vergleich.....	51
Abbildung 12: Abhängigkeit der TumorgroÙe mit dem Überleben.....	52
Abbildung 13: Überlebenszeiten TNM von 2002 im Vergleich der Stadien pT3b und pT3c	53
Abbildung 14: Überlebenszeiten TNM von 2009 im Vergleich der Stadien pT3a,pT3b, pT3c ...	54
Abbildung 15: Überlebenszeiten nach der TNM von 2009 im Vergleich mit den nicht zum Zeitpunkt der Operation metastasierter Patienten.....	55
Abbildung 16: Progressionsfreies Intervall im Vergleich der TNM-Klassifikation von 2002.....	57
Abbildung 17: Progressionsfreies Intervall im Vergleich der TNM-Klassifikation von 2009.....	58
Abbildung 18: Überlebenszeiten der Mayo-Klassifikation im Vergleich.....	59
Abbildung 19: Überlebenszeiten der Patienten mit und ohne Metastasierung	62
Abbildung 20: Überlebenszeiten der Patienten bei primärer und metachroner Metastasierung ...	63
Abbildung 21: Vergleich der Charlson-Score-Kategorien mit dem Überleben.....	64
Abbildung 22: Kreatininwert am Aufnahmetag.....	65
Abbildung 23: Kreatininwert am Entlassungstag.....	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation von 2002 und 2009 im Vergleich.....	7
Tabelle 2: Einteilung der venösen Tumorthromben nach Mayo.....	9
Tabelle 3: Einteilung der venösen Tumorthromben nach Staehler	9
Tabelle 4: Histologische Tumortypen nach der "Heidelberger-Klassifikation"	10
Tabelle 5: Bestehende Zweitumore zum Zeitpunkt der Diagnose Nierenzellkarzinom	22
Tabelle 6: Kategorieneinteilung Body-Mass-Index	23
Tabelle 7: Zusammenfassung der Basischarakteristika nach dem Geschlecht	30
Tabelle 8: Zusammenfassung der Basischarakteristika nach dem TNM-Stadium von 2009	35
Tabelle 9: Zusammenfassung der Basischarakteristika nach der Mayo-Klassifikation.....	37
Tabelle 10: Komplikationen intraoperativ	41
Tabelle 11: Komplikationen postoperativ	41
Tabelle 12: Clavien-Klassifikation für postoperative Komplikationen	42
Tabelle 13: Clavien-Dindo-Klassifikation nach Mayo-Klassifikation.....	43
Tabelle 14: synchrone Metastasenorte	44
Tabelle 15: Mediane Überlebenszeiten der verschiedenen Metastasenorte.....	45
Tabelle 16: Metastasenstatus im Nachbeobachtungszeitraum.....	46
Tabelle 17: Charlson-Komorbidity-Score Punktesystem.....	47
Tabelle 18: Komorbiditätsgrad mit und ohne Alterskorrektur.....	47
Tabelle 19: Komorbiditätsgrad nach Männern und Frauen getrennt	48
Tabelle 20: Operationsdauer in Abhängigkeit vom Charlson-Komorbiditätsgrad	48
Tabelle 21: Überlebenszeiten von Männern und Frauen im Vergleich	49
Tabelle 22: Altersspezifisches Überleben im Vergleich.....	50
Tabelle 23: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe	52
Tabelle 24: Überleben nach der TNM-Klassifikation von 2002 und 2009.....	54
Tabelle 25: Überlebenszeiten nach der TNM von 2009 bei Metastasen-freien Patienten.....	56
Tabelle 26: Progressionsfreies Intervall nach TNM-Klassifikation von 2002 und 2009.....	56
Tabelle 27: Vergleich der Mayo-Klassifikation mit dem Überleben.....	58
Tabelle 28: Überlebensraten der Mayo-Klassifikation im Vergleich	60
Tabelle 29: Überlebenszeiten zwischen Patienten mit und ohne Metastasierung.....	60
Tabelle 30: Überlebensraten der Patienten mit Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation	61
Tabelle 31: Überlebensraten der Patienten ohne Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation..	61

Tabelle 32: Überlebenszeiten der Patienten bei primärer und metachroner Metastasierung	63
Tabelle 33: Überlebenszeiten der Patienten im Vergleich mit dem Charlson-Komorbiditätsgrad ohne Alterskorrektur.....	64
Tabelle 34: Kreatininwert präoperativ	65
Tabelle 35: Kreatininwert am Entlassungstag.....	66
Tabelle 36: Überlebenszeiten nach dem Grad der Nierenschädigung präoperativ	67
Tabelle 37: Überlebenszeiten nach dem Grad der Nierenschädigung am Entlassungstag	68
Tabelle 38: präoperative Laborwerte	69
Tabelle 39: postoperative Laborwerte.....	70
Tabelle 40: postoperative Laborwerte bei Entlassung	71
Tabelle 41: Kreatininwert im Verlauf	72
Tabelle 42: univariate Analyseergebnisse.....	73
Tabelle 43: multivariate Cox-Regressionsergebnisse	76
Tabelle 44: univariate Analyseergebnisse für Intensivstation.....	77
Tabelle 45: univariate Analyseergebnisse für Komplikationen	80

Abkürzungsverzeichnis

US	-	Ultraschalluntersuchung
CT	-	Computertomographie
MRT	-	Magnetresonanztomographie
AK	-	Alterskorrektur
GFR	-	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	-	gegebenfalls
bzw.	-	beziehungsweise
usw.	-	und so weiter
Hb	-	Hämoglobin
LAE	-	Lymphadenektomie
et al.	-	und andere

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die operativen Ergebnisse von 128 Patienten, die zwischen 2000 und 2010 mit Nierenzellkarzinom und vorhandenen Tumorthrombus im TNM Stadium pT3b und pT3c an der Charité-Universitätsmedizin, Campus Mitte und Campus Benjamin-Franklin behandelt wurden, zu untersuchen.

Das Zusammenwirken vieler Faktoren führt zu einer Verbesserung in der Sicherheit der operativen Versorgung von Patienten mit Nierenzellkarzinom und venösen Tumorthromben. Bei allen 128 Patienten konnte die Tumornephrektomie und Thombektomie erfolgreich durchgeführt werden. Die intra- und postoperative Mortalitätsrate lag bei 0 %. Dennoch stellt die Operation bei Patienten mit Nierenzellkarzinom eine große Herausforderung für den Operateur dar. Das aggressive chirurgische Vorgehen kann langfristig Krankheitsfreiheit bedeuten.

Unsere Arbeit zeigt, dass als unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben primäre Tumoreigenschaften, wie zum Beispiel das Tumorstadium, die Tumorgöße oder das Vorhandensein von Fernmetastasen anzusehen sind. Bei der Betrachtung hinsichtlich der Höhe des Tumorthrombus und der Unterscheidung zwischen renalen und cavalen Tumorthromben und bei der Betrachtung von cavalen Thromben unter- und oberhalb des Zwerchfells (atriale Tumorthromben) konnte kein signifikanter Unterschied für das Überleben festgestellt werden. Lediglich waren Tendenzen erkennbar, die vermuten lassen, dass die Überlebenszeit mit zunehmender Höhe des Tumorthrombus sinkt.

Ein Tumorthrombus im TNM Stadium pT3c bzw. im Mayo-Level IV ist nach unserer Analyse mit einer verringerten Überlebenszeit verbunden. Auch das operative Vorgehen ist deutlich anspruchsvoller. Somit müssen Patienten mit einem Tumorthrombus im TNM-Stadium pT3c mit einer längeren Operationsdauer, einem höheren Blutverlust, mit einer längeren Krankenhausverweildauer und mit einem Aufenthalt auf der Intensivstation rechnen. Zudem steigen die intra- und postoperativen Komplikationen im Vergleich zu allen anderen Stadien deutlich an. Dies liegt sicherlich in der Komplexität der Operation. Die Patienten mit TNM-Stadium pT3c wurden allesamt in Hypothermie mit einer Herz-Lungenmaschine operiert. Auch das progressionsfreie Intervall ist bei Tumorthromben im TNM-Stadium pT3c signifikant geringer als bei Tumorthromben im Stadium pT3b. Unsere Studie zeigte, dass

bestehende Begleiterkrankungen keine Auswirkungen auf das Überleben von Patienten mit Tumorthromben haben. Durch den Charlson-Comorbidity-Score lässt sich die Operationsfähigkeit eines Patienten besser einschätzen. Für das Überleben als solches ist die Tumornephrektomie bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und venösen Tumorthrombus die einzige Chance "gesund" zu werden und somit sind bestehende Begleiterkrankungen weniger relevant.

2 Abstract

The present study was designed to investigate the operational results of 128 patients who were treated between 2000 and 2010 with renal cell carcinoma and existing tumor thrombus in the TNM stage pT3b and pT3c at the Charité University Medicine, Campus Mitte and Campus Benjamin Franklin.

The interaction of many factors leading to an improvement in the safety of the surgical treatment of patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombi. In all 128 patients, and thrombectomy nephrectomy was successfully performed. The intra- and postoperative mortality rate was 0%. Nevertheless, the operation in patients with renal cell carcinoma, is a major challenge for the surgeon. The aggressive surgical approach can mean long-term disease free.

Our work shows that is considered to be independent prognostic factors for the survival of primary tumor characteristics such as tumor stage, tumor size or the presence of distant metastases. When considering regards the level of tumor thrombus and the distinction between renal and caval tumor thrombi and in the consideration of caval thrombi above and below the diaphragm (atrial tumor thrombi) no significant difference in survival was observed. Only trends were evident, suggesting that the survival time decreases with increasing height of the tumor thrombus.

A tumor thrombus in the TNM stage pT3c or in Mayo Level IV is connected to our analysis with a decreased survival time. The operating procedure is much more demanding. Thus, patients should expect a tumor thrombus in the TNM stage pT3c with a longer operative time, higher blood loss, a longer hospital stay and a stay in the ICU. In addition, the intra- and postoperative complications compared to all other stages rise significantly. This is certainly the complexity of the operation. Patients with TNM stage pT3c were all operated on in hypothermia with a heart-lung machine. Also, the progression-free interval in tumor thrombi in TNM stage pT3c significantly lower than in stage pT3b tumor thrombi. Our study showed that existing comorbidities have no effect on the survival of patients with tumor thrombi. By the Charlson comorbidity score, the operational capability of a patient can better assess. For survival as such, nephrectomy is to be "healthy" and therefore existing comorbidities are less relevant the only chance in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus.

3 Einleitung

3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Nierenzellkarzinom ist die häufigste tumoröse Raumforderung der Niere und macht etwa 80 - 85 % der Nierentumore aus. Das Nierenzellkarzinom wurde früher auch Grawitz-Tumor genannt und ist der dritthäufigste urologische Tumor nach dem Prostata- und dem Harnblasenkarzinom. Bei Männern liegt das Nierenzellkarzinom an 6. Stelle, bei Frauen an 11. Stelle der Krebsneuerkrankungen. In Deutschland ist nach Aussage des Robert-Koch-Instituts pro Jahr etwa mit 15 000 Neuerkrankungen zu rechnen. Die Inzidenz nimmt in den letzten 20 Jahren weltweit zu und liegt für Deutschland bei 22,9 pro 100.000 für Männer und 12,7 pro 100.000 für Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei zirka 65 Jahren, bei Frauen bei etwa 70 Jahren. Das durchschnittliche Prädilektionsalter liegt bei etwa 62 Jahren. Die Letalität muss mit zirka 40 % geschätzt werden (Greenlee et al., 2000). Die Ursache der erhöhten Inzidenz liegt in zunehmend verbesserter Bildgebung und in einer immer älter werdenden Bevölkerung (Ljungberg et al., 2011),(Lipworth et al., 2006). In Berlin starben 2011 am Nierenzellkarzinom 200 Menschen, davon 123 Männer und 77 Frauen (Amt für Statistik Berlin-Brandenburg).

Durch den zunehmenden Einsatz verbesserter Untersuchungstechniken, wie der Ultraschalluntersuchung (US)-, die Computertomographie (CT)- und die Magnetresonanztomographie (MRT) werden immer häufiger Nierenzellkarzinome inzidentell in niedrigen Tumorstadien gefunden, was zur Zunahme der symptomlosen Nierenzellkarzinome führt (Tsui et al., 2000, Patard et al., 2002). Das Nierenzellkarzinom stellt mit 3 % an allen soliden Tumoren des Menschen einen nur relativ kleinen Anteil dar (Kirkali et al., 2001). Bei Frauen macht das Nierenzellkarzinom 3,2 %, bei Männern 4,9 % aller bösartigen Neubildungen aus.

Das Nierenzellkarzinom stellt für den Patienten jedoch ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem dar (Kirkali and Van Poppel, 2007a), da zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits 25 bis 30 % der Patienten Metastasen aufweisen (Gupta et al., 2008). Nach einer Therapie mit kurativer Zielsetzung metastasieren weitere 20 bis 40 % (Lam et al., 2005), sodass 60 % der Patienten im Laufe ihrer Erkrankung eine Metastasierung erleiden.

Als risikosteigernde Ursache für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen werden eine ganze Reihe von Faktoren wie zum Beispiel Rauchen, Übergewicht und ein erhöhter Blutdruck angenommen (Moore et al., 2005). Aber auch die Exposition mit Cadmium, Dieselabgasen, Blei, petrochemischen Substanzen, Teer, Holzschutzmitteln, Asbest und Thorotrast werden diskutiert und gelten als Risikofaktoren. Gesicherte Faktoren sind eine positive Familienanamnese, die von Hippel-Lindau'sche Krankheit und die tuberöse Sklerose (Bergstrom et al., 2001, Lindblad, 2004).

Das Nierenzellkarzinom besitzt die charakteristische Fähigkeit früh ins Gefäßsystem einzubrechen und venöse Tumorthromben auszubilden. In 4 % - 10 % der Fälle bei Patienten mit Nierenzellkarzinom findet sich ein Tumorthrombus in der Vena renalis oder in der Vena cava inferior und in bis zu 1 % der Fälle sogar im rechten Vorhof (Marshall et al., 1988, Wotkowicz et al., 2008). Durch diese besondere Fähigkeit des Tumoreinbruchs in das venöse System bietet das Nierenzellkarzinom bei der Behandlung von Patienten mit bestehenden Tumorthromben hinsichtlich Prognose und Behandlungsstrategie nach wie vor großen Diskussionsbedarf. Um die Prognose und eine entsprechende Behandlungsstrategie zu entwickeln, bedarf es daher guter Stagingssysteme. Die TNM-Klassifikation von 2002, in welcher das Wachstum der Tumorthromben in den Stadien pT3b und pT3c klassifiziert wurde, führte zu anhaltenden Diskussionen.

Bei Tumoren im Stadium pT3b handelte es sich um eine ausgeprägte Tumorausdehnung in die Nierenvene oder in die Vena cava inferior. Dabei bleibt der Tumorthrombus unterhalb des Zwerchfells lokalisiert. Bei Tumoren mit dem Tumorstadium pT3c wird eine Tumorausdehnung in der Vena cava oberhalb des Zwerchfells beschrieben (Tabelle 1). Im Jahre 2004 veröffentlichten Moizadeh et al. und Kim et al. zwei kontrovers diskutierte Publikationen (Martinez-Salamanca et al., 2011). Moizadeh et al. beschäftigen sich mit dem Tumorstadium pT3b und zeigten in einer Langzeitstudie von 1970 - 2000, dass es einen prognostischen Unterschied im Überleben zwischen renalen und cavalen Tumorthromben gibt (Moizadeh and Libertino, 2004). Kim et al. zeigten hingegen in ihrer Studie von 1998 - 2001, dass es keinen prognostischen Unterschied im Überleben zwischen renalen und cavalen Tumorthromben gibt und befürworten somit weiterhin die TNM-Klassifikation von 2002 und die damit gemeinsame Einteilung der renalen und cavalen Tumorthromben als Stadium pT3b (Kim et al., 2004). Im Zuge der Diskussionen erfolgte im Jahr 2009 schließlich eine Abänderung der TNM-Klassifikation von 2002. Das Tumorstadium pT3b beschreibt seitdem

nur noch die Tumorausdehnung in der Vena cava unterhalb des Zwerchfells. Das Tumorstadium pT3a beschreibt nun die Tumorausdehnung in der Vena renalis (Tabelle 1). Auch Leibovich et al. zeigten, dass durch eine Subklassifizierung von Patienten im Stadium pT3 beim Nierenzellkarzinom mit Tumorzapfen eine verbesserte prognostische Genauigkeit erreicht werden kann (Leibovich et al., 2005).

Es scheint also weiterhin Diskussionsbedarf zu geben, ob eine Trennung der Tumorstadien pT3a und pT3b zu befürworten oder eine Zusammenfassung der renalen und cavalen Tumorthromben zu einem gemeinsamen Tumorstadium pT3b sinnvoller ist (Kim et al., 2004). Neben der TNM-Klassifikation nutzen viele Kliniken bereits andere etablierte Klassifikationsysteme, wie zum Beispiel die Mayo-Klassifikation aus der Mayo-Clinic. Die Einteilung der Mayo-Klassifikation erfolgt nach der Höhe der kranialen Ausdehnung der Tumorthromben und hat sich bereits in anderen Studien zu diesem Thema als sinnvoll erwiesen hat (Frank et al., 2002, Volpe and Patard, 2010).

Die folgende Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung der bestehenden TNM-Problematik leisten und verschiedene Aspekte des operativen und postoperativen Managements von Patienten mit Nierenzellkarzinom und Tumorthromben beleuchten. In dieser Arbeit wurde daher eine retrospektive Analyse eines selektierten Patientengutes der Klinik für Urologie an der Charité - Campus Benjamin-Franklin und Campus Mitte aus den Jahren 2000 - 2010 durchgeführt. Bei der untersuchten Kohorte handelt es sich um Patienten mit einem nach der TNM-Klassifikation der UICC von 2002 als pT3b und pT3c eingestuften Tumorstadium eines Nierenzellkarzinoms (Sobin LH).

Das operative Vorgehen bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Tumorthrombus richtet sich nach dem Ausmaß des Venenbefalls. Erstreckt sich der Tumorthrombus in der Vena cava bis in den rechten Vorhof, ist ein extrakorporaler Kreislauf erforderlich. So konnte in den letzten Jahren durch eine Verbesserung der Operationstechniken und der Nutzung der Herz-Lungen-Maschine und des veno-venösen Bypasses die Operationsmortalität von 8,1 % auf 3,8 % deutlich gesenkt werden (Blute et al., 2004). Dennoch zeigt die Literatur, dass Patienten mit Nierenzellkarzinom und venösen Tumorthromben eine unterschiedliche Prognose haben und es hinsichtlich der Therapie, vor allem bei Patienten mit Metastasierung, nach wie vor kontroverse Diskussionen für die Indikation von Therapien und über die Art des operativen Vorgehens gibt.

3.2 Prognosefaktoren

Um die Prognose für den Patienten mit Nierenzellkarzinom bestimmen zu können, müssen verschiedene Faktoren herangezogen werden. Nur durch die Kombination verschiedenster Faktoren können immer bessere und genauere Aussagen zur Prognose getroffen werden. Dazu zählen anatomische, histologische, klinische und molekularbiologische Faktoren (Lam et al., 2005).

3.2.1 Anatomische Faktoren und Klassifikationssysteme

Es gibt viele verschiedene Möglichkeiten das Nierenzellkarzinom einzuteilen. Das erste Klassifizierungssystem der Nierenzellkarzinome wurde von Flocks und Kadesky im Jahre 1958 entwickelt. Eine Verbesserung dieses Systems stellt das aus dem Jahre von 1969 von Robson entwickelte Klassifizierungssystem dar, welches auch heute noch im amerikanischen Raum Anwendung findet (Robson et al., 1969). Das in Deutschland am meisten verwendete Klassifikationssystem ist das TNM-System der UICC von 1997. In dieser Arbeit fanden das TNM-Klassifikationssystem von 2002 und die derzeit gültige Version von 2009 Anwendung (Tabelle 1). Durch das TNM-System werden insbesondere die Tumorgröße (Karakiewicz et al., 2006), die Tumorausdehnung, die Nebennierenbeteiligung, die Lymphgefäßinvasion und die Anwesenheit von Fernmetastasen erfasst (Sobin LH).

Tabelle 1: Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation von 2002 und 2009 im Vergleich

Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257.

2002		2009	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	Kein Anhalt für Primärtumor	
T1	Tumor < 7 cm in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	Tumor < 7 cm in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	
T1a	Tumor < 4 cm in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	Tumor < 4 cm in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	
T1b	Tumor > 4cm in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	Tumor > 4cm in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	
T2	Tumor > 7 cm in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	Tumor > 7 cm in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	

T3	Tumor breitet sich in die Hauptvene aus oder infiltriert Nebenniere oder perineales Fettgewebe, aber nicht außerhalb der Gerota´schen Faszie	Tumor breitet sich in die Hauptvene oder ins perineales Fettgewebe, aber nicht in der ipsilateralen Nebenniere und nicht über Gerota'schen Faszie hinaus aus
T3a	Tumor infiltriert Nebenniere oder Perineale Fettkapsel, aber nicht Gerota´sche Faszie	Tumorausdehnung in die Nierenvene oder ihre segmentale (Muskel-haltige) Niederlassungen oder Tumor infiltriert perirenal und / oder Sinus renalis (peripelvic) Fett, aber nicht über Gerota'schen Faszie
T3b	Ausgeprägte Tumorausdehnung in Nierenvene oder Vena cava unterhalb des Zwerchfells	Tumorausdehnung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumorausdehnung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells	Tumorausdehnung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumorausdehnung über Gerota´sche Faszie hinaus	Tumorausdehnung über Gerota´sche Faszie hinaus

T-Primärtumor: beschreibt die Größe und Infiltration von Nachbarstrukturen.

Vorhandensein positiver lokaler (hilärer, paraaortaler oder paracavaler) Lymphknoten.

N- regionäre Lymphknoten		M- Fernmetastasen	
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten	M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
N1	Metastasen in einem regionären Lymphknoten	M1	Fernmetastasen
N2	Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten		

Neben der T-Einteilung der TNM-Klassifikation kann man die Tumorthromben durch zwei weitere Einteilungen klassifizieren. Die Einteilung nach Staehler und die neuere Klassifikation aus der Mayo-Clinik, die sogenannte Mayo-Klassifikation (Tabelle 2 und Tabelle 3). Hier wird die Tumorthrombushöhe in Level gegliedert. In unserer Arbeit nutzten wir ausschließlich die Mayo-Klassifikation, da sie im Gegensatz zur T-Einteilung der TNM-Klassifikation eine deutlich präzisere Auskunft über die Höhenlokalisation des Tumorthrombus liefern.

Tabelle 2: Einteilung der venösen Tumorthromben nach Mayo (Kirkali and Van Poppel, 2007b)

Mayo-Level	
Level I	Tumorthrombus begrenzt auf die Nierenvene oder <2cm innerhalb der Vena cava inferior
Level II	Tumorthrombus erstreckt sich >2cm innerhalb der Vena cava inferior aber unterhalb der Einmündung der Vena hepatica
Level III	Tumorthrombus befindet sich intrahepatisch der V. cava inferior
Level IV	Tumorthrombus besteht oberhalb des Zwerchfells bis in das Atrium dextrum

Tabelle 3: Einteilung der venösen Tumorthromben nach Staehler (Staehler et al., 1987)

Staehler-Stadien	
Stadium 1	Infrahepatisch (maximal 5 cm)
Stadium 2	infradiaphragmal unterhalb der Leberveneneinmündung
Stadium 3	infradiaphragmal oberhalb der Leberveneneinmündung
Stadium 4	supradiaphragmal (im Vorhof)

3.2.2 Histologische Faktoren des Nierenzellkarzinoms

Histologische Faktoren beinhalten den Fuhrmann-Grad, den histologischen Subtyp, den Nekrosegrad und die sarkomatoide Entartung.

Das Nierenzellkarzinom hat seinen Ursprung in der Entartung von Epithelzellen und setzt sich aus mehreren Entitäten zusammen. Die Klassifikation von 1997 wurde von der WHO in der "Heidelberger Klassifikation" überarbeitet, auf Grundlage der von Thoenes und Mitarbeitern 1986 vorgelegten "Mainzer- Klassifikation" (Kovacs et al., 1997, Storkel et al., 1997).

Dabei wurden 5 Haupttypen in der "Heidelberger-Klassifikation klassifiziert (Tabelle 4):

Tabelle 4: Histologische Tumortypen nach der "Heidelberger-Klassifikation" (Kovacs et al., 1997)

Tumortyp	Synonym	Häufigkeit (%)
Klarzelliges NZK	Konventionelles NZK	70
Chromophobes NZK		5
Chromophile NZK	Papilläres NZK	15
Ducuts-Bellini-Karzinom	Sammelrohr-Karzinom	<1
Onkozytom	Benigne	5

Die Aggressivität der Nierenzellkarzinome ist in folgender abnehmender Reihenfolge gestaffelt: Sammelrohr-Karzinom>klarzelliges Nierenzellkarzinom>papilläres Nierenzellkarzinom>chromophobes Nierenzellkarzinom (Cheville et al., 2003, Leibovich et al., 2010).

Beim papillären Nierenzellkarzinom ist eine Unterteilung in die Typen I und II notwendig, da der Typ II mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert ist (Allory et al., 2003).

3.2.3 Molekularbiologische Faktoren des Nierenzellkarzinoms

Die molekularbiologischen Prognosefaktoren gehören noch nicht zur Routinediagnostik, da sie noch nicht ausreichend evaluiert sind. In dieser Arbeit, gehen wir auch nicht näher auf molekularbiologische Faktoren ein.

3.3 Symptomatik des Nierenzellkarzinoms

Die meisten Patienten mit Nierenzellkarzinom und Tumorthrombus präsentieren sich bei Diagnosestellung mit typischen klinischen Symptomen (Blute et al., 2004, Parekh et al., 2005).

Die typische Symptomatik des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms besteht in der klassischen Trias aus:

- Flankenschmerz
- Hämaturie
- palpabler abdominaler Tumor

Andere allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust oder paraneoplastische Syndrome können auch vorkommen. Symptome, die aufgrund des Thrombus entstehen, können massive Ödeme sein, Varikozelen und Lungenembolien.

Allerdings stellen sich immer weniger Patienten mit der klassischen Trias vor, heutzutage werden die Patienten häufig als Zufallsbefund entdeckt, was auf die verbesserten Untersuchungstechniken wie Computertomographie und Sonographie zurückzuführen ist (Lee et al., 2002).

3.4 Behandlungsstrategie des Nierenzellkarzinoms

Die Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom und bestehendem Tumorthrombus stellt nach wie vor eine anspruchsvolle Herausforderung für den Urologen dar. Als grundlegende Standardtherapie in der Behandlung des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms stellt die chirurgische Intervention das Mittel der Wahl dar. Dadurch werden bei Patienten mit metastasenfreiem Nierenzellkarzinom und bestehendem Tumorthrombus 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 60 % erreicht (Neves and Zincke, 1987, Ali et al., 2011). Die Therapie wird dabei ausgerichtet nach dem TNM-Stadium und somit nach der Ausdehnung des Tumors und der Funktion der Restniere. Die Therapie der Wahl stellte in der Vergangenheit die radikale Nephrektomie nach Robson dar (Robson et al., 2002). Sie beinhaltete die Entfernung der Niere mit Gerota'scher Faszie, der Fettkapsel, ggf. der Nebenniere und der regionären Lymphknoten. Neuerdings geht der Trend immer mehr zur organerhaltenden Therapie. Eine Adrenalectomie und eine Lymphknotendisektion, wie sie früher nach Robson routinemäßig durchgeführt wurden, entspricht nicht mehr dem Goldstandard und wird somit nur noch unter bestimmten Bedingungen durchgeführt.

Das Auftreten von Tumorzapfen beim Nierenzellkarzinom wird zwischen 4 und 10 % angegeben (Stahler et al., 1987, Moinzadeh and Libertino, 2004). Auch beim Nierenzellkarzinom mit Tumorthrombus gilt die operative Intervention heute als Mittel der Wahl. Dies liegt an den verbesserten Operationstechniken, wie zum Beispiel dem Einsatz der Herz-Lungenmaschine, eines veno-venösen-Bypasses und eines verbesserten intraoperativen Monitorings (Kuczyk et al., 2002b, Vaidya et al., 2003). Auch die präoperative Diagnostik wie Ultraschall, CT und MRT tragen dazu bei, dass Patienten einen Überlebensvorteil erfahren (Naitoh et al., 1999, Roigas et al., 2003, Blute et al., 2004). Einige wenige Kliniken

führen eine präoperative Gefäßembolisation der Niere vor der Operation durch, um den intraoperativen Blutverlust zu vermindern und um einen direkten Zugang zum Nierenhilus zu bekommen. Zusätzlich wird eine partielle Regression des Tumorthrombus erreicht (Schwartz et al., 2007, Pouliot et al., 2010). Die Entscheidung für ein optimales chirurgisches Vorgehen ist somit eine korrekte präoperativ festgelegte Stadieneinteilung und die Feststellung der exakten Thrombushöhe. Die Thrombushöhe nimmt dabei wesentlichen Einfluss auf die Operationsstrategie.

Liegt der Tumorzapfen in der Vena renalis (Level I nach Mayo-Klassifikation) bzw. als kleiner Tumorzapfen in der Vena cava inferior, muss zunächst eine vorsichtige Präparation der Vene erfolgen, um anschließend den Tumorzapfen extrahieren bzw. zurückschieben zu können. Bei größeren Tumorthromben in der Vena cava kaudal - der Einmündung der Lebervenen - muss eventuell zunächst die Vena cava abgeklemmt werden, um den Tumorthrombus entfernen zu können (Level II und III nach der Mayo-Klassifikation). Level I-Thromben können durch einen retroperitonealen Zugang bewerkstelligt werden. Bei Level II-Thromben eignet sich ein transperitonealer Zugang, bei Level III Thromben ein thorakoabdominaler Zugang. Der thorakoabdominelle Zugang kann zu schweren Komplikationen am Thorax führen. Dazu gehört ein Pneumothorax, eine Verletzung des Nervus phrenicus, schwere postoperative Schmerzen und ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Atelektasen und die Ausbildung einer Lungenentzündung. Die Anlage einer Thoraxdrainage kann unter Umständen notwendig werden (Ali et al., 2011). Tumorthromben im TNM-Stadium pT3c mit Ausdehnungen bis in den rechten Vorhof (Level IV nach Mayo-Klassifikation) sollten grundsätzlich ebenfalls operativ angegangen werden. Allerdings sollten diese Operationen in speziellen Zentren erfolgen, da Tumorzapfen, die bis in den rechten Vorhof reichen, in tiefer Hypothermie bei Herzkreislaufstillstand unter Einsatz der Herzlungenmaschine operiert werden. Durch die Zusammenarbeit von Herzchirurgie und Urologie und verbesserter Operationstechniken konnte die perioperative Morbidität auf unter 5 % gesenkt werden (Blute et al., 2004).

Ein standardisierter Zugangsweg zur Niere existiert nicht. Der Zugangsweg wird durch bestimmte Kriterien bestimmt. Dazu gehören der Zustand des Patienten und die Operationsstrategie. Als mögliche Zugangswege können gewählt werden: der retro- oder transperitoneale über einen Rippenbogenrandschnitt oder Flankenschnitt in Flankenlage (halbe oder ganze Flanke), die mediane Laparotomie in Rückenlage oder der

thorakoabdominale Zugangsweg in Seitenlage. Der beste Zugangsweg ist der, der es dem Operateur ermöglicht den Tumor im ganzen zu entfernen (Stahler and Brkovic, 2000).

Sengupta et al. versuchten bei Patienten mit bestehender solitärer Niere und bestehendem Nierenzellkarzinom mit Tumorzapfen die partielle Nephrektomie erfolgreich durchzuführen. Allerdings war bei 4 von 13 Patienten die anschließende radikale Nephrektomie notwendig und der onkologische Erfolg konnte nur in einem Drittel der Fälle festgestellt werden (Sengupta et al., 2005). Auch das laparoskopische Vorgehen bei Patienten mit Nierenzellkarzinom mit Tumorzapfen wurde versucht. Die Datenlage erscheint allerdings noch recht dürftig, sodass man zum jetzigen Zeitpunkt diese Operationstechnik nur in ausgewählten Fällen und bei einem niedrigen Thrombuslevel anwenden sollte (Varkarakis et al., 2004).

Nach Freilegung der Niere erfolgt die Operation in drei Schritten

1. Ligation der Nierenarterie
2. Thrombektomie, je nach Höhe des Tumorthrombus in unterschiedlicher Technik
3. Nephrektomie

Das metastasierte Nierenzellkarzinom stellt systemisch eine sehr schwierig behandelbare Tumorentität dar, da es eine hohe Resistenz und eine geringe Ansprechrate gegenüber medikamentösen Therapien und der Strahlentherapie aufweist. Bei der Behandlung von metastasierten Nierenzellkarzinomen zeigt sich die Verwendung von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren als erfolgsversprechend (Motzer et al., 2009).

3.5 Aufgabenstellung

In unserer Arbeit wurden folgende primäre und sekundäre Analyseendpunkte definiert:

1. Bewertung des prognostischen Stellenwertes hinsichtlich der Höhe des Tumorthrombus in Bezug auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben.
 - a) Welche Unterschiede zeigen sich bei den Überlebenszeiten zwischen renalen, cavalen und atrialen Tumorthromben?
 - b) Welche Einteilung der Tumorthromben sollte bevorzugt werden? (TNM von 2002 vs. TNM von 2009; TNM vs. Mayo-Klassifikation)

2. Bewertung der intra- und postoperativen Komplikationen
 - a) Welche intra- und postoperativen Komplikationen (anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation für postoperative Komplikationen) ergeben sich aus dem operativen Management?
 - b) Welche operativen und perioperativen Unterschiede gibt es hinsichtlich der Operationsdauer, dem Blutverlust, der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Krankenhausverweildauer?

3. Bewertung der onkologischen und funktionellen Ergebnisse nach Tumornephrektomie
 - a) Welchen Einfluss hat ein Tumorthrombus auf die Überlebenszeit, das progressionsfreie Intervall, die Rezidivrate und auf die Metastasierung?
 - b) Welche weiteren Risikofaktoren nehmen Einfluss auf das Überleben und das progressionsfreie Überleben?
 - c) Welche unabhängigen Prognosefaktoren gibt es für Patienten mit Nierenzellkarzinom und venösen Tumorthromben?

4 Material und Methoden

4.1 Das Patientenkollektiv

Die Grundlage der Arbeit bildet die retrospektive Untersuchung von 128 Patienten (36 Frauen und 92 Männer), die im Zeitraum vom 27.12.1999 bis zum 30.08.2010 wegen eines Nierenzellkarzinoms im Stadium pT3b und pT3c nach der UICC Klassifikation von 2002 in der Klinik für Urologie der Charité, Campus Benjamin-Franklin und Campus Mitte operiert und behandelt wurden. Als Grundlage für die Suche diente uns die klinische Einteilung der TNM-Klassifikation von 2002. Die Patienten wurden für einige Fragestellung in der Folge dann auf die aktuelle TNM-Klassifikation von 2009 umgruppiert. Somit befanden sich alle Patienten zum Operationszeitpunkt mindestens im Tumorstadium pT3a, welches ein Tumorthrombus in der Vena renalis aufweist.

4.2 Aktenanalyse

Die Erfassung der Daten erfolgte anhand von Patientenakten, die aus den Archiven der Charité angefordert wurden und mit Hilfe des Computerprogrammes "Excel" erfasst wurden. Die Datenbank umfasste dabei folgende Punkte.

4.3 Personendaten

1. Name und Vorname
2. Geschlecht
3. Geburtsdatum des Patienten
4. Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation
5. Aufnahme- und Entlassungsdatum
6. Krankenhausverweildauer (Tag der Operation bis zum Tag der Entlassung)
7. Körpergewicht, Körpergröße, Body-Mass-Index (BMI = Körpergewicht in kg /Körpergröße in m², Normbereich für Männer 20-25, für Frauen 18-20, er dient zur objektiven Erfassung von Körpergröße bezogen auf das Eigengewicht und stellt Übergewicht fest)
8. Sterbedatum, Todesursache (Folge des Nierenzellkarzinom oder andere Ursachen)

4.4 Präoperative Daten

9. Vorerkrankungen, Charlson-Comorbidity-Score (Anlage 2)
10. Präoperative Laborbefunde (Hämoglobin, Serum-Kreatinin)
11. Tumorseite
12. Primärdiagnose (Zufallsbefund oder Symptomatisch)
13. Makrohämaturie
14. Art der Symptomatik
15. Primäre Bildgebung (Ultraschall oder Computertomographie)
16. Zweitumoren mit Angabe
17. Hypertonie bei Aufnahme
18. Blutdruck bei Aufnahme

4.5 Intraoperative Daten

19. Datum und Dauer der Operation (als Anfang wurde der Hautschnitt definiert, als Ende die Hautnaht)
20. Art der Operation
21. Dauer der Operation
22. Zugangsweg (extra- bzw. transperitoneal)
23. Kardiochirurgische Maßnahmen, Hypothermie
24. Lymphknotenresektion
25. Adrenalektomie
26. Angabe Intraoperativer Komplikationen (Darmverletzung, Eröffnung des Nierenbeckenkelchsystems, Nervenläsion, Pleuraverletzung, Sonstiges).
27. Angabe des intraoperativen Blutverlustes

4.6 Daten der Anästhesie

28. Transfusionsbedarf intraoperativ (Menge der verabreichten Erythrozytenkonzentrate in ml, Menge des transfundiertem Fresh-Frozen Plasmas in ml)
29. Datum der Extubation
30. Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

4.7 Histopathologische Daten

31. Tumorlage
32. Angabe des TNM-Stadiums mit Grading sowie R-Stadium, histologische Art und Wachstumsmuster des Nierenzellkarzinoms (hellzellig, chromophil, chromophob, undifferenziert, sarkomatoid, papillär, tubulopapillär, spindelzellig)
33. Anzahl der untersuchten Lymphknoten bzw. Lymphknotenbefall
34. perirenale Fettinvasion
35. Gefäßkarzinose
36. Tumordurchmesser
37. Art der Metastasen
38. Angabe der Mayo-Klassifikation

4.8 Postoperative Daten

39. Postoperative Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts (Thrombose, Lungenembolie, Nachblutung, Abszess, sekundäre Wundheilung, Lymphozele, Harnverhalt, Pneumonie, Harnwegsinfekt, Darmlähmung, prärenales Nierenversagen, Sonstiges)
40. Anzahl, Art und Datum von Revisionsoperationen während des Krankenhausaufenthalts
41. Laborbefunde bei Entlassung und im Verlauf (Hämoglobin, Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate)
42. Transfusionsbedarf postoperativ
43. Blutdruck bei Entlassung
44. Erfassung von Spätmetastasen

Anschließend erfolgte die postoperative Nachbeobachtung ("follow-up") anhand von neueren Patientenakten durch erneute nachfolgende Krankenhausaufenthalte. Desweiteren wurden die weiterbehandelten Ärzte als auch die Patienten selbst telefonisch oder postalisch kontaktiert und befragt. Anhand eines selbsterstellten Fragebogens (Anlage 1) konnte dieser an die Patienten und an die behandelnden Ärzte geschickt werden, um das metastasenfremde Intervall beziehungsweise eine mögliche Spätmetastasierung festzustellen. Diese postoperativen Daten nach Krankenhauserlassung wurden somit erfasst. Das Ende

des "Follow-up" wurde vom Ende der Nachbeobachtung durch Stichtag oder Tod des Patienten bestimmt. Der Stichtag war der 30.08.2010.

4.9 Fragebogen

Der Fragebogen (Anlage 1) enthielt dabei folgende Punkte:

1. Basisdaten des Patienten
2. Klinischer Verlauf:
 - Kreatininwerte nach der Operation (einen Monat nach Operation, ein Jahr nach Operation, zuletzt gemessener Wert)
 - besteht nach der Operation Bluthochdruck, welche Antihypertensiva werden eingenommen?
 - Charlson-Comorbidity-Score (Anlage 2)
 - gibt es operationsbedingte Folgeerscheinungen (Lähmungen, Nervenschmerzen, Schmerzen jeglicher Form, Luftnot, Sonstiges)
 - sind operationsbedingte chronische Schmerzen vorhanden, ist eine Schmerztherapie notwendig? Dabei Anwendung der von der WHO eingeführten standardisierten Schmerzskala mit 0 = kein Schmerz und 10 = stärkster denkbarer Schmerz.
 - Postoperative Beeinträchtigungen, die postoperativ im Verlauf bis zum Zeitpunkt der Fragebogenaktion (August 2010) auftraten und darüber hinaus anhielten.
 - Postoperative Narbenverhältnisse (Aussehen, Schmerzen, Narbenbruch, Relaxatio)
 - Nachoperationen (wegen Rezidiv, wegen der Narbenprobleme, Sonstiges)
3. Onkologischer Verlauf
 - sind neue Metastasen aufgetreten? Gibt es ein Lokalrezidiv?
 - wurde eine Metastasenchirurgie durchgeführt?
 - wurden andere Tumorthérapien durchgeführt?
 - aktueller Status von Seiten der Tumorerkrankung
 - sonstige nennenswerte Ereignisse
4. Todesursache falls verstorben

Durch die verschickten Fragebögen, konnte ein umfassendes Bild der aktuellen Patientensituation bei den meisten Patienten bis zum poststationären Stichtag ermittelt werden. Die Nachbeobachtung einiger Patienten erfolgte durch klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren entweder in der Poliklinik am Campus Benjamin-Franklin oder am Campus Charité Mitte oder bei ambulant weiterbehandelnden Fachärzten der Urologie oder anderen Praxisärzten.

4.10 Charlson-Comorbidity-Score

Neben dem Fragebogen nutzen wir auch den Charlson-Comorbidity-Score (Anlage 2) um alle Vorerkrankungen zu registrieren, da es neben dem Tumor selbst auch die Komorbiditäten für die Prognose des Patienten zu berücksichtigen gilt. Der Charlson-Comorbidity-Score ist ein international anerkannter und validierter Parameter, der sämtliche physischen und psychischen Erkrankungen als Summe erfasst und somit eine gute Aussage zum operativen Risiko trifft (Charlson et al., 1987). Zusätzlich besteht die Möglichkeit durch einen Altersscore den Index altersspezifisch zu gewichten, dazu wird der Gesamtwert mit dem Punktwert des Alterscores addiert. Um die Beschreibung der Komorbidität noch transparenter zu gestalten, wurde eine Einteilung in vier Krankheitsgrade vorgenommen.

4.11 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Computerprogramm "SPSS" für Windows (Version 20) vorgenommen.

Dabei wurde ein Schwerpunkt auf die deskriptive Statistik gelegt, somit bekommt die Arbeit einen deskriptiven Charakter. Die Aufarbeitung und Analyse der Daten erfolgte anhand von Kreuztabellen und relativen Häufigkeiten. Es werden für die jeweils untersuchten Parameter Minimal- und Maximalwerte sowie der Median angegeben. Für nominale Datenreihen sind Häufigkeit (absolute Werte) und Prozent (relative Werte) angegeben.

Die Berechnung des Überlebens erfolgte anhand der Kaplan-Meier-Methode mit einem 95 %-Konfidenzintervall und dem Lok-Rank-Test.

Zur Überprüfung eines möglichen Zusammenhanges einzelner Faktoren wurde eine multivariate Analyse mit dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Zunächst wurden

einzelne Parameter (zum Beispiel Alter, Geschlecht, Grading usw.) in einer univariaten Analyse ausgewertet, um anschließend signifikante Parameter, die einen Zusammenhang mit dem Überleben zeigten, in das Multivariate Cox-Regressionsmodell aufgenommen.

Alle Tumore wurden im Institut für Pathologie der Charité, Campus Mitte bzw. Campus Benjamin-Franklin aufgearbeitet und histologisch untersucht. Die Einteilung der Tumorthromben erfolgte nach der TNM-Klassifikation von 2002. Anschließend erfolgte die Umgruppierung in die aktuelle TNM-Version von 2009 und die Einstufung in die Mayo-Klassifikation.

Der Zeitpunkt der Erstdiagnose "Nierentumor" ist hier identisch mit dem Zeitpunkt der Operation des Nierenzellkarzinoms im Stadium pT3b und pT3c der TNM-Klassifikation von 2002.

Die Überlebenszeit der Patienten wurde somit ab Zeitpunkt der Erstdiagnose/ der Operation bis zum Ende des "Follow-up" berechnet; intraoperativ bedeutet die Zeit vom ersten Schnitt bis zur Durchführung der Naht. Als progressionsfreies Intervall wurde die Zeitspanne bis zum Auftreten von metachronen Metastasen/ Lokalrezidiv definiert.

5 Ergebnisse

5.1 Beschreibung des Patientengutes

Es wurden insgesamt 128 Patienten mit Nierenzellkarzinom im Stadium pT3b und pT3c in die Untersuchung eingeschlossen, die im Zeitraum von 2000 bis 2010 an der Charité - Campus Benjamin-Franklin und Campus Mitte behandelt wurden. Bei 10 Patienten konnte leider kein "Follow-up" ermittelt werden. Bei allen Patienten konnte die tumortragende Niere mit Erfolg entfernt werden. Die gesamte mediane Nachbeobachtungszeit ("Follow-up") konnte bei insgesamt 118 Patienten ermittelt werden und lag bei 23,5 Monaten (1-116 Monate). 68 Patienten (53,1 %) sind im Zeitraum der Nachbeobachtung aufgrund der Tumorprogression verstorben.

Von den 128 Patienten waren 36 (28,1 %) weiblich und 92 (71,9 %) männlich. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation zwischen 24 und 92 Jahren (Abbildung 1). Der Altersmedian lag bei 64 Jahren (weiblich 67 Jahre, männlich 64 Jahre).

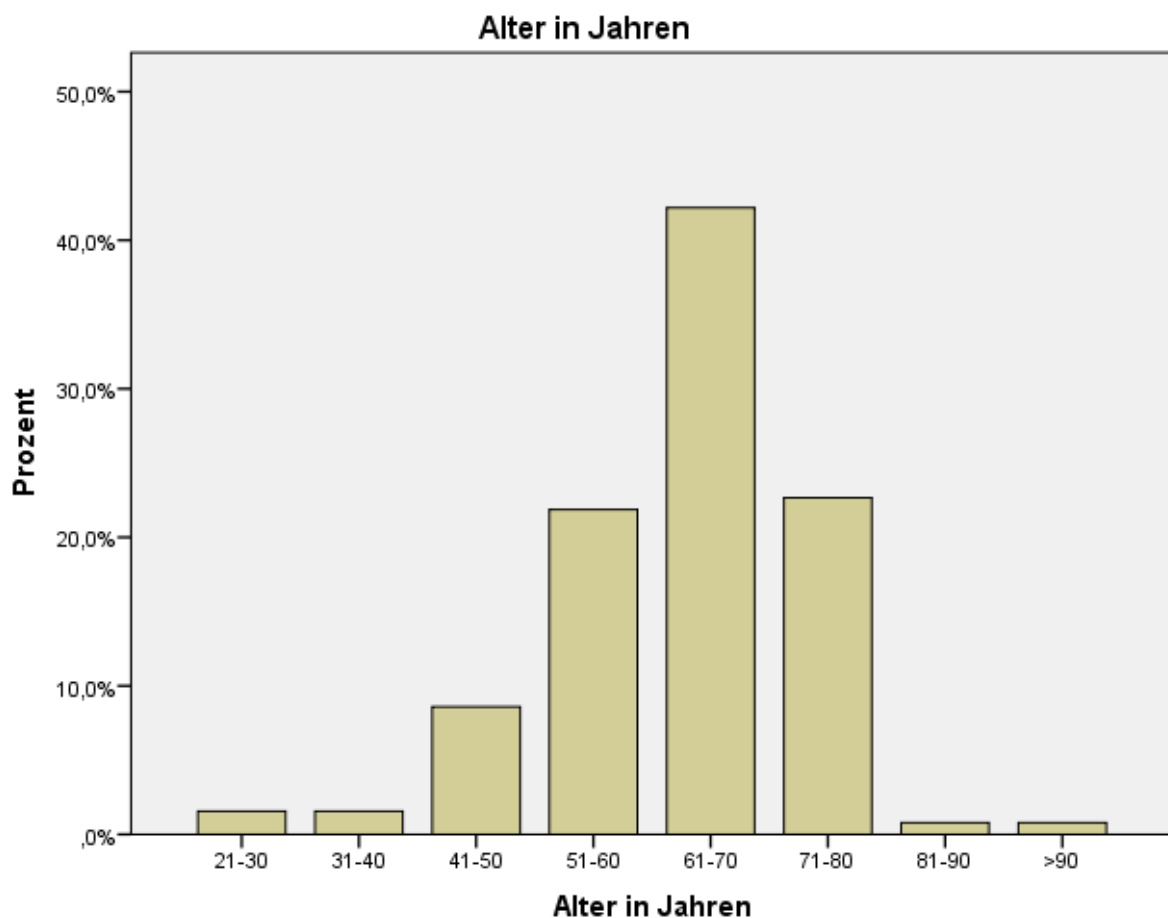


Abbildung 1: Häufigkeiten der einzelnen Altersgruppen (in Prozent)

Bei 63 Patienten war der Tumor auf der rechten Nierenseite lokalisiert, bei 62 Patienten war die linke Niere tumortragend, drei Patienten hatten einen bilateralen Tumorbefall. Bei den Patienten, die das Nierenzellkarzinom beidseits trugen, zeigten alle drei Patienten jeweils nur einseitig einen Venenthrombus (Der Thrombus fand sich dabei zwei Mal auf der rechten Seite und einmal auf der linken Seite).

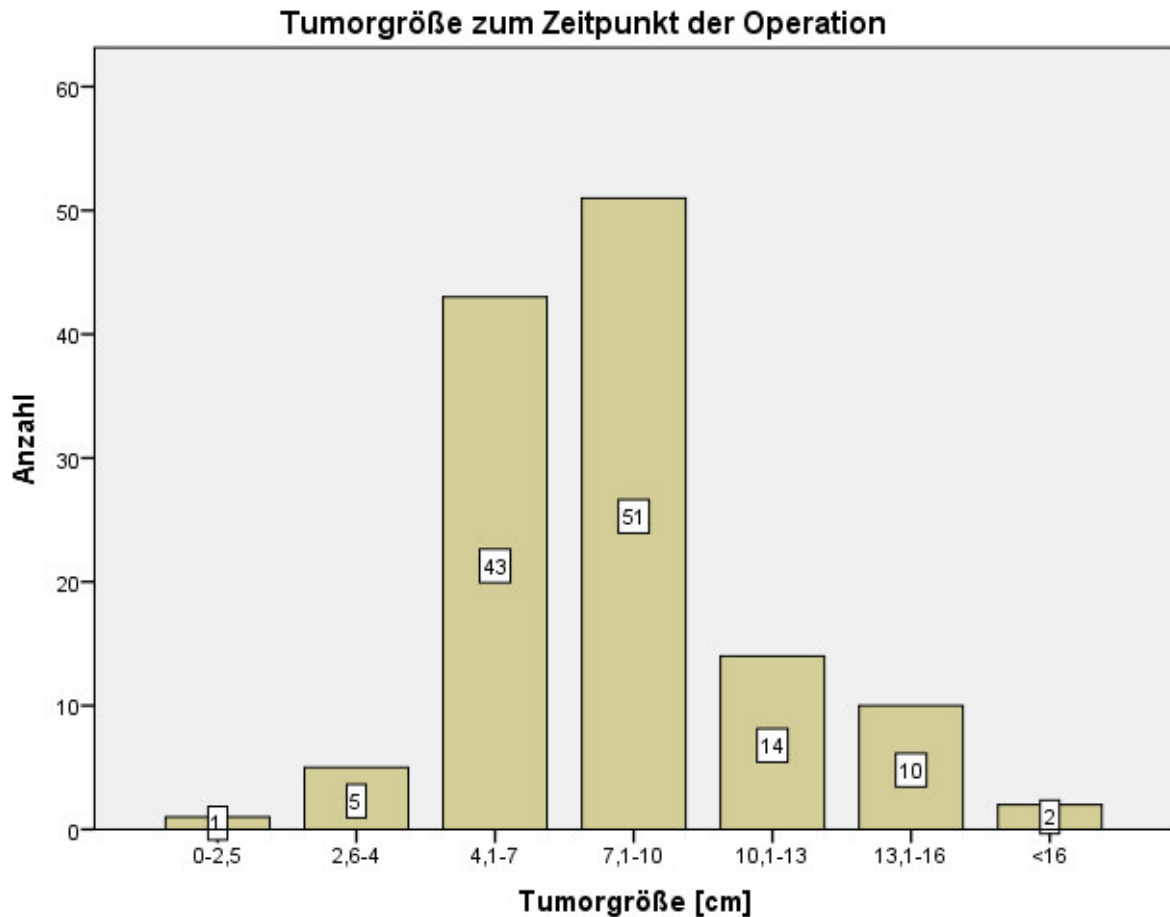
13 Patienten (10,2 %) wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose des Nierenzellkarzinoms bereits eine andere maligne Tumorerkrankung in ihrer Anamnese auf (Tabelle 5). Vier Patienten hatten ein Prostatakarzinom, eine Patientin wies ein Mammakarzinom auf, drei Patienten hatten ein malignes Melanom, zwei Patienten ein Meningeom, ein Patient ein Basaliom, ein Patient hatte einen gastrointestinalen Stromatumor und ein Patient ein Neurofibrosarkom.

Tabelle 5: Bestehende Zweittumore zum Zeitpunkt der Diagnose Nierenzellkarzinom

Zweittumor	Anzahl Fälle
Prostatakarzinom	4
Mammakarzinom	1
malignes Melanom	3
Meningeom	2
Basaliom	1
gastrointestinaler Stromatumor	1
Neurofibrosarkom	1

Die Tumorgöße lag im Median bei 8 cm (2,0 - 30 cm). Die Mehrzahl der Patienten hatte zum Zeitpunkt der Operation eine Tumorgöße zwischen 7,1 und 10 cm (Abbildung 2).

Abbildung 2: Tumorgöße nach Gruppen eingeteilt



Der Body-Mass-Index als Parameter zur Einteilung der Adipositas (Tabelle 6) konnte bei 128 Patienten gemessen werden und lag im Median bei 26 (Spanne von 19 bis 43), (Abbildung 3).

Der Body-Mass-Index wird nach folgender Formel berechnet:

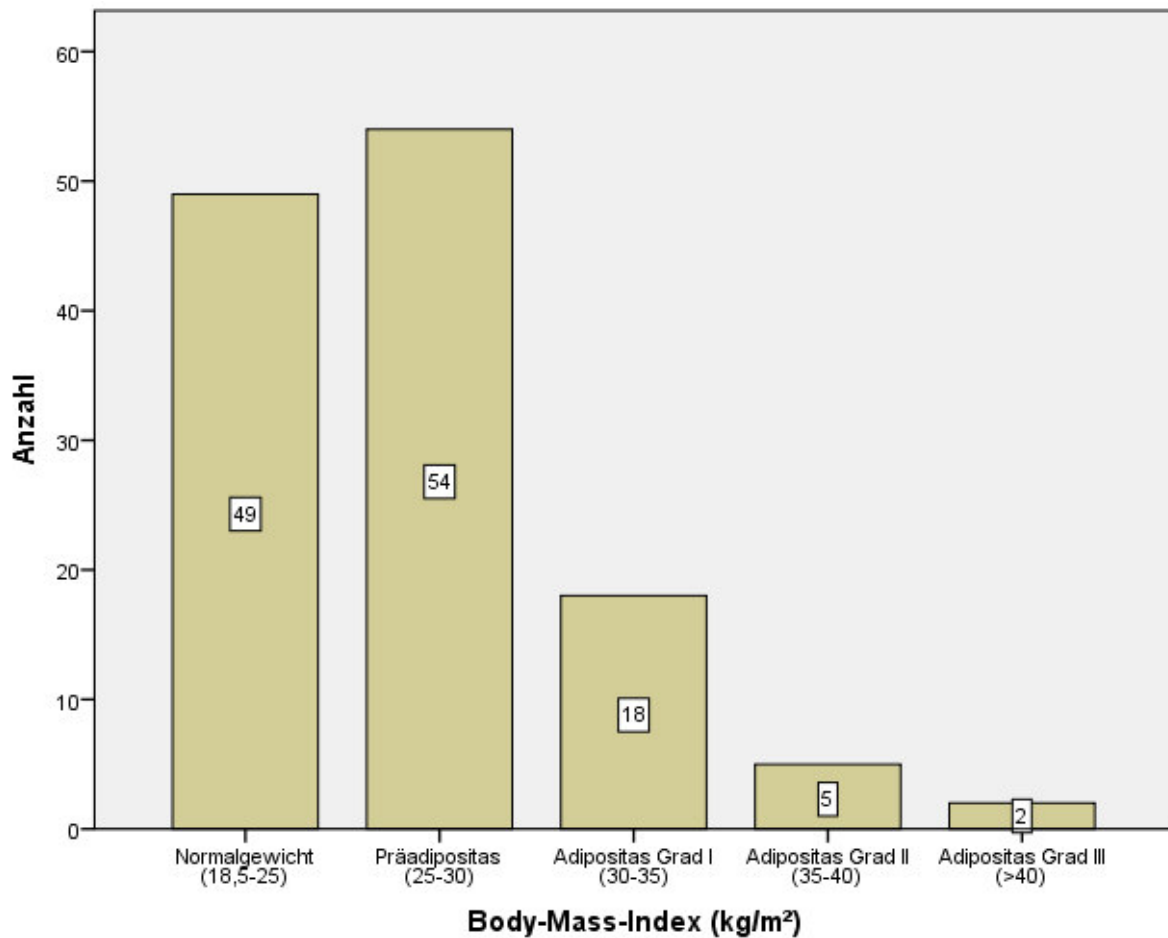
$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m}^2\text{)}$$

Tabelle 6: Kategorieneinteilung Body-Mass-Index

Kategorie	BMI (kg/m ²)	
starkes Untergewicht	< 16,0	Untergewicht
mäßiges Untergewicht	16,0–17,0	
leichtes Untergewicht	17,0–18,5	

Normalgewicht	18,5–25,0	Normalgewicht
Präadipositas	25,0–30,0	Übergewicht
Adipositas Grad I	30,0–35,0	Adipositas
Adipositas Grad II	35,0–40,0	
Adipositas Grad III	≥ 40,0	

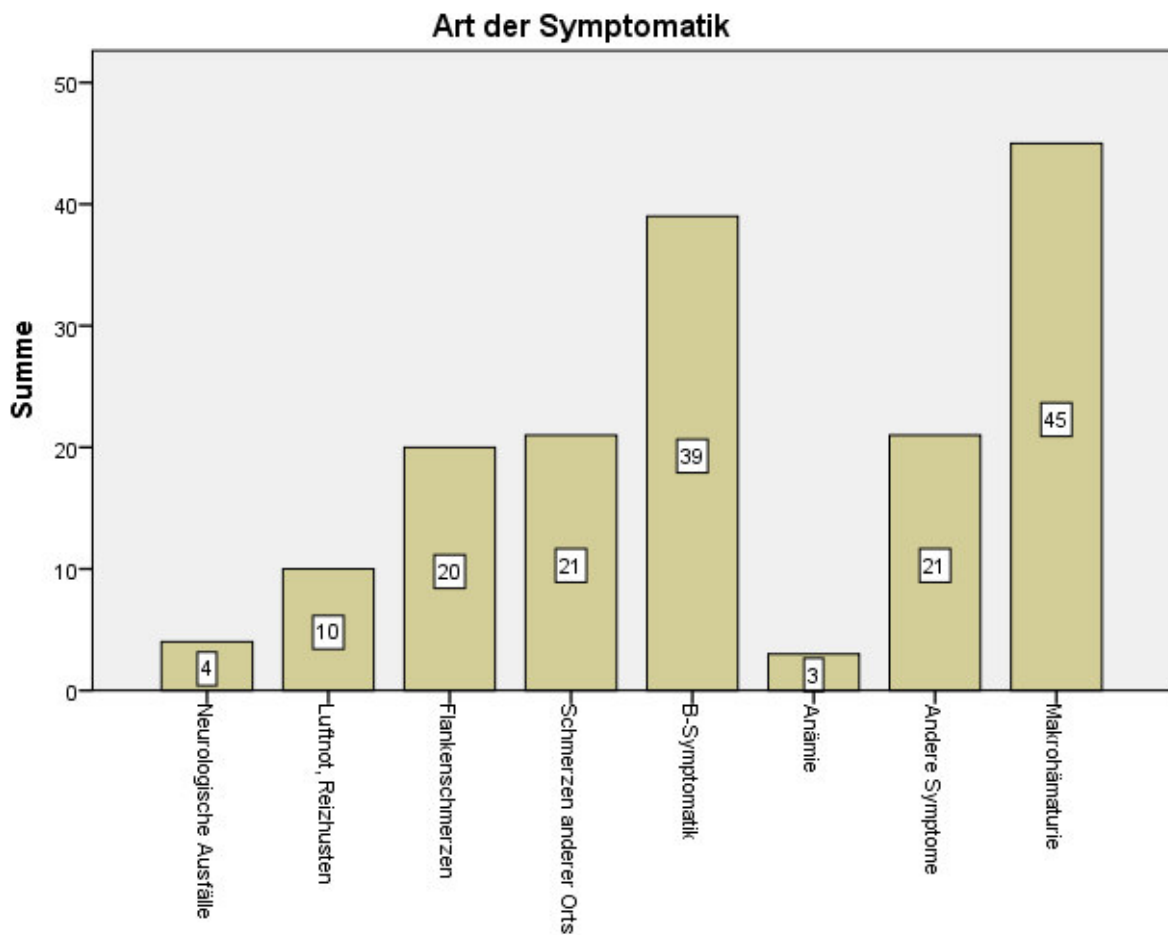
Abbildung 3: Body-Mass-Index



Die Analyse der Kohorte zeigte, dass 63,8 % der Patienten präoperativ einen Hypertonus hatten (n=81 von insgesamt 127 untersuchten Patienten), der postoperative Wert lag bei 69,6 % (n=64 von insgesamt 92 untersuchten Patienten).

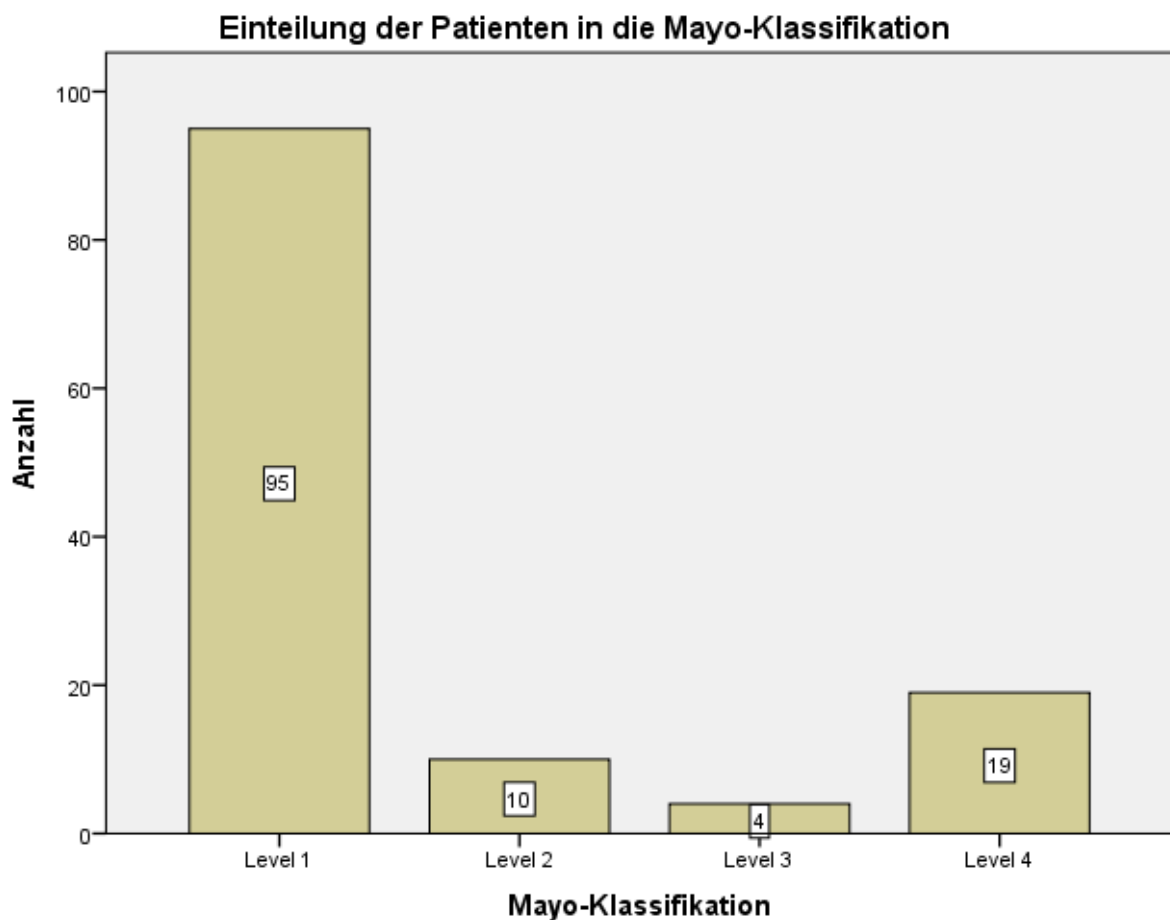
Bei 86 Patienten (67,2 %) präsentierte sich der Tumor symptomatisch, während bei 39 Patienten (30,5 %) der Tumor als Zufallsbefund (inzidentell) diagnostiziert wurde. Das häufigste zur Diagnose führende Symptom war die schmerzlose Makrohämaturie bei 45 Patienten (35,2 %), gefolgt von Schmerzen anderenorts (zum Beispiel: Knochenschmerzen) bei 21 Patienten (16,4 %), Flankenschmerzen bei 20 Patienten (15,6 %) und die klassische B-Symptomatik mit Fieber, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit bei 39 Patienten (30,5 %), (Abbildung 4).

Abbildung 4: Art der Symptomatik



Nach der TNM-Klassifikation von 2009 hatten 88 Patienten (69,8 %) einen Tumorthrombus in der Vena renalis, 21 Patienten (16,4 %) einen Tumorthrombus in der Vena cava und 19 Patienten (14,8 %) einen Tumorthrombus bis in den rechten Vorhof reichend. Nach der Mayo-Klassifikation waren 95 Patienten (74,2 %) im Mayolevel I, 10 Patienten (7,8 %) im Mayolevel II, 4 Patienten (3,1 %) im Mayolevel III und 19 Patienten (14,8 %) im Mayolevel IV einzuordnen (Abbildung 5).

Abbildung 5: Einteilung der Patienten nach der Mayo-Klassifikation



Das Grading der verschiedenen Differenzierungsgrade der Tumore erfolgte folgendermassen:

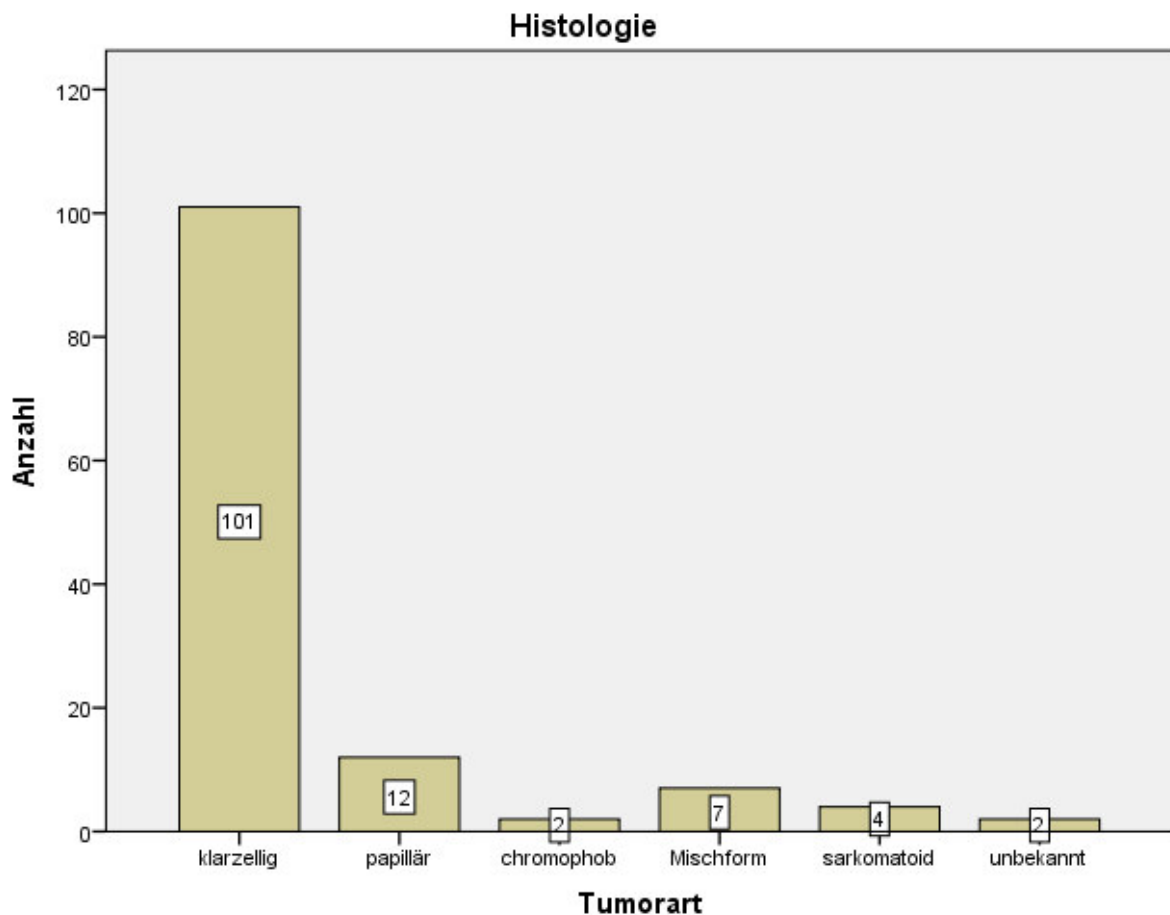
Grad 1=hoch differenziert,

Grad 2= mittelgradig differenziert,

Grad 3=geringgradig differenziert.

In unserer Kohorte fiel ein Patient (0,8 %) in G1, 64 Patienten (53,3 %) in G2 und 55 Patienten (45,8 %) in G3. Von Seiten der Histologie handelte es sich bei allen Patienten um Adenokarzinome. Dabei stellte das klarzellige Nierenzellkarzinom bei 101 Patienten (78,9 %), gefolgt von den papillären Nierenzellkarzinom bei 12 Patienten (9,4 %) die häufigste histologische Ausprägung dar. Es wurde keine Unterscheidung hinsichtlich des papillären Typs 1 und 2 getroffen (Abbildung 6).

Abbildung 6: Histologie

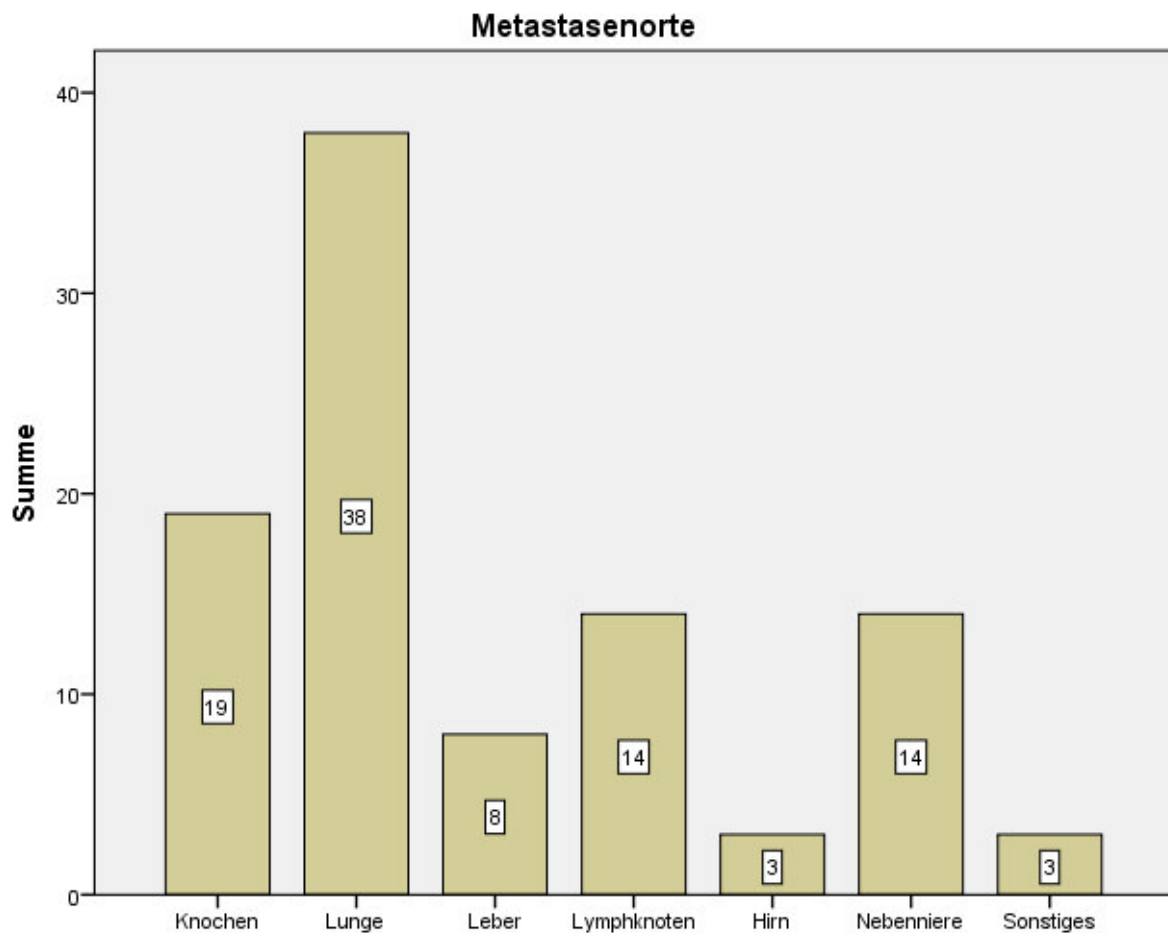


Einen positiven Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Diagnose wiesen 29 Patienten auf. Davon waren 14 Patienten (11,9 %) im Stadium pN1 und 15 Patienten (12,7 %) im Stadium pN2. Bei 73 Patienten (61,9 %) war kein Lymphknotenbefall nachweisbar.

Zum Zeitpunkt der Operation bzw. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren bei insgesamt 61 Patienten (47,7 %) Fernmetastasen vorhanden.

Die Lunge stellte dabei den häufigsten Metastasierungsort dar. 38 Patienten (29,7 %) hatten Metastasen in der Lunge, gefolgt von Metastasierungen in den Knochen (14,8 %), Nebennieren (10,9 %) und Lymphknoten (10,9 %), (Abbildung 7).

Abbildung 7: Metastasenorte zum Zeitpunkt der Operation



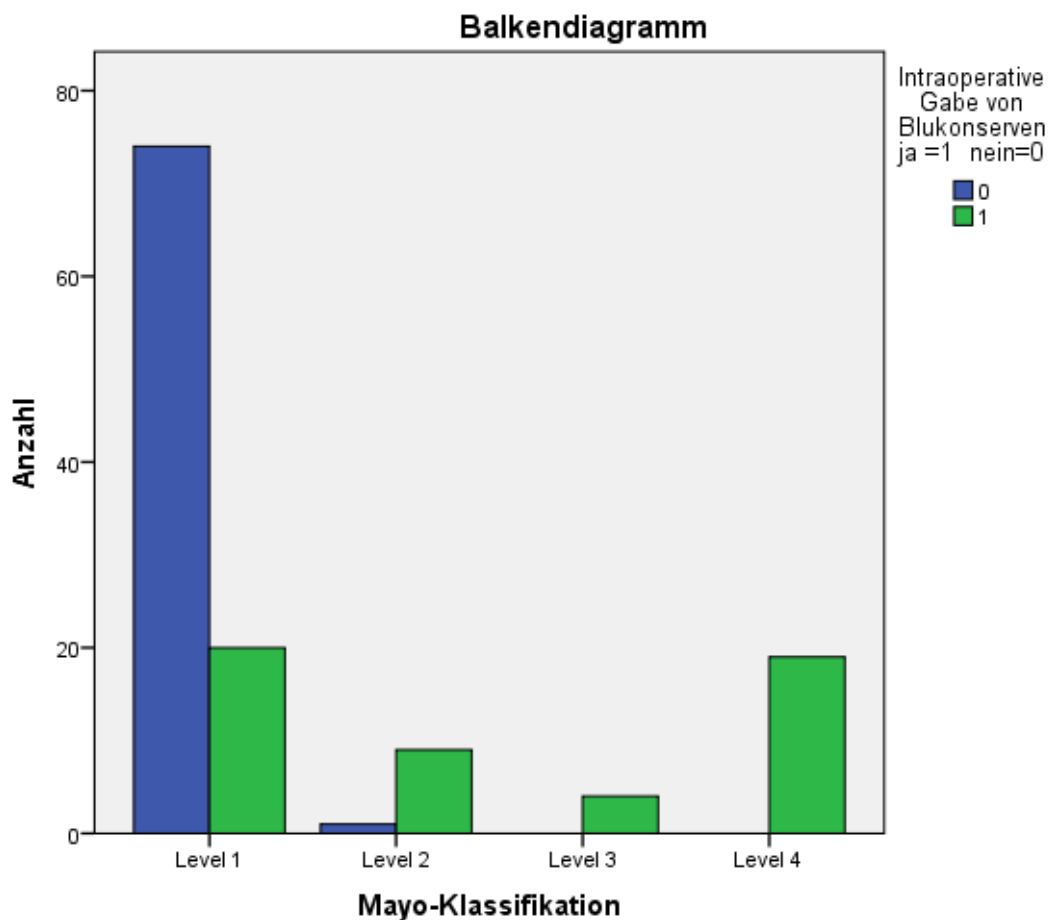
Die Operationsdauer betrug unabhängig von der Art der Operation und dem operativen Zugangsweg zwischen 80 und 655 Minuten, der Median lag bei 215 Minuten.

Als operativer Zugangsweg wurde bei 36 Patienten (28,1 %) ein Chevronschnitt gewählt, bei 20 Patienten (15,6 %) ein Flankenschnitt und ein einseitiger Rippenbogenrandschnitt wurde bei 16 Patienten (12,5 %) durchgeführt.

Bei 19 Patienten (14,8 %) erfolgte ein thorakoabdominelles Vorgehen. Die 31 (24,2 %) laparoskopischen Nephrektomien sind nach der neuen TNM-Klassifikation von 2009 allesamt in das Stadium pT3a einzuordnen. Es fand bei keinem der laparoskopischen Eingriffe eine Konversion auf eine offene Nephrektomie statt. Zusätzlich zur Entfernung der Niere wurde bei 94 Patienten (66,7%) eine Lymphadenektomie durchgeführt, bei 88 Patienten (69,8%) erfolgte auch die Adrenalektomie.

Von insgesamt 127 Patienten bekamen 52 Patienten (40,9 %) intraoperativ Bluttransfusionen mit einem Median von 6 Einheiten (1-31) appliziert. Im Vergleich der Mayo-Gruppen zeigten sich eindeutige Unterschiede in der Signifikanz ($p < 0,0001$). In der Mayo-Gruppe I erhielten nur 21,3 % der Patienten Konserven, in der Mayo-Gruppe II waren es 90 %. In Mayo-Gruppe III und IV bekam jeder Patient mindestens eine Blutkonserve (100 %), (Abbildung 8).

Abbildung 8: Intraoperative Gabe von Blutprodukten im Vergleich mit den Mayostadien



Die durchschnittliche Liegedauer betrug 16 Tage (5-91). Von den 128 Patienten wurden nach der Operation 82 Patienten (64,1 %) mindestens kurzfristig auf die Intensivstation zur Überwachung verlegt. Revisionsoperationen erfolgten im Zeitraum des stationären Aufenthaltes der Nierenresektion in den meisten Fällen 0-28 Tagen postoperativ. Insgesamt war ein solcher Eingriff in 12 Fällen (9,4 %) notwendig. Die Revisionsoperationen erfolgten wegen Abszessen (3x), Darmperforation (1x), Dünndarmileus (1x), Blutungen (3x) und durch Anlegen von Dialyseshunts (4x). Zwischen den einzelnen Gruppen der Mayo-Klinik war kein Unterschied in der Signifikanz vorhanden ($p=0,915$).

Es gab intraoperativ und postoperativ (bis 30 Tage nach der Operation) keine Todesfälle. Bei vier Patienten war eine Relaparotomie notwendig, wegen einer intraoperativen Darmperforation, wegen der Bildung eines Abszesses, wegen einer Hämatombildung und eines Dünndarmileus.

Eine Zusammenfassung der Basischarakteristika nach dem Geschlecht folgt in Tabelle 7.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Basischarakteristika nach dem Geschlecht

Basischarakteristika	Gesamt Median (Min-Max)	Männer	Frauen	p-Wert
Eingeschlossene Patienten	128	92 (71,9 %)	36 (28,1 %)	
Erkrankungsalter	64 (24-92)	64(24-87)	67(42-92)	0,154
Body-Mass-Index	26(19-43)	27(41-20)	26(19-43)	0,121
Zweittumoren	13(10,2 %)	12(13,0%)	1(2,8 %)	0,109
Symptomatik				0,259
Zufallsbefund	39(30,5 %)	29(31,5 %)	10(27,8 %)	
Symptomatisch	86(67,2 %)	62(67,4 %)	24(66,7 %)	
unbekannt	3(2,3 %)	1(1,1 %)	2(5,6 %)	
Art der Symptomatik				
Makrohämaturie	45(35,2 %)	33(35,9 %)	12(33,3 %)	0,787
Flankenschmerzen	20(15,6 %)	12(13,0 %)	8(22,2 %)	0,198
Schmerzen anderer Orts	21(16,4 %)	13(14,1 %)	8(22,2 %)	0,266
B-Symptomatik	39(30,5 %)	27(29,3 %)	12(33,3 %)	0,660
Luftnot, Reizhusten	10(7,8 %)	8(8,7 %)	2(5,6 %)	0,724

Ergebnisse

Anämie	3(2,3 %)	1(1,1 %)	2(5,6 %)	0,133
Neurologische Ausfälle	4(3,1 %)	3(3,3 %)	1(2,8 %)	1,000
Sonstiges	21(16,4 %)	14(15,2 %)	7(19,4 %)	0,562
Tumorgröße (n=126)	8(2,0-30 cm)	8(2,0-30 cm)	8(4,0-15 cm)	0,930
TNM 2002				0,717
T-Stadium				
pT3a	0	0	0	
pT3b	109(85,2 %)	79(85,9 %)	30(83,3 %)	
pT3c	19(14,8 %)	13(14,1 %)	6(16,7 %)	
TNM 2009				0,590
T-Stadium				
pT3a	88 (68,8 %)	62(67,4 %)	26(72,2 %)	
pT3b	21 (16,4 %)	17(18,5 %)	4 (11,1 %)	
pT3c	19 (14,8 %)	13(14,1 %)	6 (16,7 %)	
LK-Stadium (n=118)				0,159
pN0	73(61,9 %)	57(66,3 %)	16(50,0 %)	
pN1	14(11,9 %)	10(11,6 %)	4(12,5 %)	
pN2	15(12,7 %)	11(12,8 %)	4(12,5 %)	
pNx	16(13,6 %)	8(9,3 %)	8(25,0 %)	
M-Stadium (n=128)				0,951
cM0	67(52,3 %)	48(52,2 %)	19(52,8 %)	
cM1	61(47,7 %)	44(47,8 %)	17(47,2 %)	
R-Stadium				0,711
R0	60(46,9 %)	46(50,0 %)	14(38,9 %)	
R1	25(19,5 %)	18(19,6 %)	7(19,4 %)	
R2	11(8,6 %)	7(7,6 %)	4(11,1 %)	
Rx	8(6,3 %)	6(6,5 %)	2(5,6 %)	
Fehlend	24(18,8 %)	15(16,3 %)	9(25,0 %)	
Grading (n=120)				1,000
G1	1(0,8 %)	1(1,1 %)	0 (0 %)	
G2	64(53,3 %)	47(53,4 %)	17(53,1 %)	
G3	55(45,8 %)	40(45,5 %)	15(46,9 %)	

Histologischer Zelltyp				0,521
klarzellig	101 (78,9 %)	72 (78,3 %)	29 (80,6 %)	
papillär	12 (9,4 %)	10 (10,9 %)	2 (5,6 %)	
gemischtzellig	7 (5,5 %)	6 (6,5 %)	1 (2,8 %)	
sarkomatoid	4 (3,1 %)	2 (2,2 %)	2 (5,6 %)	
chromophob	2 (1,6 %)	1 (1,1 %)	1 (2,8 %)	
Unbekannt	2 (1,6 %)	1 (1,1 %)	1 (2,8 %)	
Tumorlokalisation				0,204
Rechts	63 (49,2 %)	48 (52,2 %)	15 (41,7 %)	
Links	62 (48,4 %)	43 (46,7 %)	19 (52,8 %)	
Bilateral	3 (2,3 %)	1 (1,1 %)	2 (5,6 %)	
Krankenhausverweildauer	16(5-91)	16(5-79)	17(6-91)	0,272
Krankenhausverweildauer mit Intensivaufenthalt	21(9-91)			
Krankenhausverweildauer ohne Intensivaufenthalt	10(5-54)			
Krankenausverweildauer bei postoperativen Komplikationen	22(8-91)			
Krankenhausverweildauer ohne postoperative Komplikationen	13(5-42)			
Art der Operation				
offene Nephrektomie	97(75,8 %)	67(72,8 %)	30(83,3 %)	0,212
Lap. Nephrektomie	31(24,2 %)	25(27,2 %)	6(16,7 %)	
Schnittführung				0,679
Flankenschnitt	20 (15,6 %)	15(16,3 %)	5(13,9 %)	
Rippenbogenrandschnitt	16 (12,5 %)	9(9,8 %)	7(19,4 %)	
Thorakoabdominell	19 (14,8 %)	13(14,1 %)	6(16,7 %)	
Chevronschnitt	36 (28,1 %)	25(27,2 %)	11(30,6 %)	

Ergebnisse

Mediane Laparatomie	1 (0,8 %)	1(1,1 %)	0	
Laparoskopisch	31 (24,2 %)	25(27,2 %)	6(16,7 %)	
Unbekannt	5 (3,9 %)	4(4,3 %)	1(2,8 %)	
Lymphadenektomie				0,101
Ja	94(66,7 %)	72(78,3 %)	22(61,1 %)	
Nein	19(13,5 %)	12(13,0 %)	7(19,4 %)	
Unbekannt	15(10,6 %)	8(8,7 %)	7(19,4 %)	
Adrenalektomie				0,758
Ja	88(69,8 %)	62(68,1 %)	26(74,3 %)	
Nein	27(21,4 %)	21(23,1 %)	6(17,1 %)	
unbekannt	11(8,7 %)	8(8,8 %)	3(8,6 %)	
Operationsdauer in Minuten	215(80-655)	225(80-655)	207,5(105-600)	0,309
Operationsdauer nach TNM 2002				
pT3b	200(80-468)			0,214
pT3c	435(265-655)			0,043
Operationsdauer nach TNM 2009				
pT3a	185(80-465)			0,167
pT3b	250(120-455)			0,501
pT3c	435(265-655)			0,043
Operationsdauer nach Art der Operation				
Offene Nephrektomie	222(80-655)			0,268
Lap. Nephrektomie	215(120-330)			0,565
Operativer Zugangsweg				
Offen retroperitonealer Zugang	n=24(18,8 %) 171(80-468)			
Offen transperitonealer Zugang	n=53(41,4 %) 235(105-655)			
Offen thorakoabdominaler Zugang	n=19(14,8 %) 370(120-600)			

Ergebnisse

Lap. transperitoneal	n=31(24,2 %) 215(120-330)			
Unbekannt	n=1(0,8 %) 147(147-147)			
Metachrone Metasektomie				0,310
ja	33(25,8 %)	27(29,3 %)	6(16,7 %)	
nein	51(39,8 %)	34(37,0 %)	17(47,2 %)	
unbekannt	44(34,4 %)	31(33,7 %)	13(36,1 %)	
Nachbeobachtungszeit- raum				
Tod Nachbeobachtungs- zeitraum bis zum Tod in Monaten:	68(53,1 %) 12(1-106)	47(51,1 %)	21(58,3 %)	0,390
Lebend Nachbeobachtungs- zeitraum bis zum letzten "Follow-up" in Monaten:	50(39,1 %) 53,5(2-116)	39(42,4 %)	11(30,6 %)	
unbekannt	10(7,8 %)	6(6,5 %)	4(11,1 %)	
Gesamtüberleben in Monaten	n=118 23,5(1-116)	n=86 29,5(2-116)	n=32 16(1-72)	
Gesamtüberleben in Monaten bei Patienten ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Operation	n=59 12(1-72)	n=43 15(2-67)	n=16 10,5(1-72)	
Gesamtüberleben in Monaten bei Patienten mit Metasasen zum Zeitpunkt der Operation	n=59 48(3-116)	n=43 66(3-116)	n=16 24,5(3-60)	

Eine Zusammenfassung der Basischarakteristika nach dem TMN-Stadium von 2009 folgt in Tabelle 8.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Basischarakteristika nach dem TNM-Stadium von 2009

Basischarakteristika	Gesamt Median (Min-Max)	pT3a	pT3b	pT3c	p-Wert
Eingeschlossene Patienten	128	88(68,8 %)	21(16,4 %)	19(14,8 %)	
Erkrankungsalter	64 (24-92)	64(24-92)	67(40-75)	64(43-77)	0,476
Body-Mass-Index	26(19-43)	26,50(19-41)	25(20-43)	28(24-34)	0,286
Zweitumoren	13(10,2 %)	9(10,2 %)	1(4,8 %)	3(15,8 %)	0,514
Symptomatik:					0,646
Zufallsbefund	39(30,5 %)	28(31,8 %)	7(33,3 %)	4(21,1 %)	
Symptomatisch	86(67,2 %)	57(64,8 %)	14(66,7 %)	15(78,9 %)	
unbekannt	3(2,3 %)	3(3,4 %)	0	0	
Tumorgröße (n=126)	8(2,0-30 cm)	8(3-16 cm)	9(2-30 cm)	8(5-18 cm)	0,333
LK-Stadium (n=118)					0,537
pN0	73(61,9 %)	45(56,3 %)	15(71,4 %)	13(76,5 %)	
pN1	14(11,9 %)	10(12,5 %)	3(14,3 %)	1(5,9 %)	
pN2	15(12,7 %)	11(13,8 %)	2(9,5 %)	2(11,8 %)	
pNx	16(13,6 %)	14(17,5 %)	1(4,8 %)	1(5,9 %)	
M-Stadium (n=128)					0,024
cM0	67(52,3 %)	39(44,3 %)	14(66,7 %)	14(73,7 %)	
cM1	61(47,7 %)	49(55,7 %)	7(33,3 %)	5(26,3 %)	
R-Stadium					0,062
R0	60(46,9 %)	49(55,7 %)	7(33,3 %)	4(21,1 %)	
R1	25(19,5 %)	15(17,0 %)	5(23,8 %)	5(26,3 %)	
R2	11(8,6 %)	5(5,7 %)	2(9,5 %)	4(21,1 %)	
Rx	8(6,3 %)	3(3,4 %)	2(9,5 %)	3(15,8 %)	
Fehlend	24(18,8 %)	16(18,2 %)	5(23,8 %)	3(15,8 %)	
Grading (n=120)					0,877
G1	1(0,8 %)	1(1,2 %)	0	0	
G2	64(53,3 %)	42(51,9 %)	13(61,9 %)	9(50,0 %)	
G3	55(45,8 %)	38(46,9 %)	8(38,1 %)	9(50,0 %)	

Histologischer Zelltyp					0,627
klarzellig	101 (78,9 %)	70(79,5 %)	15(71,4 %)	16(84,2 %)	
papillär	12 (9,4 %)	7(8,0 %)	2(9,5 %)	3(15,8 %)	
gemischtzellig	7 (5,5 %)	4(4,5 %)	3(14,3 %)	0	
sarkomatoid	4 (3,1 %)	3(3,4 %)	1(4,8 %)	0	
chromophob	2 (1,6 %)	2(2,3 %)	0	0	
Unbekannt	2 (1,6 %)	2(2,3 %)	0	0	
Tumorlokalisation					0,011
Rechts	63 (49,2 %)	34(38,6%)	15(71,4 %)	14(73,7 %)	
Links	62 (48,4 %)	51(58,0%)	6(28,6 %)	5(26,3 %)	
Bilateral	3 (2,3 %)	3(3,4%)	0	0	
Krankenhausverweildauer	16(5-91)	15(5-91)	20(9-79)	23(12-43)	0,193
Art der Operation					
offene Nephrektomie	97(75,8 %)	57(64,8 %)	21(100 %)	19(100 %)	<0,001
Lap. Nephrektomie	31(24,2 %)	31(35,2 %)	0	0	
Schnittführung					
Flankenschnitt	20 (15,6 %)	19(21,6 %)	1(4,8 %)	0	<0,001
Rippenbogenrandschnitt	16 (12,5 %)	14(15,9 %)	2(9,5 %)	0	
Thorakoabdominell	19(14,8 %)	0	0	19(100,0 %)	
Chevronschnitt	36 (28,1 %)	21(23,9 %)	15(71,4 %)	0	
Mediane Laparatomie	1 (0,8 %)	0	1(4,8 %)	0	
Laparoskopisch	31 (24,2 %)	31(35,2 %)	0	0	
Unbekannt	5 (3,9 %)	3(3,4 %)	2(9,5 %)	0	
Lymphadenektomie					
Ja	94(66,7 %)	58(65,9 %)	18(85,7 %)	18(94,7 %)	0,024
Nein	19(13,5 %)	19(21,6 %)	0	0	
Unbekannt	15(10,6 %)	11(12,5 %)	3(14,3 %)	1(5,3 %)	
Adrenalektomie					
Ja	88(69,8 %)	53(61,6 %)	17(81,0 %)	18(94,7 %)	0,002
Nein	27(21,4 %)	26(30,2 %)	0	1(5,3 %)	
unbekannt	11(8,7 %)	7(8,1 %)	4(19,0 %)	0	
Operationsdauer in Minuten	215 (80-655)	185 (80-468)	250 (120-455)	435 (265-655)	<0,001

Metachrone Metasektomie					
ja	33(25,8 %)	26(29,5 %)	6(28,6 %)	1(5,3 %)	0,132
nein	51(39,8 %)	30(34,1 %)	10(47,6 %)	11(57,9 %)	
unbekannt	44(34,4 %)	32(36,4 %)	5(23,8 %)	7(36,8 %)	
Nachbeobachtungszeitraum					
Tod	68(53,1 %)	48(54,5 %)	11(52,4 %)	9(47,4 %)	0,940
Lebend	50(39,1 %)	33(37,5 %)	8(38,1 %)	9(47,4 %)	
unbekannt	10(7,8 %)	7(8,0 %)	2(9,5 %)	1(5,3 %)	
Gesamtüberleben in Monaten	n=118 23,5(1-116)	23(1-116)	44(6-106)	9,5(3-98)	0,325

Eine Zusammenfassung der Basischarakteristika nach der Mayo-Klassifikation folgt in Tabelle 9.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Basischarakteristika nach der Mayo-Klassifikation

Charakteristik	Tumorlevel 1	Tumorlevel 2	Tumorlevel 3	Tumorlevel 4	p-Wert
Anzahl(%)	Median(Min/Max)	Median(Min/Max)	Median(Min/Max)	Median(Min/Max)	
Eingeschlossene Patienten	95(74,2 %)	10(7,8 %)	4(3,1 %)	19(14,8 %)	
Erkrankungsalter	64(24-92)	69,5(64-75)	60,5(45-73)	64(43-77)	0,284
Body-Mass-Index	26(19-43)	25,5(20-31)	24(21-37)	28(24-34)	0,567
Zweitumoren	9(9,5 %)	1(10,0 %)	0	3(15,8 %)	0,762
Symptomatik:					0,739
Zufallsbefund	31(32,6 %)	2(20,0 %)	2(50,0 %)	4(21,1 %)	
Symptomatisch	61(64,2 %)	8(80,0 %)	2(50,0 %)	15(78,9 %)	
unbekannt	3(3,2 %)	0	0	0	
Tumorgröße (n=126)	8(3-30) n=94	8,6(5-16) n=10	8(2-12) n=4	8(5-18) n=18	0,187
LK-Stadium (n=118)	n=87	n=10	n=4	n=17	0,756
pN0	50(57,5 %)	6(60 %)	4(100 %)	13(76,5 %)	

Ergebnisse

pN1	11(12,6 %)	2(20,0 %)	0	1(5,9 %)	
pN2	12(13,8 %)	1(10,0 %)	0	2(11,8 %)	
pNx	14(16,1 %)	1(10,0 %)	0	1(5,9 %)	
M-Stadium (n=128)	n=95	n=10	n=4	n=19	0,034
cM0	45(47,4 %)	4(40,0 %)	4(100,0 %)	14(73,7 %)	
cM1	50(52,6 %)	6(60,0 %)	0	5(26,3 %)	
R-Stadium					0,073
R0	52(54,7 %)	3(30,0 %)	1(25,0 %)	4(21,1 %)	
R1	16(16,8 %)	2(20,0 %)	2(50,0 %)	5(26,3 %)	
R2	6(6,3 %)	1(10,0 %)	0	4(21,1 %)	
Rx	3(3,2 %)	2(20,0 %)	0	3(15,8 %)	
Fehlend	18(18,9 %)	2(20,0 %)	1(25,0 %)	3(15,8 %)	
Grading (n=120)					0,974
G1	1(1,1 %)	0	0	0	
G2	47(53,4 %)	5(50,0 %)	3(75,0 %)	9(50,0 %)	
G3	40(45,5 %)	5(50,0 %)	1(25,0 %)	9(50,0 %)	
Histologischer Zelltyp					0,605
klarzellig	75(78,9 %)	8(80,0 %)	2(50,0 %)	16(84,2 %)	
papillär	7(7,4 %)	1(10,0 %)	1(25,0 %)	3(15,8 %)	
gemischtzellig	6(6,3 %)	1(10,0 %)	0	0	
sarkomatoid	3(3,2 %)	0	1(25,0 %)	0	
chromophob	2(2,1 %)	0	0	0	
Unbekannt	2(2,1 %)	0	0	0	
Tumorlokalisation					0,019
Rechts	39(41,1 %)	9(90,0 %)	1(25,0 %)	14(73,7 %)	
Links	53(55,8 %)	1(10,0 %)	3(75,0 %)	5(26,3 %)	
Bilateral	3(3,2 %)	0	0	0	

Ergebnisse

Krankenhausverweildauer	15(5/91)	21(9/33)	26,5(16/29)	23(12/43)	0,000255
Aufenthaltsdauer (auf Intensivstation +Intermediate-care)	1 (1/44) n=46	1 (1/5) n=10	2,5(1/5) n=4	4 (1/20) n=19	0,000340
Anzahl Transfusionen intraoperativ	20(21,3 %)	9(90,0 %)	4(100,0 %)	19(100,0 %)	<0,001
Anzahl der intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentrate	3 (1/10)	3(1/12)	6,5(4/25)	10(4/31)	0,000109
Anzahl Transfusionen postoperativ	22(23,4 %)	2(20,0 %)	3(75,0 %)	10(55,6 %)	0,007
Anzahl der postoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentrate	2(1/19)	3(2/4)	2(2/4)	2(1/6)	0,995
Dauer des Herz-Kreislaufstillstandes				26(16/60)	
Art der Operation					0,003
offene Nephrektomie	64(67,4 %)	10(100,0 %)	4(100,0 %)	19(100,0 %)	
Lap. Nephrektomie	31(32,6 %)	0	0	0	
Schnittführung					
Flankenschnitt	20 (21,1 %)	0	0	0	<0,001
Rippenbogenrand-schnitt	14 (14,7 %)	2 (20,0 %)	0	0	
Thorakoabdominell	0	0	0	19(100,0 %)	
Chevronschnitt	24 (25,3 %)	8 (80,0 %)	4(100,0 %)	0	
Mediane Laparatomie	1 (1,1 %)	0	0	0	
Laparoskopisch	31 (32,6 %)	0	0	0	
Unbekannt	5 (5,3 %)	0	0	0	
Lymphadenektomie					0,114
Ja	63(67,0 %)	9(90,0 %)	4(100,0 %)	18(94,7 %)	
Nein	18(19,1 %)	0	0	0	
Unbekannt	13(13,8 %)	1(10,0 %)	0	1(5,3 %)	
Adrenalektomie					0,037
Ja	57(61,3 %)	9(90,0 %)	4(100,0 %)	18(94,7 %)	

Ergebnisse

Nein	26(28,0 %)	0	0	1(5,3 %)	
unbekannt	10(10,8 %)	1(10,0 %)	0	0	
Operationsdauer in Minuten	185 (80/468)	237,5(123/320)	340 (210/455)	435 (265/655)	<0,01
Metachrone Metasektomie					0,204
ja	29(30,5 %)	3(30,0 %)	0	1(5,3 %)	
nein	33(34,7 %)	5(50,0 %)	2(50,0 %)	11(57,9 %)	
unbekannt	33(34,7 %)	2(20,0 %)	2(50,0 %)	7(36,8 %)	
Nachbeobachtungszeitraum					0,427
Tod	50(52,6 %)	8(80,0 %)	1(25,0 %)	9(47,4 %)	
Lebend	37(38,9 %)	2(20,0 %)	2(50,0 %)	9(47,4 %)	
unbekannt	8(8,4 %)	0	1(25,0 %)	1(5,3 %)	
Gesamtüberleben in Monaten	25(1-116)	31,5(6-106)	27(8-45)	9,5(3-98)	0,514

5.2 Peri- und postoperative Komplikationen

Im Patientenkollektiv wurde kein intraoperativer oder perioperativer Todesfall beobachtet (keine perioperative Mortalität).

Die peri- und postoperativen Komplikationen der Patienten wurden zunächst vereinfacht in folgenden zwei Tabellen dargestellt (Tabelle 10 und Tabelle 11). Unter den postoperativen Komplikationen, versteht man Komplikationen die kurz nach der Operation bzw. im Zeitraum des stationären Aufenthaltes entstanden sind. Anschließend erfolgte die Einteilung der postoperativen Komplikation mithilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation.

Tabelle 10: Komplikationen intraoperativ

Art der Komplikation	Patienten(%)
Darmverletzungen	1(0,8 %)
Pleuraverletzungen	3(2,3 %)
Milzverletzungen	4(3,1 %)
Leberverletzungen	4(3,1 %)
Gefäßverletzungen	19(14,8 %)
Art. Embolie	1(0,8 %)
Pankreasverletzungen	2(1,5 %)
Sonstiges	13(10,0 %)

Unter Sonstiges waren die häufigsten Komplikationen: Kammertachykardien (2), axidentelle Eröffnung des Tumors (1) , Adhäsionen (1), Läsionen am Zwerchfell, Verletzungen der Gallenblase (1), zusätzliche Entnahme folgender Strukturen: Cholecystektomie (1), Ovarialzyste (1), Gewächs an der vorderen Magenwand (1); Pankreasteilresektion (1).

Tabelle 11: Komplikationen postoperativ

Art der Komplikation	Patienten(%)
Wundheilungsstörung	9(7,0 %)
Akutes Nierenversagen	13(10,2 %)
Postoperative Dialyse	5(3,9 %)
Lungenembolie	3(2,3 %)
Pneumonie	5(3,9 %)
Pneumothorax	7(5,5 %)
Thoraxdrainage	8(6,3 %)
Nachblutungen	12(9,4 %)
Sonstiges	45(35,2 %)

Unter Sonstiges waren die häufigsten Komplikationen: Herz-Kreislaufprobleme (24), Harnwegsinfekte (6) Paresen (3), Ileus (3), Rhabdomyolyse (1) Hydrozele (1), Weber-B-Fraktur (1); Milzläsion (1), Koliken (1), Spätabszeß (1)

5.2.1 Clavien-Dindo-Klassifikation für postoperative Komplikationen

Um die postoperativen Komplikationen auswerten zu können (Tabelle 12, Tabelle 13 und Abbildung 9), nutzen wir das standardisierte Clavien-Dindo Klassifikationssystem (Clavien et al., 2009).

Tabelle 12: Clavien-Klassifikation für postoperative Komplikationen

Clavien-Dindo Klassifikation	Anzahl(%)	Männer(%)	Frauen(%)	p-Wert
keine postoperativen Komplikationen	53(41,1 %)	38(41,3 %)	15(41,7 %)	0,253
Grad 1	8(6,3 %)	7(7,6 %)	1(2,8 %)	
Grad 2	29(22,5 %)	24(26,1 %)	5(13,9 %)	
Grad 3	21(16,4 %)	12(13,0 %)	9(25,0 %)	
Grad 4	17(13,3 %)	11(12,0 %)	6(16,7 %)	
Grad 5	0	0	0	

Clavien-Klassifikation für postoperative Komplikationen

- Grad I** Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch)
- Grad II** Leichte Komplikationen, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen
- Grad III** Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist
- Grad IIIa** wie zuvor jedoch ohne Vollnarkose
- Grad IIIb** wie zuvor jedoch mit Vollnarkose
- Grad IV** Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
- Grad IVa** Versagen eines Organs
- Grad IVb** Versagen mehrerer Organe
- Grad V** Tod durch Komplikation hervorgerufen

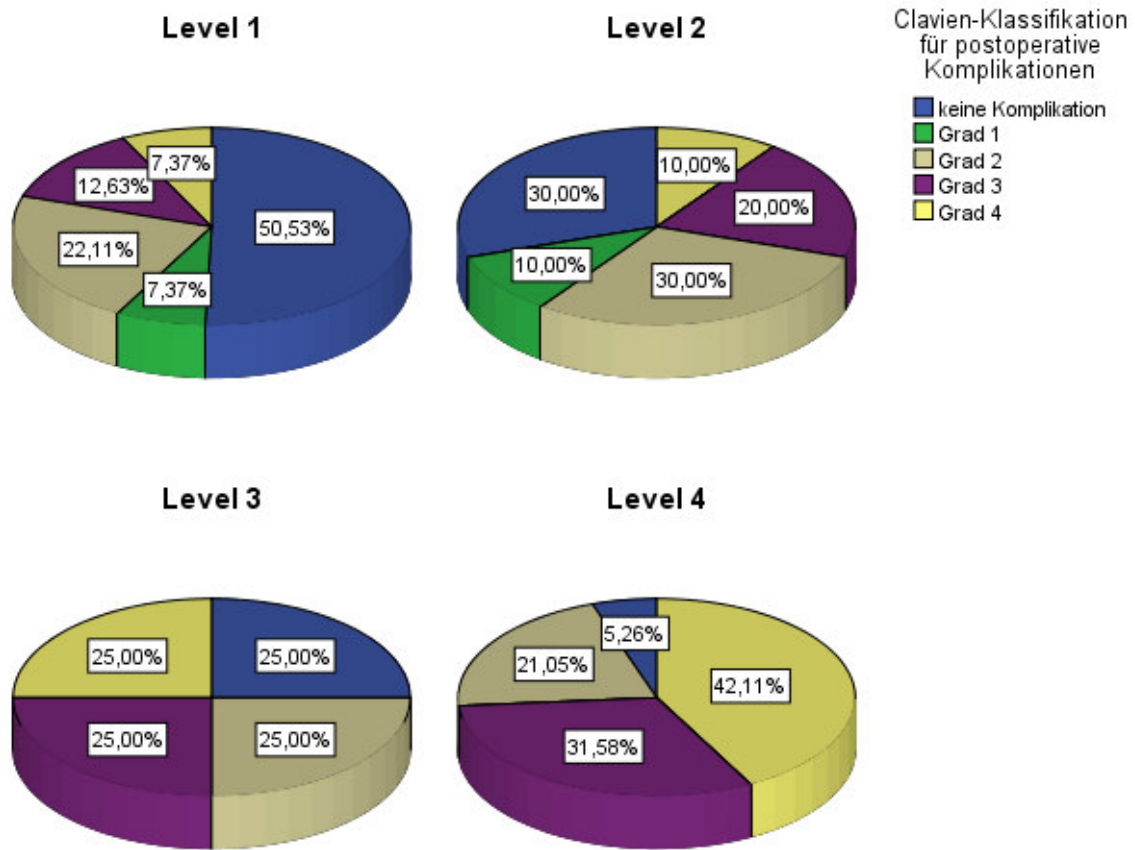
5.2.2 Komplikationsrate bei Patienten mit Tumorthrombus, eingeteilt nach der Mayo-Klassifikation

Tabelle 13: Clavien-Dindo-Klassifikation nach Mayo-Klassifikation

	Keine postoperativen Komplikationen	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	p- Wert
Gesamt (n=128)	53(41,1 %)	8(6,3 %)	29(22,5 %)	21(16,4 %)	17(13,3 %)	0	0,004
Tumorlevel I (n=95)	48(50,5 %)	7(7,4 %)	21(22,1 %)	12(12,6 %)	7(7,4 %)	0	
Tumorlevel II (n=10)	3(30,0 %)	1(10,0 %)	3(30,0 %)	2(20,0 %)	1(10,0 %)	0	
Tumorlevel III (n=4)	1(25,0 %)	0	1(25,0 %)	1(25,0 %)	1(25,0 %)	0	
Tumorlevel IV (n=19)	1 (5,3 %)	0	4(21,1 %)	6(31,6 %)	8(42,1 %)	0	

Von den 19 Patienten mit suprahepatischen und intraatrialen Tumorthrombus fanden sich bei 8 Patienten (42,1 %) schwere Komplikationen im Sinne eines Versagens von mindestens einem Organ. Bei 1 von 19 Patienten (5,3 %) im Tumorlevel IV zeigten sich keine postoperativen Komplikationen. Zwischen den einzelnen Mayo-Stadien zeigte sich im Chi-Quadrat Test nach Pearson ein Unterschied in der Signifikanz ($p=0,004$).

Abbildung 9: Unterschiede der postoperativen Komplikationen zum Mayo-Stadium



5.3 Metastasenstatus zum Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up"

Von den 128 Patienten mit Tumorthrombus hatten 61 Patienten (47,7 %) bereits zum Zeitpunkt der Operation Metastasen. Es handelte sich dabei um folgende Metastasenorte (Tabelle 14):

5.3.1 Synchrone Metastasenorte bei Primärdiagnose (vor Operation)

Tabelle 14: synchrone Metastasenorte

Metastasenorte	Patienten Anzahl n	Männer(%)	Frauen(%)	p-Wert
Knochen	19(14,8 %)	12(13,0 %)	7(19,4 %)	0,360
Lunge	38(29,7 %)	28(30,4 %)	10(27,8 %)	0,767
Leber	8(6,3 %)	4(4,3 %)	4(11,1 %)	0,220
Lymphknoten	14(10,9 %)	13(14,1 %)	1(2,8 %)	0,111

Hirn	3(2,3 %)	3(3,3 %)	0	0,559
Nebenniere	14(10,9 %)	10(10,9 %)	4(11,1 %)	1
Sonstiges	3(2,3 %)	1(1,1 %)	2(5,6 %)	0,191

Unter Sonstiges sind folgende Metastasierungsorte zu nennen Zwerchfell, Zunge, mediastinale und hiläre Lymphome

5.3.2 Überlebenszeiten der unterschiedlichen Metastasenorte

Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigten zwischen den Metastasenorten: Knochen, Lunge, Leber, Nebenniere, Lymphknoten und Hirn gegenüber Patienten ohne Metastasen folgende mediane Überlebenszeiten (Tabelle 15):

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten ohne Metastasen lag bei 106 Monaten.

Tabelle 15: Mediane Überlebenszeiten der verschiedenen Metastasenorte

Metastasenorte	mediane Überlebenszeiten in Monaten
Knochen	21
Lunge	12
Leber	5
Nebenniere	21
Lymphknoten	22
Hirn	25

Von 68 (53,1 %) der 128 Patienten entwickelten im Verlauf der Nachbeobachtung weitere oder erstmalig Metastasen (Tabelle 16).

Von den 67 (52,3 %) Patienten ohne Metastasenbefall zum Zeitpunkt der Operation waren 27 Patienten (40,3 %) zum Ende ihrer Nachbeobachtungszeit metastasenfrei (Tabelle 16).

Bei 10 Patienten von insgesamt 61 (47,7 %) zum Zeitpunkt der Operation metastasierten Patienten (16,4 %) änderte sich im Nachbeobachtungszeitraum der Metastasenstatus nicht (Tabelle 16).

Bei 23 Patienten (18,0 %) konnte keine Aussage über den weiteren Metastasenverlauf ermittelt werden (Tabelle 16).

Bei 38 (62,3 %) Patienten von insgesamt 61 Patienten mit primär stattgefundener Metastasierung zum Operationszeitpunkt entwickelten sich im Verlauf weitere Metastasen (Tabelle 16).

Bei 30 (44,8 %) Patienten von insgesamt 67 Patienten mit zunächst keiner Metastasierung zum Operationszeitpunkt entwickelten sich im Verlauf erstmalig Metastasen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Metastasenstatus im Nachbeobachtungszeitraum

Metastasenstatus im Nachbeobachtungszeitraum	Anzahl(%)	Männer(%)	Frauen(%)	Mediane Nachbeobachtungszeit (in Monaten)
Keine Metastasen	27(40,3 %)	19(20,7 %)	8(22,2 %)	Nicht genug Ereignisse
Keine Veränderungen zum synchronen Metastasenstatus	10(7,8 %)	8(8,7 %)	2(5,6 %)	15
Metachrone Metastasen bei primär nicht metastasierten Patienten	30(44,8 %)	24(50 %)	6(31,6 %)	41
Metachrone Metastasen bei primär metastasierten Patienten	38(62,3 %)	28(63,6 %)	10(58,8 %)	21
Metachrone (neue) Metastasen gesamt	68(53,1 %)	52(56,5 %)	16(44,4 %)	27
Unbekannter Metastasenverlauf	23(18,80 %)	13(14,1 %)	10(27,8 %)	5

5.4 Charlson-Comorbidity-Score

Der Score konnte für 127 Patienten ermittelt werden. Patienten mit dem Charlson-Comorbidity-Score von 0-9 wurden operiert. Den meisten Patienten wurde der Score 0 zugeordnet (48 %). Unterschiede innerhalb der Mayo-Gruppen (Level I-IV) bezüglich der Komorbiditätsgrade erreichten nicht das Signifikanzniveau (p=0,629).

Ergebnisse

Zur Vereinfachung der Komorbidität erfolgte die Einteilung in vier Krankheitsgrade mit Alterskorrektur und ohne Alterskorrektur nach folgendem Punktesystem (Tabelle 17 und Tabelle 18).

Tabelle 17: Charlson-Komorbidity-Score Punktesystem

Charlson Index	0	1-2	3-4	>=5
Punktwert (ohne Alter):				
Komorbiditätsgrad	1	2	3	4
Einteilung der Komorbidität in vier Krankheitsstufen	Keine Zweiterkrankungen	Leichte-mäßige Erkrankungen	Mittel-schwere Erkrankungen	Sehr schwere Erkrankungen

Alter in Jahren	Kodierung	Punktwert
bis 49	0	0
50 – 59	1	1
60 – 69	2	2
70 – 79	3	3
80 – 89	4	4
90 - 98	5	5

Gesamtpunktwert (Komorbidität + Alter)

Tabelle 18: Komorbiditätsgrad mit und ohne Alterskorrektur

Komorbiditätsgrad	ohne Alterskorrektur	mit Alterskorrektur
1 - keine Zweiterkrankungen	61(48%)	10(7,9%)
2 - Leichte-mäßige Erkrankungen	43(33,9%)	44(34,6%)
3 - Mittel-schwere Erkrankungen	18(14,2%)	42(33,1%)
4 - sehr schwere Erkrankungen	5(3,9%)	31(24,4%)

Die Mayo-Gruppen zeigten bezüglich der Komorbiditätsgrade weder mit noch ohne Alterskorrektur Unterschiede in der Signifikanz.

Charlson-Score ohne Alterskorrektur: $p=0,901$

Charlson-Score mit Alterskorrektur: $p=0,857$

Tabelle 19: Komorbiditätsgrad nach Männern und Frauen getrennt

Komorbiditätsgrad	Männer ohne AK(%)	Männer mit AK(%)	Frauen ohne AK(%)	Frauen mit AK(%)
1 - keine Zweiterkrankungen	45(48,9 %)	9(9,8 %)	16(45,7 %)	1(2,9 %)
2 - Leichte-mäßige Erkrankungen	30(32,6 %)	33(35,9 %)	13(37,1 %)	11(31,4 %)
3 - Mittel-schwere Erkrankungen	14(15,2 %)	28(30,4 %)	4(11,4 %)	14(40,0 %)
4 - sehr schwere Erkrankungen	3(3,3 %)	22(23,9 %)	2(5,7 %)	9(25,7 %)

5.4.1 Operationsdauer in Abhängigkeit vom Charlson-Komorbiditätsgrad

Tabelle 20: Operationsdauer in Abhängigkeit vom Charlson-Komorbiditätsgrad

Komorbiditätsgrad	Patienten(%)	Median	Minimum	Maximum
1 - keine Zweiterkrankungen	61(48%)	230,00	105	530
2 - Leichte-mäßige Erkrankungen	43(33,9%)	215,00	80	540
3 - Mittel-schwere Erkrankungen	18(14,2%)	210,00	120	655
4 - sehr schwere Erkrankungen	5(3,9%)	180,00	105	225

5.5 Überlebenszeiten bei Patienten mit Tumorthrombus nach Kaplan-Meier

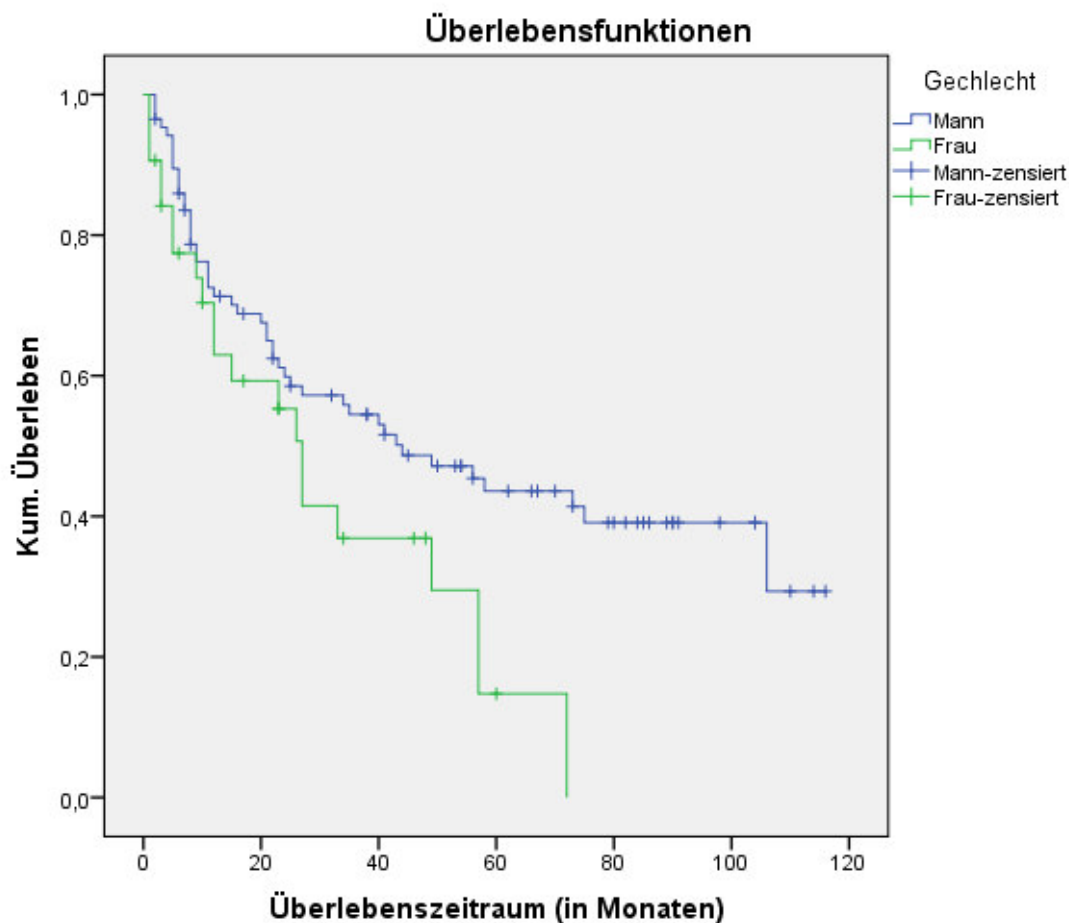
5.5.1 Überlebenszeiten von Männern und Frauen

Insgesamt wurden in unserer Kohorte 92 Männer (71,9%) und 36 Frauen (28,1%) eingeschlossen. Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigte bezüglich der Geschlechter einen signifikanten Unterschied in medianer Überlebenszeit und in den Überlebensraten (Tabelle 21 und Abbildung 10).

Tabelle 21: Überlebenszeiten von Männern und Frauen im Vergleich

Geschlecht	Log-Rank (p-Wert)	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	95%- Konfidenzintervall
Männer	0,032	44	22,181/65,819
Frauen		27	21,414/32,586

Abbildung 10: Vergleich der Geschlechter auf das Überleben



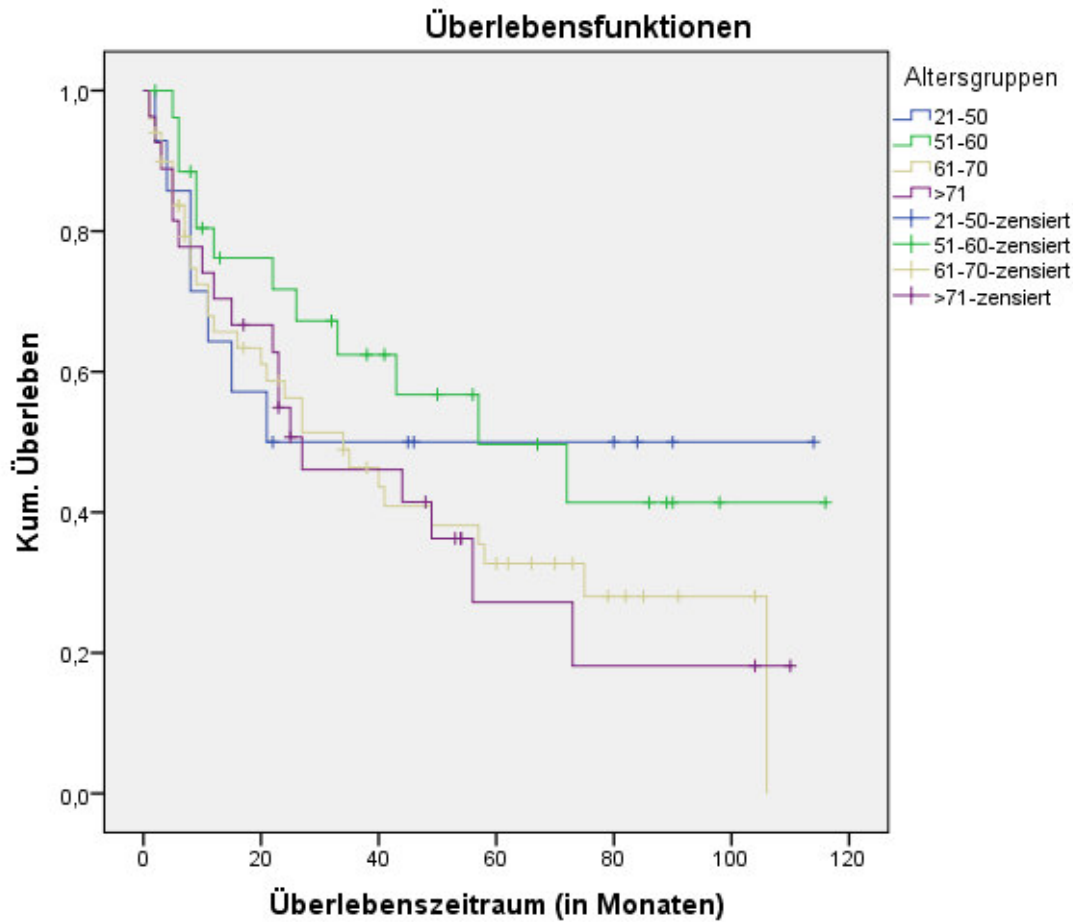
5.5.2 Überlebenszeiten im altersspezifischen Vergleich

Um einen möglichen Einfluss des Alters auf das Überleben untersuchen zu können, unterteilten wir unsere Patienten in insgesamt vier verschiedene Alterskategorien. Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigte bezüglich der Alterskategorien keinen signifikanten Unterschied in den Überlebensraten (Tabelle 22 und Abbildung 11).

Tabelle 22: Altersspezifisches Überleben im Vergleich

Alterskategorien (in Jahren)	Anzahl der Fälle (n)	Log-Rank (p-Wert)	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	95%- Konfidenzintervall
21-50	14	0,389	21	Berechnung nicht möglich
51-60	27		57	14,815/99,185
61-70	50		34	15,231/52,769
< 71	27		27	6,843/47,157

Abbildung 11: Altersspezifisches Überleben im Vergleich



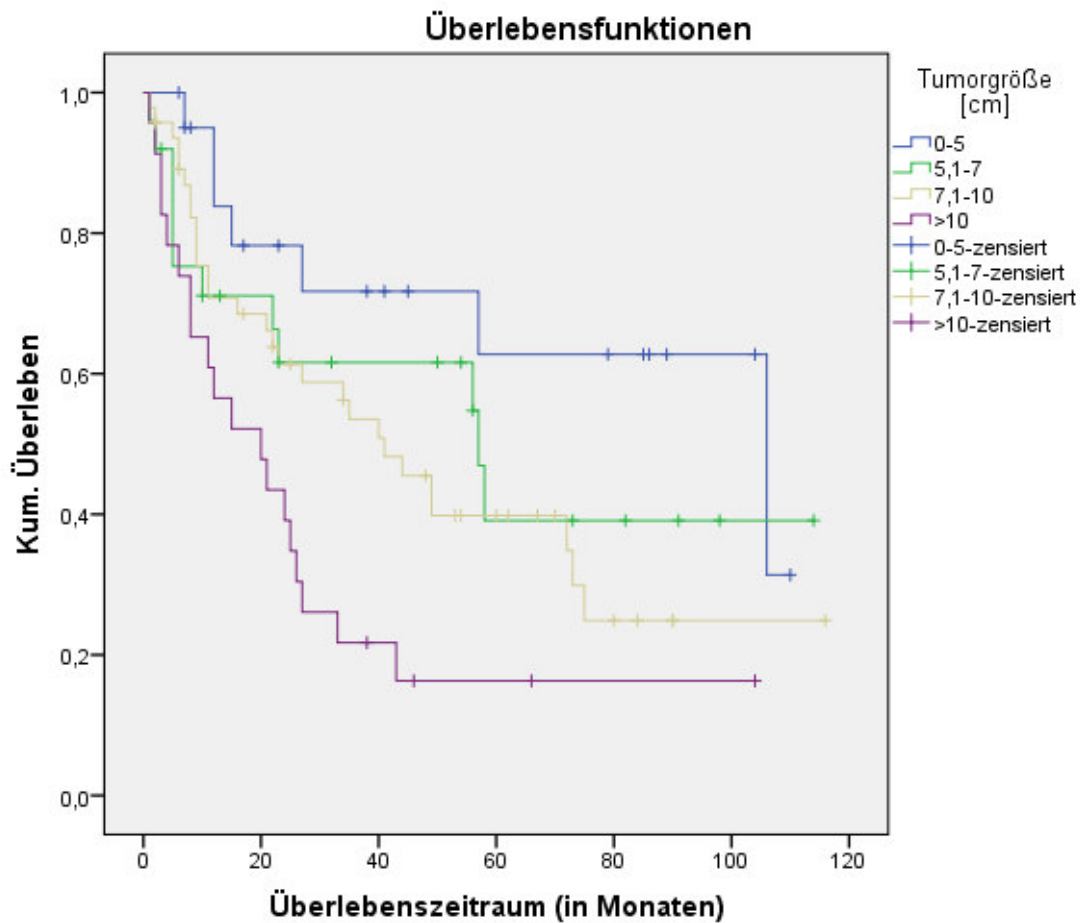
5.5.3 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe

Um einen möglichen Einfluss der TumorgroÙe auf das Überleben untersuchen zu können, unterteilten wir unsere Kohorte in insgesamt vier verschiedene GröÙenkatogorien. Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigte im Vergleich zwischen den TumorgroÙenkatogorien einen signifikanten Unterschied in den Überlebensraten (Tabelle 23 und Abbildung 12).

Tabelle 23: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Tumorkategorien (in cm)	Anzahl der Fälle (n)	Log-Rank (p-Wert)	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	95%- Konfidenzintervall
0-5	21	0,003	106	35,382/176,618
5,1-7	25		57	20,556/93,444
7,1-10	47		41	27,015/54,985
>10	23		20	5,914/34,086

Abbildung 12: Abhängigkeit der Tumorgröße mit dem Überleben



5.5.4 Überlebenszeiten nach der TNM-Klassifikation von 2002 und 2009

Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigte bei der TNM-Klassifikation von 2002 und TNM-Klassifikation von 2009 zwischen den einzelnen Tumorstadien pT3a, pT3b und pT3c keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich medianer Überlebenszeiten und Überlebensraten (Abbildung 13, Abbildung 14 und Tabelle 24).

Abbildung 13: Überlebenszeiten TNM von 2002 im Vergleich der Stadien pT3b und pT3c

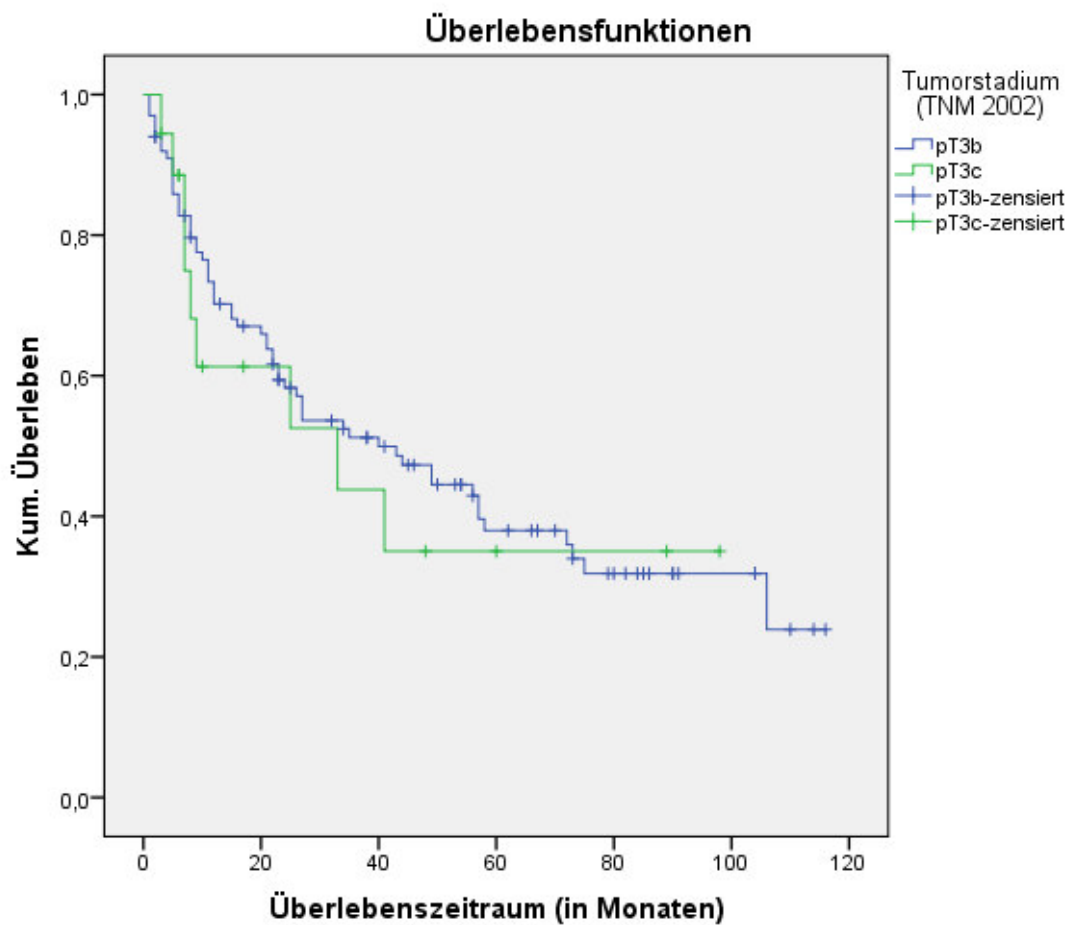


Abbildung 14: Überlebenszeiten TNM von 2009 im Vergleich der Stadien pT3a,pT3b, pT3c

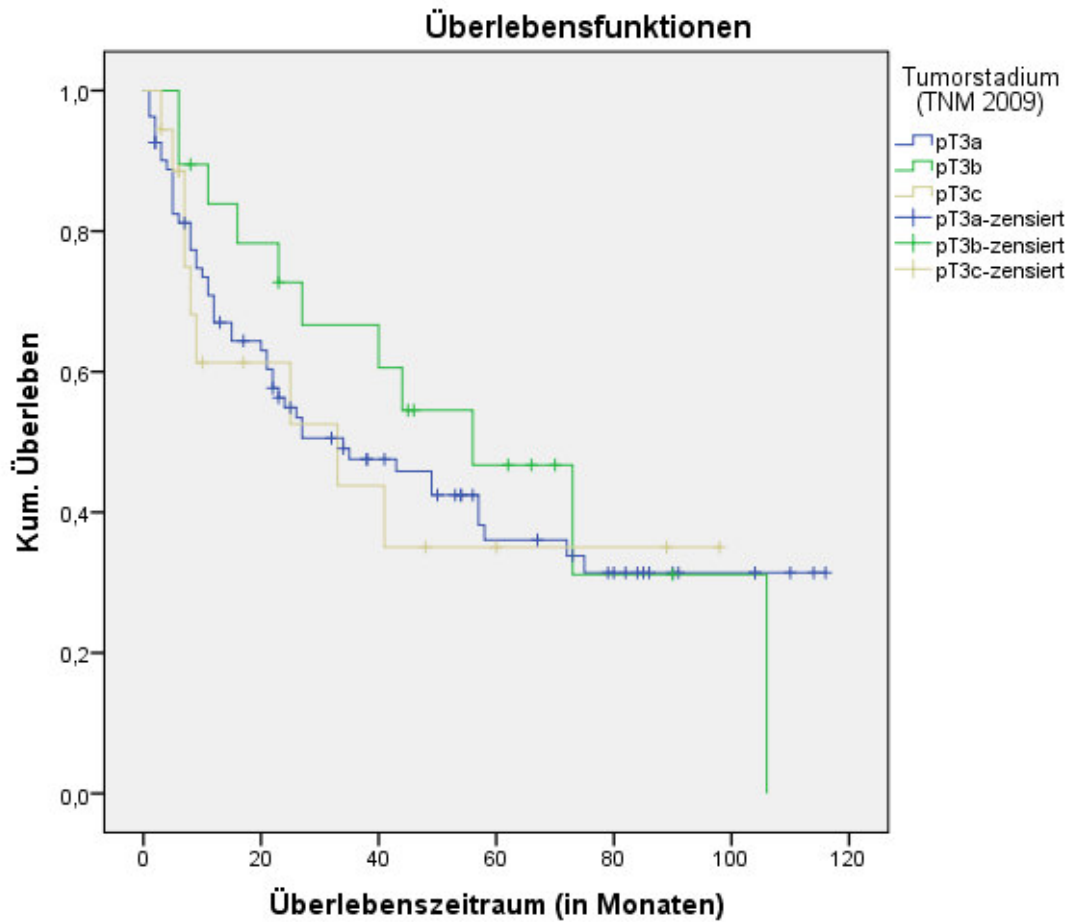


Tabelle 24: Überleben nach der TNM-Klassifikation von 2002 und 2009

Jahr	Tumorstadien nach TNM	Anzahl der Fälle (n)	Log-Rank (p-Wert)	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	95%-Konfidenzintervall
2002	pT3b	100	0,740	40	21,277/58,723
	pT3c	18		33	<0,001/69,958
2009	pT3a	81	0,767	34	12,749/55,251
	pT3b	19		56	28,397/83,603
	pT3c	18		33	<0,001/69,958

5.5.5 Überlebenszeiten nach der TNM-Klassifikation von 2009 ohne metastasierte Patienten zum Zeitpunkt der Operation

Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigte bei der TNM-Klassifikation von 2009 zwischen den einzelnen Tumorstadien pT3a, pT3b und pT3c im Vergleich mit den Patienten ohne bestehender Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich medianer Überlebenszeiten und Überlebensraten (Abbildung 15 und Tabelle 25).

Abbildung 15: Überlebenszeiten nach der TNM von 2009 im Vergleich mit den nicht zum Zeitpunkt der Operation metastasierter Patienten

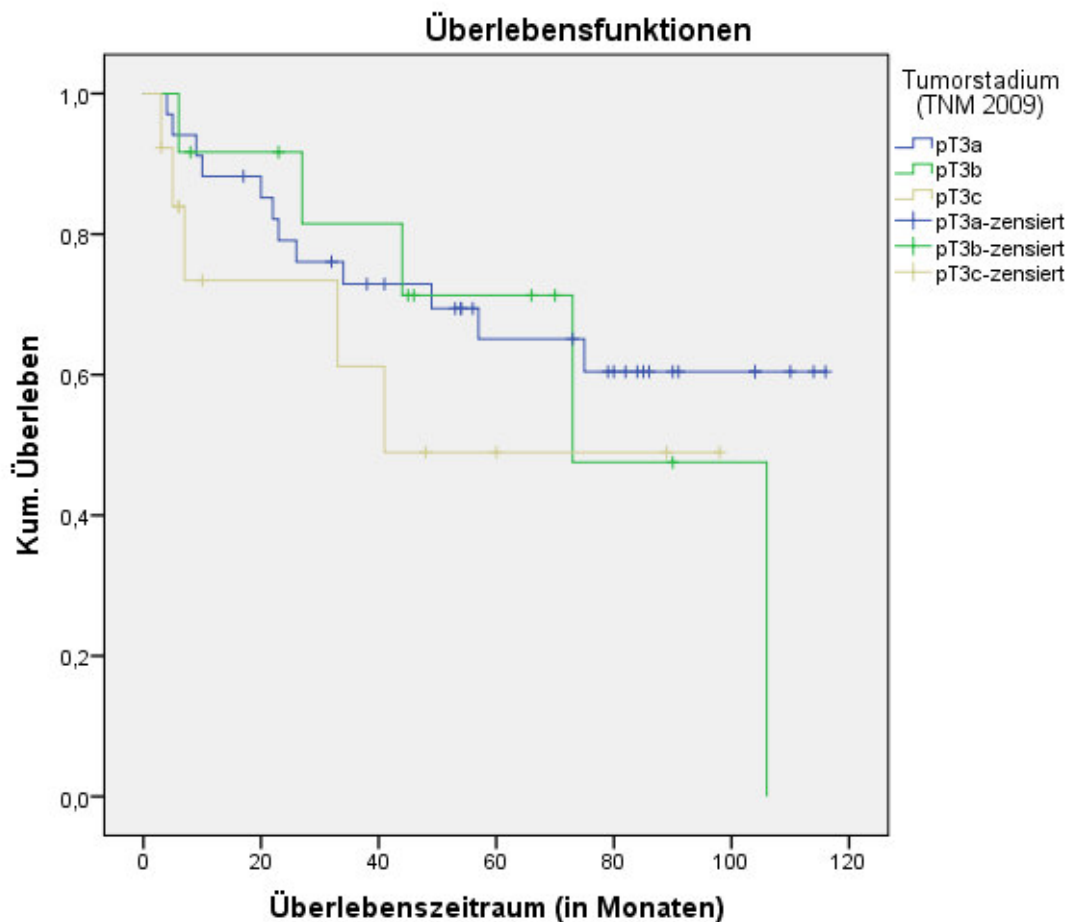


Tabelle 25: Überlebenszeiten nach der TNM von 2009 bei Metastasen-freien Patienten

Jahr	Tumorstadien nach TNM	Anzahl der Fälle (n)	Log-Rank (p-Wert)	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	95%-Konfidenzintervall
2009	pT3a	34	0,467	Berechnung nicht möglich	Berechnung nicht möglich
	pT3b	12		73	36,231/109,769
	pT3c	13		41	Berechnung nicht möglich

5.5.6 Überlebenszeiten der progressionsfreien Intervalle der TNM-Klassifikation von 2002 und 2009

Die Auswertung des progressionsfreien Intervalls bei Patienten ohne Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation bis zum Zeitpunkt der Metastasierung (im Verlauf) nach Kaplan und Meier zeigte bei der TNM-Klassifikation von 2002 zwischen den einzelnen Stadien pT3b und pT3c einen signifikanten Unterschied in medianer Überlebenszeit und in den Überlebensraten. Auch nach der TNM-Klassifikation von 2009 konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Tumorstadien pT3a, pT3b und pT3c nachgewiesen werden (Tabelle 26, Abbildung 16 und 17).

Tabelle 26: Progressionsfreies Intervall nach TNM-Klassifikation von 2002 und 2009

Jahr	Tumorstadien nach TNM	Anzahl der Fälle (n)	Log-Rank (p-Wert)	Progressionsfreies Überleben (in Monaten)	95%-Konfidenzintervall
2002	pT3b	19	0,002	25	<0,001/52,617
	pT3c	5		3	0,093/5,907
2009	pT3a	14	0,009	25	5,238/44,762
	pT3b	5		41	<0,001/95,593
	pT3c	5		3	0,093/5,907

Abbildung 16: Progressionsfreies Intervall im Vergleich der TNM-Klassifikation von 2002

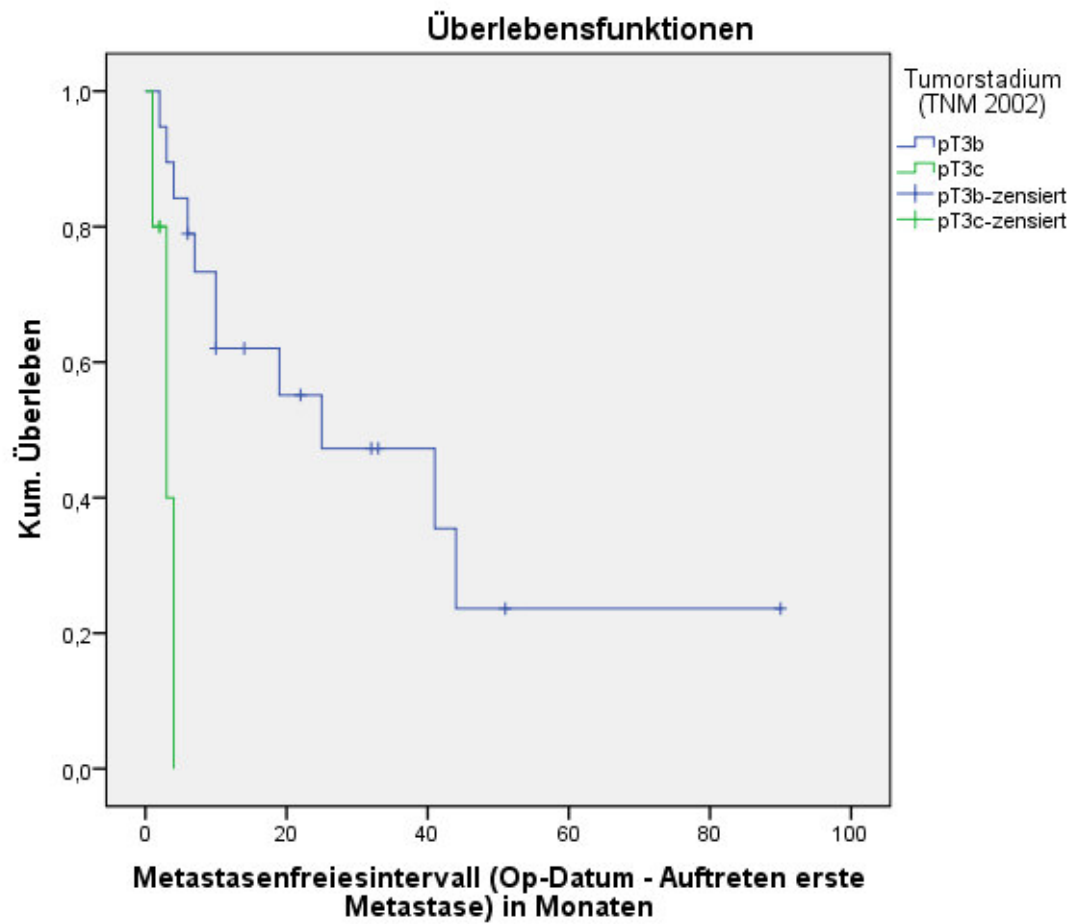
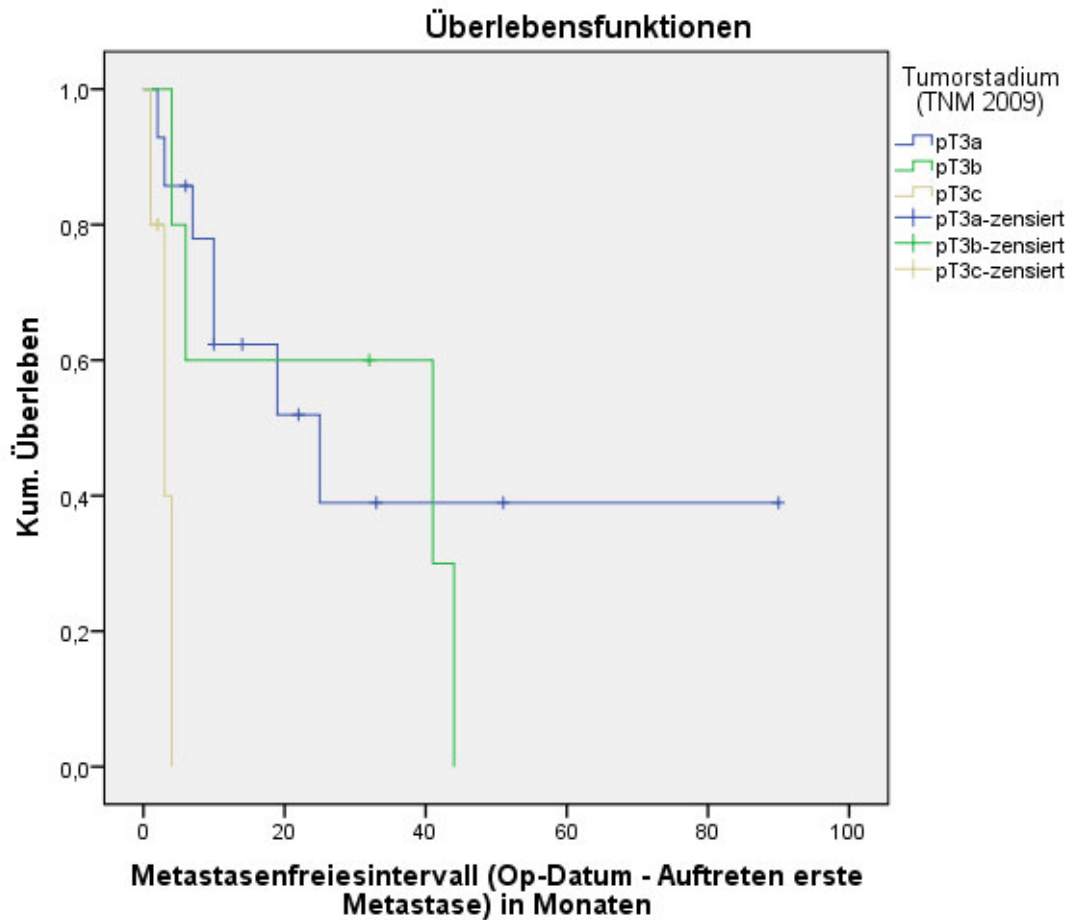


Abbildung 17: Progressionsfreies Intervall im Vergleich der TNM-Klassifikation von 2009



5.5.7 Überlebenszeiten innerhalb der Mayo-Klassifikation

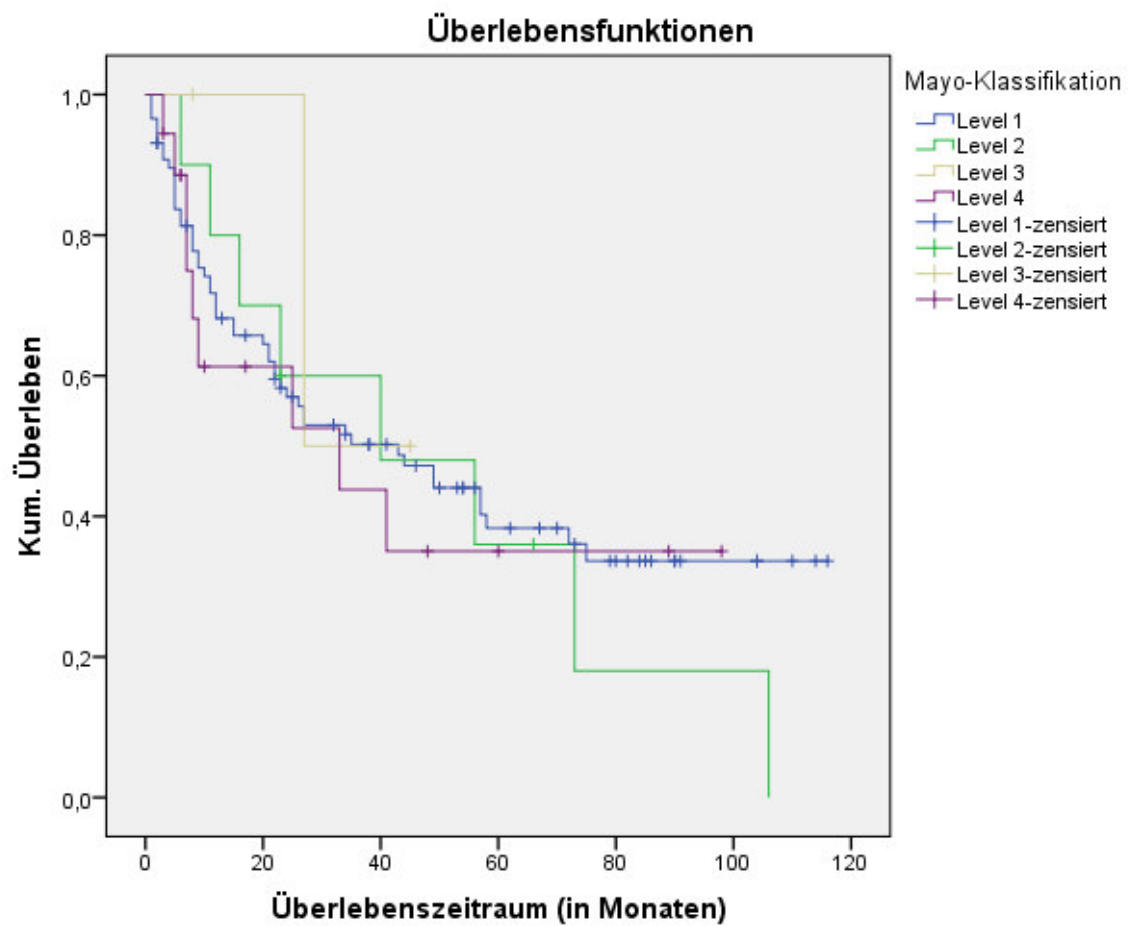
Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigten zwischen den einzelnen Mayo-Levels keinen signifikanten Unterschied in medianer Überlebenszeit und in den Überlebensraten der Patienten mit Tumorthrombus des Mayo-Levels I, II, III und IV (Tabelle 27, Tabelle 28 und Abbildung 18).

Tabelle 27: Vergleich der Mayo-Klassifikation mit dem Überleben

Mayoklassifikation	Anzahl der Fälle (n)	Log-Rank (p-Wert)	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	95%-Konfidenzintervall
Level I	87	0,903	43	21,210/64,790
Level II	10		40	<0,001/84,185
Level III	4		27	Berechnung nicht möglich
Level IV	18		33	<0,001/69,958

	Log-Rank (p-Wert)
Vergleich Mayo-Level I mit Level IV	0,773
Vergleich Mayo-Level II mit Level IV	0,879
Vergleich Mayo-Level III mit Level IV	0,489

Abbildung 18: Überlebenszeiten der Mayo-Klassifikation im Vergleich



Die Überlebensraten der Mayo-Klassifikation im Vergleich (Tabelle 28).

Tabelle 28: Überlebensraten der Mayo-Klassifikation im Vergleich

Gruppen	1 Jahre	3 Jahre	5 Jahre	<5 Jahre
	Anzahl verstorben (%) Überleben (%)	Anzahl verstorben (%) Überleben (%)	Anzahl verstorben (%) Überleben (%)	Anzahl verstorben (%) Überleben (%)
Mayo I (n=87)	27(31,0 %) 69	24 (27,6 %) 41,4	16(18,4 %) 23	20(23,0 %) 0
Mayo II (n=10)	2 (20,0 %) 80	3 (30,0 %) 50	2 (20,0 %) 30	3 (30,0 %) 0
Mayo III (n=3)	1 (33,3 %) 66,7	1(33,3 %) 33,4	1(33,3 %) 0,1	0 0
Mayo IV (n=18)	10(55,6 %) 44,4	3(16,7 %) 27,7	2(11,1 %) 16,6	3(16,7 %) 0

5.5.8 Überlebenszeiten zwischen Patienten mit und ohne Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation

Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigte zwischen Patienten mit Metastasierung (n=59) und ohne Metastasierung (n=59) einen eindeutigen und hochsignifikanten Unterschied in medianer Überlebenszeit und in den Überlebensraten der Patienten mit und ohne Metastasierung (Tabelle 29).

Tabelle 29: Überlebenszeiten zwischen Patienten mit und ohne Metastasierung

Patienten	Anzahl der Fälle (n)	Log-Rank (p-Wert)	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	95%-Konfidenzintervall
mit Metasasierung	59	<0,001	15	6,207/23,793
ohne Metastasierung	59		106	48,002/163,998

Die Überlebensraten der Patienten mit Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation (Tabelle 30) und die Überlebensraten der Patienten ohne Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation (Tabelle 31).

Tabelle 30: Überlebensraten der Patienten mit Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation

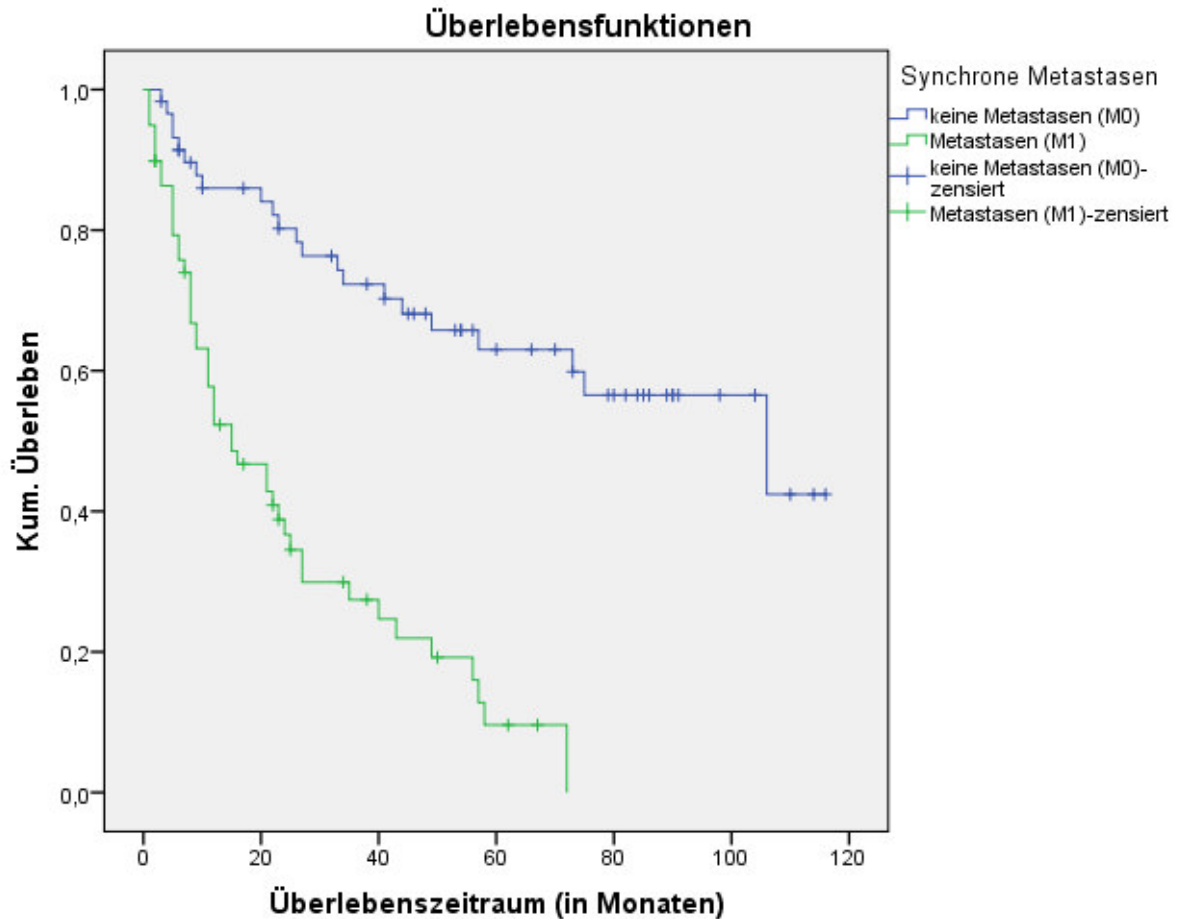
Gruppe (n=59)	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	>5 Jahre
Anzahl Patienten mit Metastasen verstorben (%)	27 (45,8 %)	21 (35,6 %)	8 (13,6 %)	3 (5,1 %)
Prozent der Überlebenden(%)	54,2	18,6	5	0

Tabelle 31: Überlebensraten der Patienten ohne Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation

Gruppe (n=59)	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	>5 Jahre
Anzahl Patienten ohne Metastasen verstorben (%)	13 (22,0 %)	10 (16,9 %)	13 (22,0 %)	23 (39,0 %)
Prozent der Überlebenden(%)	78	61,1	39,1	0

Die Überlebenszeiten der Patienten mit und ohne Metastasierung (Abbildung 19).

Abbildung 19: Überlebenszeiten der Patienten mit und ohne Metastasierung



5.5.9 Überlebenszeiten bei Patienten mit primärer und metachroner Metastasierung

Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigte zwischen Patienten mit primärer Metastasierung (n=59) und Patienten mit metachronen Metastasen bei primär nicht metastasierten Patienten (n=30) einen eindeutigen und hochsignifikanten Unterschied in medianer Überlebenszeit und in den Überlebensraten der Patienten (Abbildung 20 und Tabelle 32).

Abbildung 20: Überlebenszeiten der Patienten bei primärer und metachroner Metastasierung

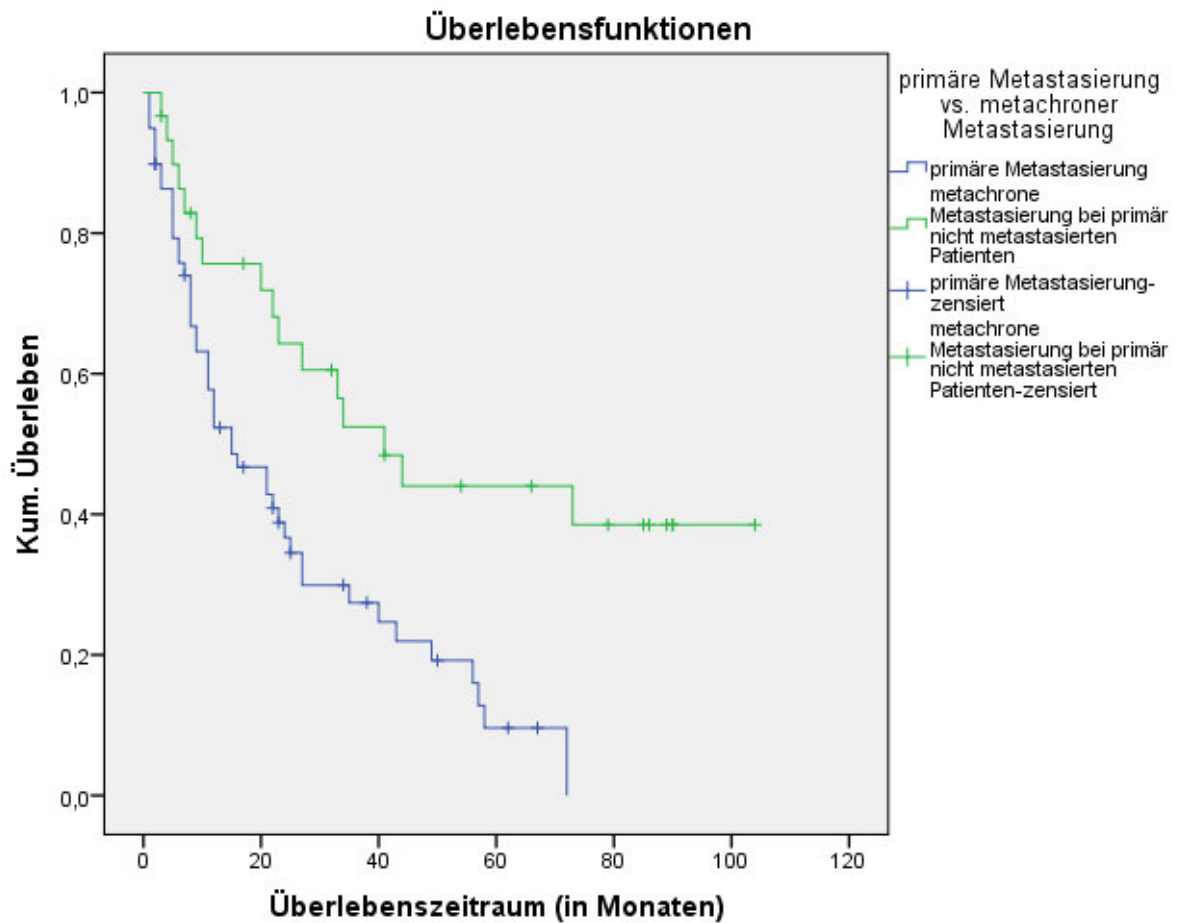


Tabelle 32: Überlebenszeiten der Patienten bei primärer und metachroner Metastasierung

Patienten	Anzahl der Fälle (n)	Log-Rank (p-Wert)	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	95%-Konfidenzintervall
primäre Metastasierung	59	0,002	15	6,207/23,793
metachrone Metastasierung bei primär nicht metastasierten Patienten	30		41	24,174/57,826

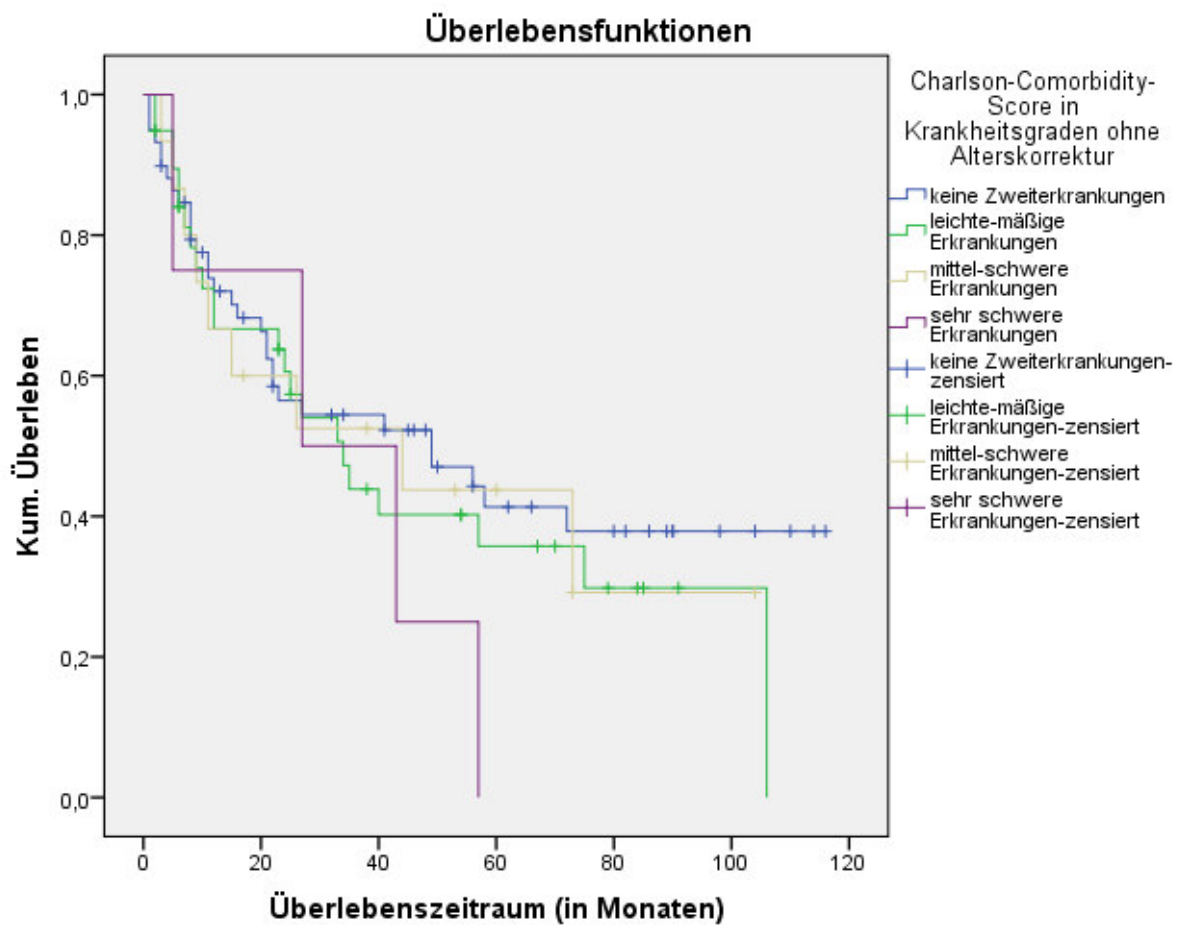
5.5.10 Überlebenszeiten der Patienten im Vergleich mit dem Charlson-Comorbidity-Score

Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigten zwischen dem Charlson-Score (in Krankheitsgraden ohne Alterskorrektur) keinen signifikanten Unterschied in medianer Überlebenszeit und in den Überlebensraten (Tabelle 33 und Abbildung 21).

Tabelle 33: Überlebenszeiten der Patienten im Vergleich mit dem Charlson-Komorbiditätsgrad ohne Alterskorrektur

Komorbiditätsgrad	Anzahl der Fälle (n)	Log-Rank (p-Wert)	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	95%-Konfidenzintervall
Grad 1	59	0,647	49	11,268/86,732
Grad 2	39		34	21,313/46,687
Grad 3	15		44	<0,001/91,325
Grad 4	4		27	<0,001/64,240

Abbildung 21: Vergleich der Charlson-Score-Kategorien mit dem Überleben



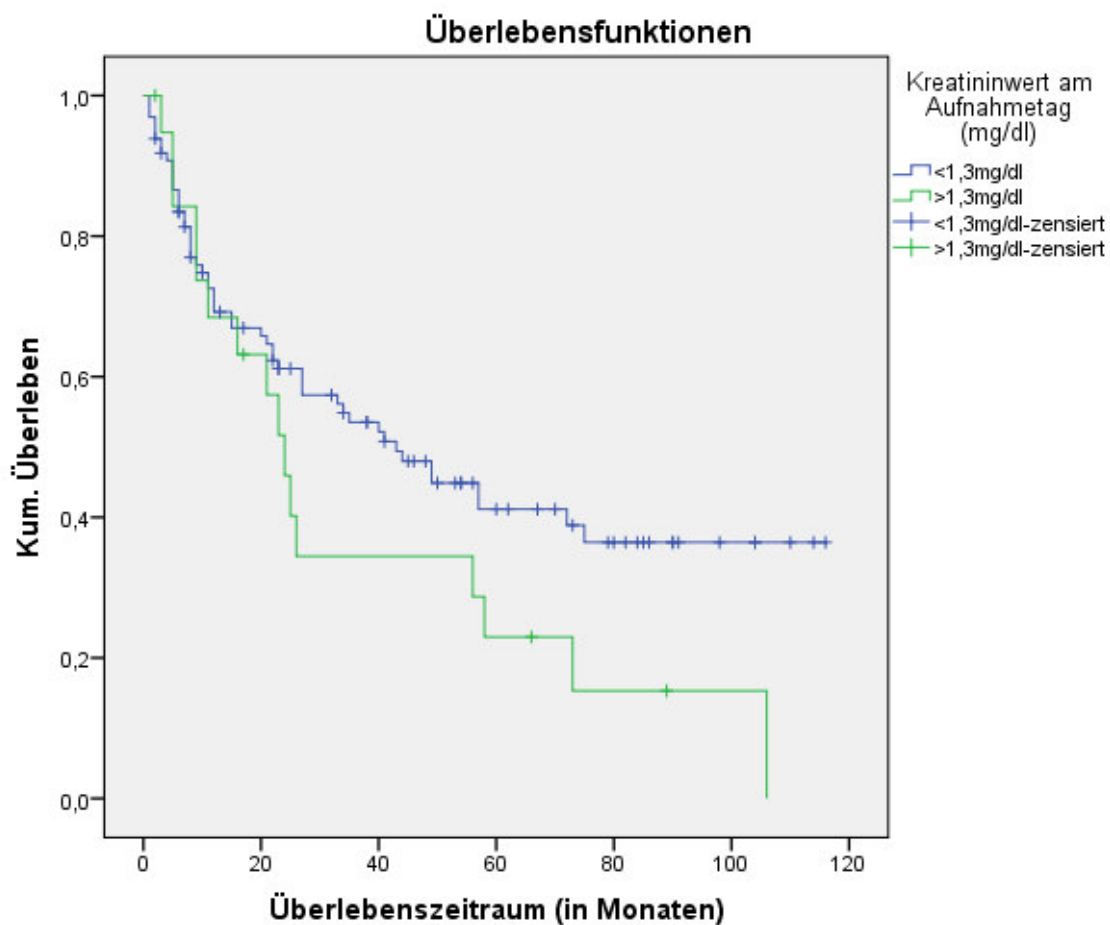
5.5.11 Überlebenszeiten der Patienten im Vergleich mit dem Serum-Kreatininwert

Wir untersuchten das Überleben unserer Kohorte in Abhängigkeit vom Serum-Kreatinin-Wert. Dabei bildeten wir zwei Gruppen. Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigten zwischen den Kreatininwerten (präoperativ) keine signifikanten Unterschiede in medianer Überlebenszeit und in den Überlebensraten (Tabelle 34 und Abbildung 34).

Tabelle 34: Kreatininwert präoperativ

Kreatininwert (präoperativ)	Anzahl(118)	Median	Log-Rank p-Wert	95%-Konfidenzintervall
<1,3mg/dl	98	43 Monate	0,098	27,861/58,139
>1,3mg/dl	20	24 Monate		18,678/29,322

Abbildung 22: Kreatininwert am Aufnahmetag

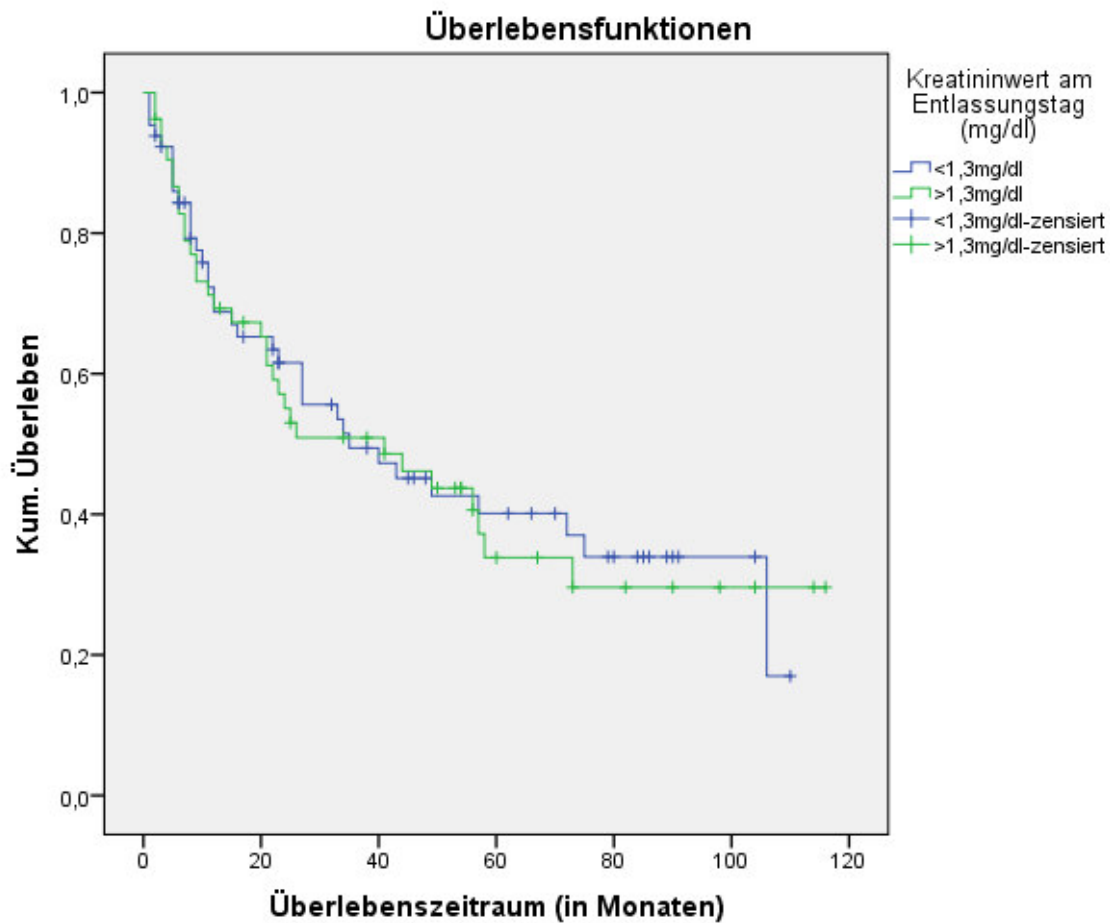


Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigten zwischen den Kreatininwerten (postoperativ) keinen signifikanten Unterschied in medianer Überlebenszeit und in den Überlebensraten (Tabelle 35 und Abbildung 23).

Tabelle 35: Kreatininwert am Entlassungstag

Kreatininwert (präoperativ)	Anzahl (118)	Median	Log-Rank	95%-Konfidenzintervall
<1,3mg/dl	65	35 Monate	0,819	12,538/57,464
>1,3mg/dl	53	41 Monate		10,305/71,695

Abbildung 23: Kreatininwert am Entlassungstag



5.5.12 Überlebenszeiten der Patienten nach Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate

Wir untersuchten den Zusammenhang der GFR zum Überleben, dazu verwendeten wir die Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung gemäß der Empfehlung der Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI), (Levey et al., 2003) die die Nierenschädigung in folgende Stufen einteilt:

Grad der Nierenschädigung (Clearance in ml/min):

- Stadium I: > 90 bedeutet normale oder erhöhte GFR aber (wie in Stadium II) Eiweiß im Urin oder pathologischer Befund in bildgebendem Verfahren
- Stadium II: 60–89 bedeutet geringgradiger Funktionsverlust
- Stadium III: 30–59 bedeutet mittelgradiger Funktionsverlust
- Stadium IV: 15–29 bedeutet schwerer Funktionsverlust
- Stadium V: < 15 bedeutet Nierenversagen

Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigten zwischen den einzelnen Stadien der Nierenschädigung (präoperativ) einen signifikanten Unterschied in medianer Überlebenszeit und in den Überlebensraten (Tabelle 36).

Tabelle 36: Überlebenszeiten nach dem Grad der Nierenschädigung präoperativ

Grad der Nierenschädigung	Anzahl der Fälle (n)	Log-Rank (p-Wert)	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	95%-Konfidenzintervall
Stadium I	41	0,023	Berechnung nicht möglich	Berechnung nicht möglich
Stadium II	43		41	16,622/65,378
Stadium III	30		30	9,661/36,339
Stadium IV	0		0	Berechnung nicht möglich
Stadium V	1		11	19,200/50,800

Die Auswertung der Überlebenszeiten (Zeitpunkt der Operation bis zum Ende des "Follow-up") nach Kaplan und Meier zeigte zwischen den einzelnen Stadien der Nierenschädigung (postoperativ am Entlassungstag) keinen signifikanten Unterschied in medianer Überlebenszeit und in den Überlebensraten (Tabelle 37).

Tabelle 37: Überlebenszeiten nach dem Grad der Nierenschädigung am Entlassungstag

Grad der Nierenschädigung	Anzahl der Fälle (n)	Log-Rank (p-Wert)	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	95%-Konfidenzintervall
Stadium I	21	0,453	34	<0,001/72,856
Stadium II	46		49	<0,001/101,768
Stadium III	42		27	9,991/44,009
Stadium IV	4		49	<0,001/114,867
Stadium V	3		11	<0,001/22,202

Hämoglobin, Kreatinin und GFR:

In unserer Studie untersuchten wir die Serum-Kreatininwerte in mg/dl an sechs verschiedenen Messzeitpunkten.

- Präoperative Werte, darunter sind Werte des Labors zu verstehen, die zirka 24 Stunden vor der Operation gemessen wurden.
- Frühe höchste postoperative Werte, darunter sind Werte zu verstehen, die zirka eine Woche postoperativ gemessen wurden.
- Letzter postoperativer Wert vor Entlassung, darunter sind Werte zu verstehen, die zum Entlassungszeitpunkt gemessen wurden.
- späte postoperative Werte, darunter sind Werte zu verstehen, die von Hausärzten gemessen wurden. Dabei haben wir versucht drei weitere Messzeitpunkte zu erfassen (6 Monate, 1 Jahr und >1 Jahr)

In unserer Studie untersuchten wir die Hämoglobinwerte in g/dl an drei verschiedenen Messzeitpunkten.

- Präoperative Werte, darunter sind Werte des Labors zu verstehen, die zirka 24 Stunden vor der Operation gemessen wurden.
- Frühe niedrigste postoperative Werte, darunter sind Werte zu verstehen, die zirka eine Woche postoperativ gemessen wurden.
- Letzter postoperativer Wert vor Entlassung, darunter sind Werte zu verstehen, die zum Entlassungszeitpunkt gemessen wurden.

Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mit der Cockcroft-Gault-Formel berechnet:

$$GFR = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{Gewicht} \cdot F_G}{[\text{Kreatinin}]_p \cdot 72}$$

F_G Frauen = 0.85, Männer = 1

Unterschiede hinsichtlich der Signifikanz zeigten sich im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zwischen den einzelnen Mayo-Gruppen nicht (Tabelle 38).

präoperative Laborwerte:

Tabelle 38: präoperative Laborwerte

Laborparameter (präoperativ)		Mayo-Level	Mayo-	Mayo-Level	Mayo-Level	p-Wert
		I (n=95)	Level II (n=10)	III (n=4)	IV (n=19)	
Hb (g/dl)	Minimum	8,0	10,5	7,8	9,2	0,271
	Maximum	19,0	13,6	17,0	14,1	
	Median	13,3	12,05	11,3	12,1	
	Mittelwert	13,1	12,01	11,85	11,926	
Kreatinin (mg/dl)	Minimum	0,55	0,87	0,85	0,63	0,154
	Maximum	1,86	6,05	1,70	2,0	
	Median	1,01	1,46	0,9750	1,17	
	Mittelwert	1,0462	1,847	1,1250	1,2105	
GFR (ml/min)	Minimum	32,55	11,21	39,55	44,32	0,447
	Maximum	193,33	111,25	107,05	113,84	
	Median	77,0975	53,9651	74,3622	64,8769	
	Mittelwert	85,7738	54,1328	73,8306	71,3203	

Während des stationären Aufenthaltes zeigten sich folgende frühe postoperative niedrigsten Hb-Werte, folgende höchste Kreatinin-Werte und die daraus berechneten GFR-Werte. Das Serumkreatinin zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Mayo-Gruppen (Tabelle 39).

postoperative Laborwerte:

Tabelle 39: postoperative Laborwerte

Laborparameter (postoperativ)		Mayo-Level I (n=95)	Mayo- Level II (n=10)	Mayo-Level III (n=4)	Mayo- Level IV (n=19)	p-Wert
Hb (g/dl)	Minimum	5,5	7,5	7,8	7,0	0,241
	Maximum	14,7	11,2	12,2	14,4	
	Median	10,3	9,45	7,9	9,0	
	Mittelwert	10,301	9,58	8,95	9,184	
Kreatinin (mg/dl)	Minimum	0,65	0,90	0,76	0,69	0,036
	Maximum	13,56	5,92	2,13	5,34	
	Median	1,49	1,78	1,26	1,9	
	Mittelwert	2,0099	2,3780	1,3525	2,3684	
GFR (ml/min)	Minimum	6,06	11,46	31,56	12,29	0,405
	Maximum	142,32	74,51	82,50	103,94	
	Median	54,2515	40,0623	69,4886	42,6848	
	Mittelwert	57,6282	41,3734	63,2612	42,5640	

Während des stationären Aufenthaltes zeigten sich folgende Hb-, Kreatinin- und die daraus berechneten GFR-Werte bei der Entlassung. Das Serumkreatinin zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Mayo-Gruppen (Tabelle 40).

postoperative Laborwerte bei Entlassung:

Tabelle 40: postoperative Laborwerte bei Entlassung

Laborparameter bei Entlassung		Mayo-Level I (n=95)	Mayo-Level II (n=10)	Mayo-Level III (n=4)	Mayo-Level IV (n=19)	p-Wert
Hb (g/dl)	Minimum	7,5	8,3	11,4	8,0	0,748
	Maximum	15,6	14,2	12,7	15,1	
	Median	11,3	11,2	12,2	11,0	
	Mittelwert	11,368	11,32	12,125	11,468	
Kreatinin (mg/dl)	Minimum	0,61	0,63	0,53	0,64	0,005
	Maximum	11,31	5,72	2,13	2,33	
	Median	1,290	1,3450	1,0150	1,170	
	Mittelwert	1,7184	1,7100	1,1725	1,2974	
GFR (ml/min)	Minimum	6,82	11,86	31,56	31,22	0,447
	Maximum	154,08	154,14	107,05	121,53	
	Median	63,0597	53,3343	88,4068	67,2917	
	Mittelwert	65,9869	62,3640	78,8569	69,2670	

Postoperativer Langzeitverlauf im Vergleich mit den Mayo-Gruppen

Kreatininwert nach zirka einem halben Jahr p=0,431 (n=86)

Kreatininwert nach zirka einem Jahr p=0,699 (n=83)

Kreatininwert nach letzten bekannten Messzeitpunkt p=0,962 (n=64)

GFR nach zirka einem halben Jahr p=0,436 (n=86)

GFR nach zirka einem Jahr p=0,435 (n=83)

GFR nach letzten bekannten Messzeitpunkt p=0,426 (n=64)

Der Kreatininwert im Verlauf zeigt Tabelle 41.

Tabelle 41: Kreatininwert im Verlauf

	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert
Kreatinin am Aufnahmetag (n=128)	0,55	6,05	1,0300	1,1356
Höchster postoperativer Kreatininwert (n=128)	0,65	13,56	1,5400	2,0713
Kreatinin am Entlassungstag (n=128)	0,53	11,31	1,2800	1,6382
Kreatininwert postoperativ nach zirka 6 Monaten (n=86)	0,59	15,60	1,3900	1,7140
Kreatininwert nach zirka einem Jahr (n=83)	0,55	9,80	1,3700	1,5363
Kreatininwert nach mehr als einem Jahr (=64)	0,60	5,76	1,2900	1,4511

5.6 Prognosefaktoren für das Überleben in der univariaten Cox-Regressionsanalyse

Die univariate Analyse zeigte, dass eine bestehende Symptomatik ($p=0,015$), ein positiver Lymphknotenstatus ($p=0,008$), das Fernmetastasen ($p<0,01$), das Grading ($p=0,028$), die Tumorgöße ($p=0,000131$), die intraoperative Gabe von Blutprodukten ($p=0,016$), eine Chemo-oder Immuntherapie ($p=0,003$) und der niedrigste Hb-Wert postoperativ ($p=0,055$) statistisch signifikante Prädiktoren für das Überleben darstellen. Hinsichtlich der Höhe des Tumorthrombus konnte in der univariaten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied für das Überleben nachgewiesen werden (Tabelle 42).

Tabelle 42: univariate Analyseergebnisse

Mögliche Prognosefaktoren	p-Wert (univariate Analyse)	Relatives Risiko Exp(b)	95%- Konfidenzintervall
Geschlecht (Männer/Frauen)	0,036	0,571	0,338/0,965
Alter	0,456	1,009	0,985/1,034
Verweildauer	0,273	1,010	0,992/1,029
Tumorseite	0,629		
Tumorseite <u>bilateral</u>		1,000	
Tumorseite rechts		1,660	0,227/12,145
Tumorseite links		0,1339	0,183/9,805
Primärdiagnose	0,015		
Primärdiagnose <u>Zufallsbefund</u>		1,000	
Primärdiagnose unbekannt		1,896	0,426/8,440
Primärdiagnose Symptomatisch		2,456	1,334/4,522
Neurologische Ausfälle (ja/<u>nein</u>)	0,949	1,067	0,148/7,723
Luftnot/Reizhusten (ja/<u>nein</u>)	0,098	0,488	0,208/1,142
Flankenschmerzen (ja/<u>nein</u>)	0,196	0,676	0,374/1,224
Schmerzen anderer Orts (ja/<u>nein</u>)	0,012	0,472	0,263/0,848
B-Symptomatik (ja/<u>nein</u>)	0,001	0,439	0,268/0,717
Anämie (ja/<u>nein</u>)	0,159	0,359	0,086/1,495
Sonstige Symptome (ja/<u>nein</u>)	0,641	1,173	0,599/2,297
Makrohämaturie (ja/<u>nein</u>)	0,533	0,857	0,527/1,393
Bildgebung (Sono/<u>CT,MRT</u>)	0,449	0,828	0,508/1,350
Charlson-Score ohne Alterskorrektur:	0,661		
<u>keine Erkrankungen</u>		1,000	
leichte Erkrankungen		1,215	0,708/2,087
mässige Erkrankungen		1,155	0,549/2,430
schwere Zweiterkrankungen		1,873	0,658/5,329
Charlson-Score mit Alterskorrektur	0,202		
<u>keine Erkrankung</u>		1,000	
leichte Erkrankungen		0,589	0,233/1,486
mässige Erkrankungen		1,128	0,463/2,749
schwere Zweiterkrankung		0,915	0,360/2,325

Zweitumore (ja/nein)	0,339	0,641	0,257/1,595
BMI	0,159	0,959	0,905/1,016
Hypertonie vor OP (ja/nein)	0,492	0,840	0,511/1,381
Histologie	0,190		
klarzellig		1,000	
papillär		1,627	0,798/3,315
chromophob		1,146	0,158/8,332
Mischform		2,325	0,924/5,851
sarkomatoid		1,832	0,443/7,579
unbekannt		6,165	0,805/47,234
TNM 2002 (pT3b/pT3c)	0,743	0,889	0,440/1,797
TNM 2009	0,771		
pT3a		1,000	
pT3b		0,805	0,418/1,552
pT3c		1,077	0,527/2,200
Art der Operation (offene vs. laparoskopische Nephrektomie)	0,083	1,664	0,936/2,958
Mayo-Klassifikation	0,907		
Mayo-Gruppe I		1,000	
Mayo-Gruppe II		1,197	0,567/2,529
Mayo-Gruppe III		0,630	0,087/4,576
Mayo-Gruppe IV		1,138	0,558/2,320
Grading (G1-G3)	0,028		
G1		1,000	
G2		2462,555	<0,001/5,829E+0,56
G3		4864,439	<0,001/1,152E+0,57
M-Stadium (M0 vs. M1)	<0,01	0,217	0,125/0,378
Knochenmetastasen (ja/nein)	0,009	0,460	0,256/0,826
Lungenmetastasen (ja/nein)	0,000026	0,332	0,203/0,544
Lebermetastasen (ja/nein)	0,002	0,264	0,112/0,623
Nicht lokoregionäre Lymphknotenmetastasen (ja/nein)	0,225	0,630	0,299/1,328
Hirnmetastasen (ja/nein)	0,922	0,906	0,125/6,573
Nebennierenmetastasen (ja/nein)	0,075	0,539	0,273/1,064
Sonstiges (ja/nein)	0,000071	0,085	0,025/0,287

pN-Stadium	0,008		
<u>pN0</u>		1,000	
pN1		2,509	1,217/5,174
pN2		2,778	1,350/5,717
pNx		1,998	0,994/4,014
R-Stadium	0,485		
<u>R0</u>		1,000	
R1		1,630	0,849/3,130
R2		1,708	0,784/3,725
Rx		1,016	0,393/2,627
unbekanntes R-Stadium		1,078	0,541/2,150
Perirenale Fettinvasion (ja/<u>nein</u>)	0,922	1,028	0,586/1,806
Tumorgröße	0,000131	1,115	1,055/1,180
Lymphadenektomie	0,451		
<u>nein</u>		1,000	
ja		1,499	0,711/3,160
unbekannt ob Lymphadenektomie		1,823	0,678/4,901
Adrenalektomie	0,147		
<u>nein</u>		1,000	
ja		1,364	0,742/2,506
unbekannt ob Adrenalektomie		0,382	0,086/1,693
Op-Dauer	0,595	1,001	0,998/1,003
Intraoperative Gabe von Blutprodukten (ja/<u>nein</u>)	0,016	1,823	1,121/2,964
Aufenthaltsdauer Intensivstation	0,190	0,932	0,839/1,036
Hypothermie (ja/<u>nein</u>)	0,715	1,148	0,547/2,406
Clavien-Dindo-Klassifikation	0,777		
keine postoperativen Komplikationen		1,000	
Grad 1		0,808	0,283/2,305
Grad 2		0,798	0,416/1,531
Grad 3		1,017	0,509/2,033
Grad 4		1,360	0,664/2,787
Metasektomie	0,486		
<u>nein</u>		1,000	
Ja		0,955	0,548/1,663

unbekannt ob Metasektomie		0,695	0,377/1,280
Chemotherapie(ja/nein)	0,003	2,564	1,374/4,787
Niedrigster Hb-Wert postoperativ	0,055	0,894	0,796/1,003
Höchster Kreatinin-Wert postoperativ	0,305	1,061	0,947/1,189

5.7 Prognosefaktoren in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse

In der multivariaten Analyse wurde die prognostische Bedeutung von einigen Faktoren auf die Überlebenszeit von allen Patienten mit Nierenzellkarzinom und Tumorthrombus untersucht. Für die Überlebenszeit sind die synchrone Metastasierung (zum Zeitpunkt der Operation) ($p=0,000001$), die maximale Tumorausdehnung ($p=0,23$) und die intraoperative Gabe von Blutprodukten in Form von Erythrozytenkonzentraten ($p=0,32$) als prognostische Faktoren für das Überleben anzusehen. Für das Geschlecht ($p=0,426$), das Grading ($p=0,71$), Lymphknotenmetastasen ($p=0,872$), die Symptomatik ($p=0,550$) und die Chemotherapie ($p=0,599$) war in unserer Studie keine signifikante prognostische Bedeutung für das Überleben zu finden (Tabelle 43).

Multivariate Cox-Regressionsanalyse zum Gesamt-Überleben:

Tabelle 43: multivariate Cox-Regressionsergebnisse

	p-Wert	Relatives Risiko Exp(b)	95%- Konfidenzintervall
Keine Fernmetastasierung (M0)	0,000001	0,192	0,098/0,375
Tumorausdehnung	0,023	1,103	1,014/1,200
Gabe von Blutprodukten (intraoperativ)	0,032	0,524	0,290/0,946

5.8 Einflussfaktoren, die zu einem Aufenthalt auf der Intensivstation führen (in der binär logistischen Regression und vereinzelt im Chi-Quadrat-Test):

Tabelle 44: univariate Analyseergebnisse für Intensivstation

Mögliche Prognosefaktoren	p-Wert (univariate Analyse)	Relatives Risiko Exp(b)	95%- Konfidenzintervall
Geschlecht (Männer/Frauen)	0,129	0,523	0,226/1,209
Alter	0,233	1,021	0,987/1,056
Tumorseite	0,302		
Tumorseite <u>bilateral</u>		1,000	
Tumorseite rechts		1,075	0,92/12,562
Tumorseite links		0,607	0,52/7,050
Primärdiagnose	0,481		
Primärdiagnose <u>Zufallsbefund</u>		1,000	
Primärdiagnose Symptomatisch		1,600	0,741/3,456
Primärdiagnose unbekannt		1,714	0,143/20,504
Charlson-Score ohne Alterskorrektur:	0,595		
<u>keine Zweiterkrankungen</u>		1,000	
leichte Erkrankungen		1,438	0,636/3,256
mässige Erkrankungen		1,389	0,460/4,193
schwere Erkrankungen		0,463	0,072/2,976
Charlson-Score mit Alterskorrektur	0,705		
<u>keine Zweiterkrankungen</u>		1,000	
leichte Erkrankungen		0,877	0,217/3,553
mässige Erkrankungen		1,487	0,358/6,179
schwere Erkrankungen		1,056	0,246/4,532
Zweitumore (ja/<u>nein</u>)	0,539	0,697	0,220/2,209
BMI	0,254	1,049	0,966/1,140
Hypertonie vor OP (ja/<u>nein</u>)	0,013	2,591	1,224/5,484
TNM 2002 (pT3b/pT3c)	0,998	<0,001	<0,001
TNM 2009	0,010		
<u>pT3a</u>		1,000	
pT3b		24,000	3,084/186,753

pT3c		Berechnung nicht möglich	
Art der Operation (offene vs. <u>laparoskopische</u> <u>Nephrektomie</u>)	<0,001	33,778	9,345/122,092
Mayo-Klassifikation (im Chi-Quadrat- Test nach Pearson)	<0,001		
M-Stadium (M0 vs. M1)	0,186	1,624	0,792/3,330
pN-Stadium	0,633		
pN0		1,000	
pN1		0,553	0,175/1,751
pN2		1,521	0,440/5,260
pNx		0,922	0,301/2,825
R-Stadium	0,138		
R0		1,000	
R1		2,250	0,820/6,176
R2		3,937	0,784/19,776
Rx		6,125	0,709/52,888
unbekanntes R-Stadium		1,034	0,400/2,673
Perirenale Fettinvasion (ja/<u>nein</u>)	0,488	1,333	0,591/3,007
Tumorgröße	0,086	1,110	0,986/1,249
Lymphadenektomie	0,509		
<u>nein</u>		1,000	
ja		1,765	0,639/4,871
unbekannt ob Lymphadenektomie		2,000	0,485/8,244
Adrenalektomie	0,003		
<u>nein</u>		1,000	
ja		5,040	1,999/12,705
unbekannt ob Adrenalektomie		3,500	0,808/15,163
Op-Dauer	0,000106	1,011	1,005/1,016
Intraoperative Gabe von Blutprodukten (ja/<u>nein</u>)	<0,001	12,631	4,513/35,355
Hypothermie (ja/<u>nein</u>) im Chi- Quadrat- Test nach Pearson	<0,001		
Clavien-Klassifikation	<0,001		
<u>keine postoperativen Komplikationen</u>		1,000	

Ergebnisse

Grad 1		1,650	0,371/7,344
Grad 2		5,186	1,878/14,321
Grad 3		7,012	2,065/23,815
Grad 4		26,400	3,248/214,563
Niedrigster Hb-Wert postoperativ	<0,001	0,596	0,470/0,754
Höchster Kreatinin-Wert postoperativ	0,083	1,090	0,989/1,202

5.9 Einflussfaktoren, die dazu führen können, dass es zu postoperativen Komplikationen kommt
(in der binär logistischen Regression, und vereinzelt im Chi- Quadrat-Test nach Pearson)

Tabelle 45: univariate Analyseergebnisse für Komplikationen

Mögliche Prognosefaktoren	p-Wert (univariate Analyse)	Relatives Risiko Exp(b)	95%- Konfidenzintervall
Geschlecht (Männer/Frauen)	0,970	1,015	0,464/2,218
Alter	0,118	1,028	0,993/1,063
Verweildauer	0,000039	1,125	1,063/1,189
Tumorseite	0,488		
Tumorseite <u>bilateral</u>		1,000	
Tumorseite rechts		0,870	0,075/10,124
Tumorseite links		0,569	0,049/6,605
Primärdiagnose	0,917		
<u>Primärdiagnose Zufallsbefund</u>		1,000	
Primärdiagnose Symptomatisch		1,126	0,524/2,420
Primärdiagnose unbekannt		1,545	0,129/18,501
Charlson-Score ohne Alterskorrektur im Chi-Quadrat- Test nach Pearson	0,058		
Charlson-Score mit Alterskorrektur	0,075		
<u>keine Zweiterkrankungen</u>		1,000	
leichte Erkrankungen		0,833	0,211/3,294
mässige Erkrankungen		1,800	0,448/7,234
schwere Zweiterkrankung		2,875	0,656/12,602
Zweitumore (ja/<u>nein</u>)	0,415	1,670	0,486/5,740
BMI	0,411	1,034	0,954/1,121
Hypertonie vor OP (ja/<u>nein</u>)	0,119	1,793	0,860/3,740
TNM 2002 (pT3b/<u>pT3c</u>)	0,007	0,061	0,008/0,472
TNM 2009	0,002		
<u>pT3a</u>		1,000	
pT3b		3,668	1,236/10,889
pT3c		20,634	2,638/161,373
Art der Operation (offene vs. <u>laparoskopische Nephrektomie</u>)	0,000065	6,421	2,578/15,991

Mayo-Klassifikation	0,023		
<u>Mayo-Gruppe I</u>		1,000	
Mayo-Gruppe II		2,383	0,581/9,771
Mayo-Gruppe III		3,064	0,308/30,517
Mayo-Gruppe IV		18,383	2,358/143,290
M-Stadium (M0 vs. M1)	0,180	1,624	0,800/3,297
pN-Stadium	0,824		
<u>pN0</u>		1,000	
pN1		0,622	0,197/1,963
pN2		0,711	0,232/2,177
pNx		0,800	0,268/2,390
R-Stadium	0,218		
<u>R0</u>		1,000	
R1		2,250	0,820/6,176
R2		2,333	0,564/9,658
Rx		2,625	0,490/14,067
unbekanntes R-Stadium		0,740	0,286/1,914
Perirenale Fettinvasion (ja/<u>nein</u>)	0,966	0,982	0,435/2,220
Tumorgröße	0,563	1,030	0,931/1,140
Lymphadenektomie	0,099		
<u>nein</u>		1,000	
ja		1,939	0,714/5,265
unbekannt ob Lymphadenektomie		5,500	1,157/26,143
Adrenalektomie	0,168		
<u>nein</u>		1,000	
ja		2,083	0,870/4,989
unbekannt ob Adrenalektomie		3,333	0,723/15,374
Op-Dauer	0,021	1,004	1,001/1,008
Intraoperative Gabe von Blutprodukten (ja/<u>nein</u>)	0,000257	4,495	2,008/10,063
Aufenthaltsdauer Intensivstation	0,000069	2,636	1,635/4,249
Hypothermie (ja/<u>nein</u>)	0,011	14,345	1,838/111,950
Niedrigster Hb-Wert postoperativ	0,000057	0,630	0,502/0,789
Höchster Kreatinin-Wert postoperativ	0,001	3,956	1,772/8,831

6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von insgesamt 128 in die Studie eingeschlossener Patienten mit bestehendem Nierenzellkarzinom und vorhandenem Tumorthrombus, die zwischen 2000 und 2010 an der urologischen Klinik der Charité am Campus Mitte und Campus Benjamin-Franklin operiert wurden. Im Folgenden werden die Fragestellungen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der statistischen Analysen beantwortet und in Hinblick auf Literaturangaben zu entsprechenden Studien zum Thema diskutiert. Es soll die Relevanz der Thrombushöhe für das Überleben und das operative Outcome erörtert werden. Weiterhin sollten Fragen der intra- und perioperativen Komplikationen diskutiert werden und die operativen und perioperativen Unterschiede in Bezug zur Operationsdauer, der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Krankenhausverweildauer erörtert werden. Ein dritter Themenkomplex diskutiert und stellt die onkologischen und funktionellen Ergebnisse nach Tumornephrektomie der Patienten unserer Kohorte dar.

6.1 Bewertung des prognostischen Stellenwertes hinsichtlich der Höhe des Tumorthrombus in Bezug auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben

Eines der intensiv diskutierten Themen bei der Behandlung von Patienten mit Tumorthrombus stellt die Höhe des Tumorthrombus und deren prognostische Bedeutung für das Überleben dar. Im Jahre 2009 erfolgte eine Abänderung der aktuell gültigen TNM-Klassifikation von 2002. Die Änderung bestand darin, dass das Stadium pT3b nun lediglich die ausgeprägte Tumorausdehnung in der Vena cava unterhalb des Zwerchfells beschreibt, wohingegen das Stadium pT3c die Tumorausdehnung in der Vena cava oberhalb des Zwerchfells beschreibt. Das Vorhandensein eines Tumorthrombus in der Vena renalis wurde in das Stadium pT3a herabgestuft. Hintergrund dieser Änderung war die Feststellung, dass einige Studien einen Unterschied zwischen renalen und cavalen Tumorthromben in Bezug auf das Gesamtüberleben zeigen konnten (Moinzadeh and Libertino, 2004, Wagner et al., 2009). Moinzadeh et al. beschäftigen sich mit dem Tumorstadium pT3b. Dabei nutzten sie die TNM-Klassifikation von 1997 und zeigten in einer Langzeitstudie von 1970-2000, dass es einen prognostischen Unterschied zwischen renalen und cavalen Tumorthromben gibt (Moinzadeh and Libertino, 2004). Auch Wagner et al. zeigten 2009 in einer Langzeitstudie von 1982-2003, dass die Höhe des Tumorthrombus in der Vena cava keinen wesentlichen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat. Allerdings zeigte sich auch hier, wie bei Moinzadeh et al., ein

signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Tumorthrombus in der Vena renalis im Vergleich mit einer Vena cava Beteiligung (Wagner et al., 2009). Andere Studien konnten ebenfalls einen prognostischen Unterschied zwischen renalen und cavalen Tumorthromben nachweisen (Gettman et al., 2003, Blute et al., 2004, Leibovich et al., 2005, Klaver et al., 2008). Demgegenüber stehen einige Studien, die in ihren Untersuchungen keine signifikanten Einflüsse bzw. Unterschiede zwischen renalen und cavalen Tumorthromben nachweisen konnten und somit die TNM-Klassifikation von 2002 befürworten (Ljungberg et al., 1995, Staehler and Brkovic, 2000, Kim et al., 2004, Klatte et al., 2007). Kim et al. fanden 2004 in ihrer Studie von 1989-2001 keinen signifikanten Unterschied zwischen renalen und cavalen Tumorthromben (Kim et al., 2004). Auch Klatte et al. konnten 2007 in ihrer Studie von 1985-2006 keine Signifikanz im Überleben zwischen renalen und cavalen Tumorthromben finden (Klatte et al., 2007). Auch Ljungberg et al. kamen in ihrer Studie von 1982-1993 ebenfalls zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen renalen und cavalen Tumorthromben gibt (Ljungberg et al., 1995).

In unserer Studie konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied und somit kein wesentlicher Einfluss in den Überlebensraten zwischen renalen und cavalen Tumorthromben nachgewiesen werden. Patienten im Stadium pT3a hatten sogar eine schlechtere mediane Überlebenszeit als Patienten im Stadium pT3b (34 Monate vs. 56 Monate). Um einer möglichen Ursache auf den Grund zu gehen, untersuchten wir mögliche Einflussfaktoren (Tabelle 7). Als Erklärung für diesen Sachverhalt lässt sich die zum Zeitpunkt der Operation bestehende Organmetastasierung in unserer Kohorte heranziehen. So hatten bereits 56 % der Patienten im Stadium pT3a Organmetastasen, wohingegen lediglich 33 % im Stadium pT3b und 26 % im Stadium pT3c Metastasen aufwiesen. Bei der Untersuchung der Überlebenszeiten von Patienten ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Nephrektomie zeigte sich dann die erwartete längere Überlebenszeit für Patienten im Stadium pT3a (Tabelle 24). Allerdings war auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen renalen und cavalen Tumorthromben nachweisbar. Somit zeigt sich in unserer Studie, dass es hinsichtlich der renalen und cavalen Tumorthromben lediglich Tendenzen gibt, die zeigen, dass Patienten ohne bestehende Metastasierung mit renalen Tumorthrombus im Stadium pT3a eine längere Überlebenszeit haben als Patienten mit cavaler Beteiligung im Stadium pT3b. Die Metastasierung muss somit als unabhängiger Prognosefaktor gesehen werden.

Einen weiteren Diskussionspunkt stellt die Frage nach der Höhe des Tumorthrombus in der Vena cava und deren prognostische Bedeutung für das Überleben dar. Auch bei cavalen Thromben findet man unterschiedliche Studienergebnisse bezüglich der prognostischen Bedeutung der Thrombushöhe. Martinez-Salamanca et al. zeigten in einer Multicenter-Studie von 1962-2006, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den Tumorstadien pT3b und pT3c gibt und somit die Tumorhöhe in der Vena cava einen prognostischen Faktor für das Überleben darstellt (Martinez-Salamanca et al., 2011). In unserer Kohorte konnten keine signifikanten Unterschiede - sowohl bei der TNM-Klassifikation von 2009 als auch zwischen den einzelnen Mayo-Stadien - gefunden werden. Allerdings waren Tendenzen erkennbar, dass Patienten mit Tumorthrombus Mayo-Level I einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten im Tumorthrombus Mayo-Level IV haben (43 Monate vs. 33 Monate). Auch zwischen den Tumorstadien pT3b und pT3c nach der TNM-Klassifikation von 2009 sind klare Tendenzen erkennbar (56 Monate vs. 33 Monate). Eine Reihe anderer Publikationen konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für das Überleben bei cavalen Tumorthromben nachweisen (Moinzadeh and Libertino, 2004, Wagner et al., 2009). Möglicherweise liegt die Diskrepanz der unterschiedlichen Studienergebnisse hinsichtlich der cavalen Tumorthromben in der geringen Fallzahl des TNM-Stadiums pT3c begründet. Auch in unsere Kohorte sind lediglich 19 Patienten im TNM-Stadium pT3c eingeschlossen worden. Aufgrund unserer Ergebnisse kann man davon ausgehen, dass die Thrombushöhe Auswirkungen auf das Überleben hat. Allerdings sollten weitere Multicenterstudien durchgeführt werden mit größeren Fallzahlen im TNM-Stadium pT3c, um die Tendenzen unserer Arbeit und den signifikanten Unterschied der Studie von Martinez-Salamanca et al. zu bestätigen.

Auffallend in unserer Kohorte war auch, dass Patienten im Stadium pT3a häufiger einen linksseitigen Tumorbefall hatten (58 %), hingegen im Stadium pT3b und pT3c jeweils mit 71 % und 74 % häufiger ein rechtsseitiger Tumorbefall vorgelegen hat. Dies ist wohl auf die Anatomie der Nierenvene zurückzuführen; die linke Nierenvene (Vena renalis sinistra) hat eine Länge von zirka 7,5 cm und erstreckt sich über die pulsatile Aorta, hingegen weist die rechte Nierenvene (Vena renalis dextra) lediglich eine Länge von nur etwa 2,5 cm auf (Brun et al., 1983).

6.2 Bewertung der intra- und postoperativen Komplikationen

In unserer Arbeit untersuchten wir mögliche Einflussfaktoren, die postoperative Komplikationen bedingen und versuchten Fragen nach möglichen Konsequenzen, die sich für den Patienten ergeben, zu beantworten. Auffallend in unserer Studie war, dass mit steigendem Thrombuslevel auch ein Anstieg der intra- und postoperativen Komplikationen verbunden ist. So konnten wir in unserer Studie einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen der Mayo-Stadien ($p=0,004$) hinsichtlich der frühen postoperativen Komplikationen nachweisen. Karnes et al. berichteten 2008 in ihrer Studie von 1970-2000 mit 659 Patienten von einem proportionalen Anstieg der postoperativen Komplikationen in Bezug auf die Höhe des Tumorthrombus. Insgesamt traten in deren Studie bei 15 % der Patienten postoperative Komplikationen auf (Karnes and Blute, 2008). Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Blute et al., 2004). Der Anstieg der schwerwiegenden postoperativen Komplikationen bei Patienten im Stadium IV ist sicherlich darauf zurückzuführen, dass der operative Aufwand bei Patienten im Mayo-Stadium IV bzw. im TNM-Stadium pT3c deutlich größer ist als bei Patienten im Mayo-Stadium I bzw. im TNM-Stadium pT3a und pT3b. Diese Aussage wird durch unsere univariate Analyse bestätigt. So konnten wir als mögliche Risikofaktoren für postoperative Komplikationen zeigen, dass Patienten, die in Hypothermie und mit einer Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, deutlich häufiger an postoperativen Komplikationen leiden. Auch die Länge der Operation und die Operationstechnik (offen vs. laparoskopisch) sind in der univariaten Analyse für postoperative Komplikationen als mögliche Risikofaktoren für eine mögliche Zunahme von postoperativen Komplikationen ermittelt worden.

Desweiteren zeigten Karnes et al. in ihrer Studie von 1970-2000, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des Tumorthrombus und der Menge an intraoperativ verabreichten Blutprodukten gibt. Patienten mit einem hohen Thrombuslevel haben somit einen größeren intraoperativen Blutverlust erlitten als Patienten in einem niedrigen Thrombuslevel (Karnes and Blute, 2008). Zastrow et al. beschrieben 2011 ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Tumorthrombus und dem intraoperativen Bedarf an Blutprodukten - jedoch ohne statistische Signifikanz (Zastrow et al., 2011). Diese Aussagen konnten wir in unserer Studie bestätigen; so fanden wir hinsichtlich der unterschiedlichen Mayo-Level in Bezug zur intra-und postoperativen Gabe von Blutprodukten einen signifikanten Unterschied. So erhielten alle 19 Patienten im Mayo-Level IV intraoperativ

Transfusionen, hingegen nur 21 % der Patienten im Mayo-Level I intraoperativ transfundiert wurden. Auch postoperativ stellte sich ein ähnlich deutlicher Sachverhalt dar (Mayo-Level I 23 % vs. Mayo-Level IV 56 %).

Desweiteren zeigte sich in unserer Analyse, dass postoperative Komplikationen auch zu längeren Krankenhausaufenthalten führen (22 Tage bei Patienten mit Komplikationen vs. 13 Tage bei Patienten ohne Komplikationen).

In unserer Arbeit versuchten wir herauszufinden, welche Einflussfaktoren zu einem Aufenthalt auf der Intensivstation führen und welche Konsequenzen sich für den Patienten daraus ergeben. In unserer Analyse zeigte sich, dass ein Aufenthalt auf der Intensivstation mit einer deutlich längeren Krankenhausverweildauer verbunden ist. Die mediane Krankenhausverweildauer beträgt 21 Tage vs. 10 Tage (Tabelle 6). Auch die Höhe des Tumorthrombus stellt einen Risikofaktor für einen späteren Intensivaufenthalt dar. Patienten, die mit Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, sind allesamt auf der Intensivstation zu mindestens kurzfristig behandelt worden. Auch die Art der Operation scheint einen Einflussfaktor darzustellen, genauso wie eine bestehende Hypertonie oder eine bestehende Herzerkrankung.

6.3 Bewertung der onkologischen und funktionellen Ergebnisse nach Nephrektomie

Das chirurgische Vorgehen und damit der operative Zugangsweg richten sich nach der Höhe und Ausdehnung des Tumorthrombus (Karnes and Blute, 2008). Externe Studien zeigen, dass die verschiedenen Schnittführungen auch unterschiedliche Komplikationen und Schwierigkeiten für den Operateur bedingen. Besonders die Operation bei Patienten mit Vena cava - Beteiligung haben ein großes Risiko. Durch die Manipulation am Tumor und am Thrombus kann es zu schwerwiegenden Embolien kommen (Shuch et al., 2009). In unserer Studie wurden intraoperativ keine Lungenembolien beobachtet, allerdings traten bei drei Patienten (2 %) postoperativ eine Lungenembolie auf. Flankenschnitte bieten in der Regel schlechten Zugang zur Vena cava. Deshalb sind Flankenschnitte eher bei Patienten geeignet mit einem bestehendem Tumorthrombus begrenzt auf die Vena renalis oder bei kleinen Tumorthromben in niedrigen Tumorstadien (Level I) (Pouliot et al., 2010). In unserer Studie konnte diese Aussage bestätigt werden. Es wurde insgesamt bei 20 Patienten (16 %) ein

Flankenschnitt durchgeführt, davon hatten alle Patienten ein Mayo-Level I. Es zeigte sich jedoch, dass ein thorakoabdominelles Vorgehen im Sinne eines Chevronschnittes in Kombination mit einer Sternotomie bei höheren Tumorthromben die beste Möglichkeit der Darstellung bietet (Ayati et al., 2006, Ciancio et al., 2009). Diese Aussage konnte in unserer Studie bestätigt werden, da alle 19 Patienten (100 %) im Mayo-Level IV über ein thorakoabdominelles Vorgehen operiert wurden.

Die Behandlung von Patienten mit einem Tumorthrombus im Level IV der Mayo-Klassifikation erfordert hohen chirurgischen Aufwand und die Kooperation verschiedener Fachdisziplinen, insbesondere mit Gefäß- und Herzchirurgen. Die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine erfolgte in unserer Kohorte insgesamt bei allen 19 Patienten (15 %) im Stadium IV der Mayo-Klassifikation. Die maximale Ischämiezeit während des Herz-Kreislauf-Stillstandes "Cardiac arrest" liegt laut Literatur bei 60 Minuten (Novick et al., 1990). Die Dauer des Herzstillstandes in tiefer Hypothermie betrug in unserer Kohorte im Median 24(5-60) Minuten. Das mediane Überleben lag bei 33 Monaten. Dominik et al. berichteten in ihrer Studie von 2012 von einer Herzstillstandsdauer von 16 Minuten und einer medianen Überlebenszeit von 25 Monaten (Dominik et al., 2012).

Zusätzlich ist mit kranialer Ausdehnung des Tumorthrombus bzw. mit Zunahme der Mayo-Level auch eine Zunahme der Operationsdauer, ein größerer Blutverlust und eine höhere perioperative Mortalität verknüpft (Klatte et al., 2007).

In unserer Studie zeigte sich im Mayo-Level IV eine mediane Operationsdauer von 435(265-655) Minuten und die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten lag bei 10(4-31). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Studie von Shuch et al. von 2011, sie zeigten eine mediane Operationsdauer von 379,6 Minuten. Die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten lag im Median bei insgesamt 16,3 Konzentraten (Shuch et al., 2011).

Die Zunahme der Operationsdauer lässt sich mit der Höhe des Tumorthrombus und der damit zusammenhängenden notwendigen Lebermobilisierung und der möglichen Verwendung des veno-venösen Bypassen bzw. durch Nutzung der Herz-Lungen-Maschine erklären.

Für die Behandlung bei nicht metastasierten Nierenzellkarzinomen mit Tumorthrombus zum Zeitpunkt der Operation ist ein chirurgisches Vorgehen die Therapie der Wahl (Neves and

Zincke, 1987). Eine gleichzeitige routinemäßige Adrenalektomie ist heute keine Standardprozedur mehr sondern wird nur durchgeführt, wenn sich in der präoperativen Bildgebung ein positiver Befund darstellt. Bei einem Tumorwachstum im oberen Pol der Niere besteht ein erhöhtes Risiko durch direkte Invasion des Tumors in die Nebenniere einzubrechen. Zusätzlich wird bei großen Tumoren von >7cm eine gleichzeitige Adrenalektomie empfohlen, da auch hier ein erhöhtes Risiko für Nebennierenmetastasen besteht (Leibovitch et al., 1995, Kuczyk et al., 2002a). In unserer Studie hatten 14 Patienten (11 %) zum Zeitpunkt der Operation bildmorphologisch gesicherte Nebennierenmetasen. Insgesamt wurde bei 88 Patienten (70 %) eine Adrenalektomie durchgeführt. Auch eine gleichzeitige und routinemässige Durchführung einer Lymphadenektomie ist heute keine Standardprozedur mehr. Blom et al. konnten 2009 in ihrer Studie nachweisen, dass Patienten nach kompletter Lymphknotendissektion bei unauffälligem präoperativen Staging keinen Überlebensvorteil nach radikaler Nephrektomie aufwiesen (Blom et al., 2009). Es wird an der Charité lediglich bei makroskopischem Verdacht bzw. beim klinischen Verdacht zum Beispiel durch eine CT -Untersuchung eine Lymphadenektomie durchgeführt. In unserer Studie erfuhren 94 Patienten (67 %) eine Lymphadenektomie, was sich sicherlich mit dem hohen Tumorstadium erklären lässt. Je höher das Tumorstadium, desto häufiger wird auch eine Adrenalektomie und eine Lymphknotendissektion durchgeführt.

Der Vergleich zwischen Patienten mit Metastasierung und Tumorthrombus gegenüber Patienten ohne Metastasierung und Tumorthrombus zeigte in unserer Studie, dass zum Zeitpunkt der Operation bereits bei 48 % der Patienten eine bestehende Fernmetastasierung bestand mit einer 5-Jahres Überlebensrate von nur 5 %. Die mediane Überlebenszeit lag bei 15 Monaten. Patienten mit Metastasen in der Lunge und in der Leber hatten in unserer Kohorte die schlechteste Überlebensprognose. In der Literatur findet man Angaben von 5-Jahres Überlebensraten bei Patienten mit Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation die zwischen 0-25 % liegen (Ficarra et al., 2002, Ciancio et al., 2010, Vergho et al., 2012, Dominik et al., 2013).

Dem gegenüber hatten nicht metastasierte Patienten zum Zeitpunkt der Operation eine 5-Jahres Überlebensrate von insgesamt 39 %. Die mediane Überlebenszeit lag bei 106 Monaten. Bei nicht metastasierten Patienten mit Tumorthrombus zum Zeitpunkt der Operation lassen sich in der Literatur 5-Jahres Überlebensraten zwischen 30 % und 72 % finden (Zisman et al., 2003, Tanaka et al., 2008, Ciancio et al., 2010). Ciancio et al. beschrieben 2010 eine 5-Jahres

Überlebensrate von 55 % bei nicht metastasierten Patienten (Zisman et al., 2003, Tanaka et al., 2008, Ciancio et al., 2010). Eine bestehende Fernmetastasierung stellt somit einen wichtigen Prognosefaktor für das Überleben dar, dies zeigt unsere durchgeführte Cox-Regressionsanalyse. Andere Studien kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine bestehende Fernmetastasierung als unabhängiger Prognosefaktor gesehen werden muss (Dekernion et al., 1978, Swierzewski et al., 1994, Reissigl et al., 1995).

Einige Studien stehen der Operation von Patienten mit bestehender Metastasierung kritisch gegenüber und sehen keinen Vorteil in dem geringen möglichen Überlebensvorteil gegenüber der möglicherweise erhöhten Operationsmorbidity (Swierzewski et al., 1994). Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass Patienten mit bestehender Metastasierung durchaus von einer Tumornephrektomie und Thrombektomie profitieren und dadurch eine verbesserte Lebensqualität erreichen können und die Überlebenszeit verlängert werden kann (Slaton et al., 1997).

Hinsichtlich des progressfreien Intervalls (Zeitraum zwischen Operationsdatum bis zur Bildung einer ersten Metastase) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,009$) zwischen Patienten mit Tumorthrombus im Stadium pT3b und pT3c nach TNM 2009 (41 Monate vs. 3 Monate). In diesem Zusammenhang konnte Kim et al. 2004 zeigen, dass Patienten mit bestehendem Tumorthrombus ein kürzeres progressfreies Intervall haben und damit schneller metastasieren als Patienten ohne Tumorthrombus (Kim et al., 2004).

In der multivariaten Cox-Regressionanalyse zur Prüfung von möglichen unabhängigen Prognosefaktoren in unserer Studie zeigte sich, dass eine vorhandene Organmetastasierung der wichtigste Prognosefaktor für das Überleben ist. Ciancio et al. fanden 2010 in ihrer Studie ebenfalls eine hohe Signifikanz ($p<0,01$) hinsichtlich der Fernmetastasierung als prognostischen Faktor. In vielen anderen Studien konnte eine vorhandene Fernmetastasierung ebenfalls als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden (Ficarra et al., 2001, Zisman et al., 2003, Haferkamp et al., 2007, Wagner et al., 2009, Ciancio et al., 2010). Es besteht daher weder Diskussionsbedarf noch Zweifel darüber, dass eine vorhandene Organmetastasierung der wichtigste und bedeutendste Prognosefaktor für das Überleben ist.

Sweeney et al. fanden 2003 in ihrer multivariaten Analyse, dass ein positiver Lymphknotenbefall ebenfalls als unabhängiger Prognosefaktor bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und venösem Tumorthrombus anzusehen ist (Sweeney et al., 2003). In

unserer multivariaten Analyse stellte sich ein positiver Lymphknotenbefall ($p=0,872$) nicht als prognostisch signifikant dar.

In der Literatur findet man auch, dass die perirenale Fettinvasion als ein unabhängiger prognostischer Faktor anzusehen ist, diese Aussage konnte in unserer Studie jedoch nicht belegt werden (Leibovich et al., 2005, Wagner et al., 2009).

Als einen weiteren unabhängigen Prognosefaktor fanden wir in unserer multivariaten Analyse die lokale Tumorausdehnung ($p=0,023$) als unabhängigen Prognosefaktor, auch in der Kaplan-Meier Analyse zeigten sich signifikante Unterschiede ($p=0,003$). Je größer die lokale Tumorausdehnung, desto schlechter ist die mediane Überlebenszeit. Auch Wagner et al. (2009) und Martinez-Salamanca et al. (2010) zeigten in ihren jeweiligen Multicenterstudien, dass die lokale Tumorausdehnung als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben angesehen werden muss (Wagner et al., 2009, Martinez-Salamanca et al., 2011). Als einen weiteren unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben fanden wir die intraoperative Gabe von Blutprodukten ($p=0,032$). Hier sind die Angaben in der Literatur spärlich, daher sind weitere Untersuchungen notwendig.

Zur Prognoseeinschätzung für das Langzeitüberleben ist der Grad der Metastasierung der wichtigste Prognosefaktor. Die Höhenlokalisation des Tumorthrombus in der Vena cava ist nach unserer Studie nur von untergeordneter Wichtigkeit.

6.4 Bewertung der Basischarakteristika

Die vorliegenden Ergebnisse der Basischarakteristika unserer Kohorte sind in Bezug zu Alter, Geschlechtsverteilung und Häufigkeit der Datenlage des Robert-Koch-Institutes entsprechend.

In unserer Studie untersuchten wir, ob bestehende Begleiterkrankungen möglicherweise Einfluss auf das Überleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom und vorhandenem Tumorthrombus haben. In der durchgeführten Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Komorbiditätsgraden im Überleben ($p=0,647$). Auch in der univariaten Analyse zeigte sich keine Signifikanz. Lund et al. zeigten 2009 in ihrer Studie von 1995-2006, dass Patienten mit Nierenkrebs und präoperativ

festgestelltem Charlson-Comorbidity-Score von >3 ein 2-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen als Patienten ohne Begleiterkrankungen. Patienten mit einem Charlson-Comorbidity-Score von 1-2 Punkten hatten ein 1,2-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko. Somit zeigten Lund et al., dass Begleiterkrankungen einen prognostischen Faktor für das Überleben bei Patienten mit Nierenkrebs darstellen (Lund et al., 2009). Einige Studien befürworteten die Verwendung eines Charlson-Comorbidity-Score bei Patienten mit Nierenzellkarzinom in der klinischen Praxis. Santos Arrontes et al. und Berger et al. zeigten bei Patienten mit Nierenzellkarzinom jeweils ein signifikantes schlechteres Überleben mit Zunahme eines höheren Charlson-Comorbidity-Score (Berger et al., 2008, Santos Arrontes et al., 2008). Der Komorbiditätsscore ist sicher ein wichtiges Instrument zur Einschätzung der Operationsfähigkeit von Patienten, auch wenn in unserer Analyse kein Einfluss auf das operative Outcome nachweisbar war. Gettman et al. kamen zu dem gleichen Erkenntnis und empfahl den Charlson-Score in einer prospektiven Studie bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Tumorthrombus hinsichtlich operativer vs. konservativer Therapie zu untersuchen (Gettman et al., 2003).

Trotz der immer besser werdenden Untersuchungstechniken wie MRT, CT und Ultraschall und die damit einhergehende verbesserte Früherkennung präsentierten sich in unserer Kohorte 67 % der Patienten bei Diagnosestellung symptomatisch. Die Patienten präsentierten sich dabei am häufigsten mit den klassischen Symptomen des Nierenzellkarzinoms, die drei häufigsten stellten die schmerzlose Makrohämaturie (35 %), Flankenschmerzen (31 %) und die klassische B-Symptomatik (31 %) dar. Der Nachweis dieser Symptome lässt sich gut mit dem fortgeschrittenem Tumorstadium pT3a, pT3b und pT3c erklären. In unserer Studie stieg mit Zunahme des Tumorstadiums auch die Anzahl der symptomatischen Fälle. So präsentierten sich 79 % der Patienten im Stadium pT3c symptomatisch, wohingegen im Stadium pT3a lediglich 65 % bei Diagnosestellung symptomatisch waren. Lee et al. fanden 2002 in ihrer retrospektiven Analyse von 1989-1997 an 721 Patienten, dass eine symptomatische Präsentation eines Nierenzellkarzinoms oft mit einem höheren Tumorstadium bzw. einem fortgeschrittenem Tumorgeschehen assoziiert ist (Lee et al., 2002).

Um eine verbesserte Überlebensrate in der Behandlung und Therapie von Patienten mit Nierenzellkarzinom und bestehendem Tumorthrombus zu erreichen, ist es unabdingbar, ein gutes präoperatives Management zu entwickeln. Die Bildgebung leistet dabei einen wichtigen Beitrag (Hallscheidt et al., 2005). Die Nutzung von präoperativ durchgeführten bildgebenden

Verfahren dient dazu, die Höhe des Tumorthrombus, das Volumen des Tumorthrombus und die Venenwandinvasion zu ermitteln, um das optimale chirurgische Vorgehen festzulegen. Das optimale chirurgische Verfahren richtet sich also nach Ausdehnung des Tumors, aber besonders nach der Höhe des Tumorthrombus (Guo et al., 2009). In unserer Kohorte stellte die Ultraschalluntersuchung mit 52 % als primäre Bildgebung die am häufigste genutzte Untersuchungstechnik dar. CT und MRT wurden zusammen mit 48 % ebenfalls als primäre bildgebende Verfahren in unserer Studie eingesetzt. Als bildgebendes Standardverfahren für die Detektion von Tumorthromben gilt die MRT-Untersuchung, da hier eine Sensitivität von bis zu 100% erreicht werden kann (Guo et al., 2009). Die MRT ermöglicht eine genaue Beurteilung der kranialen Ausdehnung des Tumorthrombus und die Beurteilung der Gefäßwand (Lawrentschuk et al., 2005). Der wichtigste Vorteile der MRT gegenüber der CT-Untersuchung ist, dass es keine Strahlung an den Patienten abgibt (Guo et al., 2009).

7 Literaturverweise

Ali AS, Vasdev N, Shanmuganathan S, Paez E, Dark JH, Manas D, Thomas DJ (2011) The surgical management and prognosis of renal cell cancer with IVC tumor thrombus: 15-Years of experience using a multi-specialty approach at a single UK referral center. *Urol Oncol*.

Allory Y, Ouazana D, Boucher E, Thiounn N, Vieillefond A (2003) Papillary renal cell carcinoma. Prognostic value of morphological subtypes in a clinicopathologic study of 43 cases. *Virchows Arch* 442:336-342.

Ayati M, Nikfallah A, Jabalameli P, Najjaran Tousi V, Noroozi M, Jamshidian H (2006) Extensive surgical management for renal tumors with inferior vena cava thrombus. *Urol J* 3:212-215.

Berger DA, Megwalu, II, Vlahiotis A, Radwan MH, Serrano MF, Humphrey PA, Piccirillo JF, Kibel AS (2008) Impact of comorbidity on overall survival in patients surgically treated for renal cell carcinoma. *Urology* 72:359-363.

Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A (2001) Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer* 85:984-990.

Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, Sylvester R (2009) 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* 55:28-34.

Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H (2004) The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int* 94:33-41.

Brun B, Joshi MS, Gronvall S, Holm HH (1983) Dynamic ultrasound evaluation of tumor thrombus in the inferior vena cava. *Scand J Urol Nephrol* 17:115-117.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373-383.

Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML (2003) Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 27:612-624.

Ciancio G, Manoharan M, Katkoori D, De Los Santos R, Soloway MS (2010) Long-term survival in patients undergoing radical nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: single-center experience. *Eur Urol* 57:667-672.

Ciancio G, Vaidya A, Shirodkar S, Manoharan M, Hakky T, Soloway M (2009) En bloc mobilization of the pancreas and spleen to facilitate resection of large tumors, primarily renal and adrenal, in the left upper quadrant of the abdomen: techniques derived from multivisceral transplantation. *Eur Urol* 55:1106-1111.

Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M (2009) The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 250:187-196.

Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB (1978) The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 120:148-152.

Dominik J, Moravek P, Zacek P, Vojacek J, Brtko M, Podhola M, Pacovsky J, Harrer J (2012) Long-term survival after radical surgery for renal cell carcinoma with tumour thrombus extension into the right atrium. *BJU Int*.

Dominik J, Moravek P, Zacek P, Vojacek J, Brtko M, Podhola M, Pacovsky J, Harrer J (2013) Long-term survival after radical surgery for renal cell carcinoma with tumour thrombus extension into the right atrium. *BJU Int* 111:E59-64.

Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, Rubilotta E, Novella G, Malossini G, Mobilio G (2001) Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncology* 61:10-15.

Ficarra V, Righetti R, Pilloni S, D'Amico A, Maffei N, Novella G, Zanolla L, Malossini G, Mobilio G (2002) Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol* 41:190-198.

Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H (2002) An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 168:2395-2400.

Gettman MT, Boelter CW, Cheville JC, Zincke H, Bryant SC, Blute ML (2003) Charlson comorbidity index as a predictor of outcome after surgery for renal cell carcinoma with renal vein, vena cava or right atrium extension. *J Urol* 169:1282-1286.

Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA (2000) Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 50:7-33.

Guo HF, Song Y, Na YQ (2009) Value of abdominal ultrasound scan, CT and MRI for diagnosing inferior vena cava tumour thrombus in renal cell carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 122:2299-2302.

Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C (2008) Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 34:193-205.

Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, Pritsch M, Pfitzenmaier J, Albers P, Hallscheidt P, Muller SC, Hohenfellner M (2007) Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol* 177:1703-1708.

Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, Bock M, Luburic A, Zuna I, Noeldge G, Kauffmann G (2005) Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr* 29:64-68.

Karakiewicz PI, Lewinshtein DJ, Chun FK, Briganti A, Guille F, Perrotte P, Lobel B, Ficarra V, Artibani W, Cindolo L, Tostain J, Abbou CC, Chopin D, De La Taille A, Patard JJ (2006) Tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. *Eur Urol* 50:521-528; discussion 529.

Karnes RJ, Blute ML (2008) Surgery insight: management of renal cell carcinoma with associated inferior vena cava thrombus. *Nat Clin Pract Urol* 5:329-339.

Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Belldegrun AS (2004) Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol* 171:588-591.

Kirkali Z, Tuzel E, Mungan MU (2001) Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. *BJU Int* 88:818-824.

Kirkali Z, Van Poppel H (2007a) A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. In: *Eur Urol*, vol. 52, pp 658-662.

Kirkali Z, Van Poppel H (2007b) A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 52:658-662.

Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, Kleid MD, Shuch B, Zomorodian N, Kabbinavar FF, Belldegrun AS (2007) Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol* 178:1189-1195; discussion 1195.

Klaver S, Joniau S, Suy R, Oyen R, Van Poppel H (2008) Analysis of renal cell carcinoma with subdiaphragmatic macroscopic venous invasion (T3b). *BJU Int* 101:444-449.

Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Storkel S, van den Berg E, Zbar B (1997) The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 183:131-133.

Kuczyk M, Munch T, Machtens S, Bokemeyer C, Wefer A, Hartmann J, Kollmannsberger C, Kondo M, Jonas U (2002a) The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 89:517-522.

Kuczyk MA, Munch T, Machtens S, Grunewald V, Jonas U (2002b) The impact of extracorporeal circulation on therapy-related mortality and long-term survival of patients with renal cell cancer and intracaval neoplastic extension. *World J Urol* 20:227-231.

Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS (2005) Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 173:1853-1862.

Lawrentschuk N, Gani J, Riordan R, Esler S, Bolton DM (2005) Multidetector computed tomography vs magnetic resonance imaging for defining the upper limit of tumour thrombus in renal cell carcinoma: a study and review. *BJU Int* 96:291-295.

Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P (2002) Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 7:135-140.

Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Thompson RH, Blute ML (2005) Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved? *J Urol* 173:716-719.

Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, Cheville JC (2010) Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 183:1309-1315.

Leibovitch I, Raviv G, Mor Y, Nativ O, Goldwasser B (1995) Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 46:316-320.

Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G (2003) National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139:137-147.

Lindblad P (2004) Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 93:88-96.

Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK (2006) The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 176:2353-2358.

Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA (2011) The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 60:615-621.

Ljungberg B, Stenling R, Osterdahl B, Farrelly E, Aberg T, Roos G (1995) Vein invasion in renal cell carcinoma: impact on metastatic behavior and survival. *J Urol* 154:1681-1684.

Lund L, Jacobsen J, Norgaard M, McLaughlin JK, Blot WJ, Borre M, Sorensen HT (2009) The prognostic impact of comorbidities on renal cancer, 1995 to 2006: a Danish population based study. *J Urol* 182:35-40; discussion 40.

Marshall FF, Dietrick DD, Baumgartner WA, Reitz BA (1988) Surgical management of renal cell carcinoma with intracaval neoplastic extension above the hepatic veins. *J Urol* 139:1166-1172.

Martinez-Salamanca JI, Huang WC, Millan I, Bertini R, Bianco FJ, Carballido JA, Ciancio G, Hernandez C, Herranz F, Haferkamp A, Hohenfellner M, Hu B, Koppie T, Martinez-Ballesteros C, Montorsi F, Palou J, Pontes JE, Russo P, Terrone C, Villavicencio H, Volpe A, Libertino JA (2011) Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension. *Eur Urol* 59:120-127.

Moinzadeh A, Libertino JA (2004) Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol* 171:598-601.

- Moore LE, Wilson RT, Campleman SL (2005) Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest* 23:240-255.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA (2009) Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:3584-3590.
- Naitoh J, Kaplan A, Dorey F, Figlin R, Belldegrun A (1999) Metastatic renal cell carcinoma with concurrent inferior vena caval invasion: long-term survival after combination therapy with radical nephrectomy, vena caval thrombectomy and postoperative immunotherapy. *J Urol* 162:46-50.
- Neves RJ, Zincke H (1987) Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol* 59:390-395.
- Novick AC, Kaye MC, Cosgrove DM, Angermeier K, Pontes JE, Montie JE, Strem SB, Klein E, Stewart R, Goormastic M (1990) Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with large vena caval thrombi. *Ann Surg* 212:472-476; discussion 476-477.
- Parekh DJ, Cookson MS, Chapman W, Harrell F, Jr., Wells N, Chang SS, Smith JA, Jr. (2005) Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. *J Urol* 173:1897-1902.
- Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B (2002) Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 90:358-363.
- Pouliot F, Shuch B, Larochelle JC, Pantuck A, Belldegrun AS (2010) Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. *J Urol* 184:833-841; quiz 1235.
- Reissigl A, Janetschek G, Eberle J, Colleselli K, Weimann S, Schwanninger J, Bartsch G (1995) Renal cell carcinoma extending into the vena cava: surgical approach, technique and results. *Br J Urol* 75:138-142.
- Robson CJ, Churchill BM, Anderson W (1969) The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 101:297-301.
- Robson CJ, Churchill BM, Anderson W (2002) The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. 1969. *J Urol* 167:873-875; discussion 876-877.
- Roigas J, Wille A, Winter K, Deger S, Turk I, Ruckert RI, Bohm J, Schnorr D (2003) [Renal carcinoma with invasion of the suprahepatic vena cava (Stahler stage III and IV): surgical treatment and results]. *Urologe A* 42:211-217.
- Santos Arrontes D, Fernandez Acenero MJ, Garcia Gonzalez JI, Martin Munoz M, Paniagua Andres P (2008) Survival analysis of clear cell renal carcinoma according to the Charlson comorbidity index. *J Urol* 179:857-861.

Schwartz MJ, Smith EB, Trost DW, Vaughan ED, Jr. (2007) Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. *BJU Int* 99:881-886.

Sengupta S, Zincke H, Leibovich BC, Blute ML (2005) Surgical treatment of stage pT3b renal cell carcinoma in solitary kidneys: a case series. *BJU Int* 96:54-57.

Shuch B, Crispin PL, Leibovich BC, Larochelle JC, Pouliot F, Pantuck AJ, Liu W, Crepel M, Schuckman A, Rigaud J, Bouchot O, Patard JJ, Skinner D, Belldegrun AS, Blute ML (2011) Cardiopulmonary bypass and renal cell carcinoma with level IV tumour thrombus: can deep hypothermic circulatory arrest limit perioperative mortality? *BJU Int* 107:724-728.

Shuch B, Larochelle JC, Onyia T, Vallera C, Margulis D, Pantuck AJ, Smith RB, Belldegrun AS (2009) Intraoperative thrombus embolization during nephrectomy and tumor thrombectomy: critical analysis of the University of California-Los Angeles experience. *J Urol* 181:492-498; discussion 498-499.

Slaton JW, Balbay MD, Levy DA, Pisters LL, Nesbitt JC, Swanson DA, Dinney CP (1997) Nephrectomy and vena caval thrombectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 50:673-677.

Sobin LH WC, eds. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. 6th edn. New York: Wiley-Liss, 2002, pp. 193-195.

Staehler G, Brkovic D (2000) The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *J Urol* 163:1671-1675.

Staehler G, Liedl B, Kreuzer E, Sturm W, Schmiedt E (1987) [Kidney cancer with invasion of the vena cava: classification, surgical strategy and results of treatment]. *Urologe A* 26:46-50.

Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K (1997) Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 80:987-989.

Sweeney P, Wood CG, Pisters LL, Slaton JW, Vaporciyan A, Munsell M, Carpenter S, Putnam J, Swisher SG, Walsh G, Swanson D, Dinney CP (2003) Surgical management of renal cell carcinoma associated with complex inferior vena caval thrombi. *Urol Oncol* 21:327-333.

Swierzewski DJ, Swierzewski MJ, Libertino JA (1994) Radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma with venous, vena caval, and atrial extension. *Am J Surg* 168:205-209.
Tanaka M, Fujimoto K, Okajima E, Tanaka N, Yoshida K, Hirao Y (2008) Prognostic factors of renal cell carcinoma with extension into inferior vena cava. *Int J Urol* 15:394-398.

Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A (2000) Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 163:426-430.

Vaidya A, Ciancio G, Soloway M (2003) Surgical techniques for treating a renal neoplasm invading the inferior vena cava. *J Urol* 169:435-444.

Varkarakis IM, Bhayani SB, Allaf ME, Inagaki T, Gonzalgo ML, Jarrett TW (2004) Laparoscopic-assisted nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy: preliminary results. *Urology* 64:925-929.

Vergo DC, Loeser A, Kocot A, Spahn M, Riedmiller H (2012) Tumor thrombus of inferior vena cava in patients with renal cell carcinoma - clinical and oncological outcome of 50 patients after surgery. *BMC Res Notes* 5:5.

Volpe A, Patard JJ (2010) Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol* 28:319-327.

Wagner B, Patard JJ, Mejean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, Ficarra V, Tostain J, Mulders P, Chautard D, Descotes JL, de la Taille A, Salomon L, Prayer-Galetti T, Cindolo L, Valeri A, Meyer N, Jacqmin D, Lang H (2009) Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 55:452-459.

Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA (2008) Resection of renal tumors invading the vena cava. *Urol Clin North Am* 35:657-671; viii.

Zastrow S, Leike S, Oehlschlager S, Grimm MO, Wirth M (2011) Surgery for renal cell cancer extending into the inferior vena cava - evaluation of survival and perioperative complications using a standardized classification system. *BJU Int* 108:1439-1443.

Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, Chao DH, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS (2003) Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 169:909-916.

8 Anhang

Anlage 1

Fragebogen - NCC

Teil 1 – Basisdaten des Patienten

Name:
 Vorname:
 Geburtsdatum:
 Anschrift: _____
 Telefon: _____
 OP-Datum: 29.05.2006
 OP-Art: offene Nephrektomie

Beantwortung nicht möglich Grund: _____

Teil 2 – Klinischer Verlauf

1. Bitte nennen Sie uns die Nierenwerte (Kreatinin) des Patienten nach der Operation, wenn möglich mit Datum.

	Datum	Kreatininwert (Einheit angeben)
Wert einen Monat nach der Operation		
Wert ein Jahr nach der Operation		
Zuletzt gemessener Wert		

2. Bestand vor oder besteht nach der Nierenoperation ein Bluthochdruck?
 War oder wird ein Bluthochdruck bei dem Patienten vor oder nach der Operation behandelt?

Vor der Operation

- Keine Hypertonie (<140/90)
- Milde Hypertonie (<160/100)
- Mittlere Hypertonie (<180/110)
- Schwere Hypertonie (>180/110)

behandelt
 unbehandelt

Nach der Operation

- Keine Hypertonie (<140/90)
- Milde Hypertonie (<160/100)
- Mittlere Hypertonie (<180/110)
- Schwere Hypertonie (>180/110)

behandelt
 unbehandelt

Aktuelle Blutdruckmedikation:

Präparat	Dosis	Einnahme

3. Hat oder hatte der Patient eine oder mehrere der unten aufgeführten Erkrankungen? Wenn ja, bitte unter „Punkte“ ein Kreuz (X) setzen.

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt ¹	1	
Herzinsuffizienz ²	1	
periphere arterielle Verschlusskrankheit ³	1	
cerebrovaskuläre Erkrankung ⁴	1	
Demenz ⁵	1	
Chronische Lungenerkrankungen ⁶	1	
Kollagenosen ⁷	1	
Ulkuskrankheit ⁸	1	
Leichte Lebererkrankung ⁹	1	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) ¹⁰	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung ¹¹	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden ¹²	2	
Tumorerkrankungen ¹³	2	
Leukämie ¹⁴	2	
Lymphom ¹⁵	2	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankungen ¹⁶	3	
Metastasierter solider Tumor	6	
AIDS	6	
Summe		

- ¹ Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt
- ² Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie
- ³ Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma >6cm
- ⁴ Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegende Residuen
- ⁵ Patienten mit chronischem kognitiven Defizit
- ⁶ Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)
- ⁷ Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis
- ⁸ Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden
- ⁹ Leberzirrhose ohne portale Hypertonie
- ¹⁰ Patienten mit Diab. mell. und medikamentöser Therapie
- ¹¹ Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl
- ¹² oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose
- ¹³ Sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre
- ¹⁴ Akute und chronische Leukosen
- ¹⁵ Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom
- ¹⁶ Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

Andere Erkrankungen mit Erstdiagnosedatum:

4. Gab es oder gibt es nach der Nierenoperation operationsbedingte Folgeerscheinungen?

Nein Ja

Wenn ja, bitte ankreuzen oder unter Sonstige angeben.

- Wundheilungsstörung
- Abszess
- Narbenprobleme hässlich zu lang schmerzhaft Ort der Narbe stört
- Narbenbruch bestätigt durch CT MRT Sono
- Relaxatio
- (Bauchdeckenerschlaffung)
- Lungenarterienembolie
- Beinvenenthrombose
- Ileus

Sonstige: -

4.1 Musste der Patient aufgrund einer unter 4. angegebenen Folgeerscheinungen ein weiteres Mal operiert werden?

Nein

Ja wenn ja, woran und wann (Monat/Jahr) mit Art der Operation

4.2 Hat der Patient operationsbedingte chronische Schmerzen?

Nein

Ja wenn ja, wie häufig

- Selten (1x pro Monat) Häufig (1x pro Woche)
- Sehr häufig (täglich) Ständig

Bitte markieren Sie die häufigste und die maximal stärkste Schmerzstärke mit einem X

0 = kein Schmerz

10 = stärkster denkbarer Schmerz

häufigste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
stärkste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

4.3 Benötigt der Patient aktuell Schmerzmittel als Folge der Nierenoperation?

Nein

Ja wenn ja, welche Schmerzmittel (Mehrfachantwort möglich)

- NSAR Aspirin (ASS) Paracetamol Metamizol Tramal Tilidin Morphin

Sonstige: _____

4.3.1 Wie lange hat der Patient nach der Operation noch Schmerzmittel benötigt?

Dauer in Tagen: _____

Teil 3 – Onkologischer Verlauf

5.1. Wurden beim Patienten in der Zeit nach der Nierenoperation Metastasen (z.B. in Knochen, Leber, Lunge, Lymphknoten, kontralaterale Niere oder andren Organen) oder ein Lokalrezidiv diagnostiziert?

Wenn ja, bitte Zeitpunkt der Diagnose (Monat und Jahr) und Lokalisation der Metastase(n) angeben.

Nein
 Ja Bitte in die Tabelle eintragen!

Diagnosedatum	Lokalisation Metastase/ Lokalrezidiv

5.2. Wurden beim Patienten Metastasen/Lokalrezidiv chirurgisch entfernt?
 Wenn ja, bitte Op-Datum (Monat/Jahr) und Lokalisation der entfernten Metastase(n) angeben.

Nein
 Ja Bitte in die Tabelle eintragen!

OP-Datum	Lokalisation, bei Lokalrezidiv Nephrektomie oder Nierenteilresektion (offen oder laparoskopisch)

5.3. Wurden andere Tumorthapien durchgeföhrt?
 Wenn ja, bitte möglicht den Wirkstoff/ Art der Therapie ankreuzen und den Zeitraum (Monat/Jahr) der Therapie angeben.

Nein
 Ja Bitte in die Tabelle eintragen!

Medikament	Bitte ankreuzen	Zeitraum der Therapie von.....bis (Monat/Jahr)
Sunitinib (Sutent)		
Sorafenib (Nexavar)		
Temsirolimus (Torisel)		
Everolimus (Afinitor)		
Interferon alpha(IFN)		
Interleukin 2		
Bevacizumab (Avastin)		
Sonstige:		
Radiofrequenzablation Lokalisation:		
Radiatio Lokalisationen:		

6.1. Wann und beim welchem Arzt hatte der Patient die letzte Untersuchung zur Tumornachsorge?

(Monat/Jahr) _____

(Arzt, Anschrift, Telefon) _____

6.2. Wann hatte der Patient sein letztes bildgebendes Verfahren zur Tumornachsorge?
Wo wurde die Bildgebung durchgeführt?

CT oder MRT vom Bauch (Monat/Jahr) _____

CT oder MRT vom Brustkorb (Monat/Jahr) _____

Knochenscan (Skelettszintigraphie) (Monat/Jahr) _____

6.3. Hat der Patient zum aktuellen Zeitpunkt Beschwerden von Seiten der Nierentumorerkrankung?
Wenn ja, nennen Sie uns bitte diese Beschwerden.

Nein

Ja Bitte angeben, welche Beschwerden: _____

Sollten Sie die Frage 6.3 mit Ja beantwortet haben, beantworten Sie auch bitte die nächste Frage!

6.4. Wann traten erstmals von Seiten der Nierentumorerkrankung nach der Operation tumorbedingte
Beschwerden auf und wie äußerten sich diese?

Monat/Jahr _____

Art der Beschwerden: _____

7. Sonstige nennenswerte Ereignisse ?

Nein

Ja welche: _____

8. Patient verstorben am: _____

8.1 Todesursache: _____

8.2 Zuletzt behandelnder Arzt: _____

8.3 Hausarzt: _____

8.4 Urologe: _____

Anlage 2

Charlson-Komobiditäts-Score

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 40:373–383

Krankheitsbild	Gewicht (Punkte) bei Vorliegen des Krankheitsbildes
Herzinfarkt	1
Kongestives Herzversagen	1
Periphere arterielle Verschlusskrankung	1
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkusleiden	1
Milde Lebererkrankung	1
Diabetes	1
Hemiplegie	2
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mit Endorganschaden	2
Tumor	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Moderate bis schwere Lebererkrankung	3
Metastasierender solider Tumor	6
AIDS	6

Gesamtpunktzahl: _____

9 Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Steffen Weikert, danke ich für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit. Gleichfalls danke ich meinem Betreuer Facharzt für Urologie Herrn Dr. Jan Ebbing für die gute Zusammenarbeit und die stets sachliche und freundliche Betreuung bei der Arbeit und der Fertigstellung der Dissertation.

Ganz besonders danke ich meiner Mutter für Ihre Unterstützung während meiner gesamten Zeit als Student und Doktorand.

10 Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thomas Wiebach, geboren am 13.08.1980 in Berlin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Intra- und perioperative Komplikationen, onkologische und funktionelle Ergebnisse nach Nephrektomie bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und venösen Tumorthromben" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift