

Aus der Klinik für Urologie

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. Hoffmann

**Stellenwert multimodaler Therapiekonzepte beim Nierenzellkarzinom mit
Vena Cava Thrombus**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg



vorgelegt von
Karina Stehl
aus Marburg

Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
20.11.2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med A. Heidenreich

1. Korreferent: Prof. Dr. H.-H. Heidtmann

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Staging.....	2
1.2	Therapiemöglichkeiten.....	5
1.3	Fragestellung.....	11
2	Material und Methoden.....	11
2.1	Patientenkollektiv.....	16
2.2	Erfassung der therapeutischen Effektivität.....	24
2.3	Diagnostik.....	25
2.4	Beschreibung der Medikamente.....	26
2.5	Einschlusskriterien.....	28
2.6	Ausschlusskriterien.....	28
2.7	Statistische Methodik.....	29
3	Ergebnisse.....	30
4	Diskussion.....	45
4.1	Präoperative Diagnostik.....	46
4.2	Operative Interventionen und Komplikationen.....	50
4.3	Immun-/Chemotherapie.....	53
4.4	Prognose und Überleben.....	57
4.5	Entwicklung eines multimodalen Therapiekonzepts.....	60
5	Zusammenfassung.....	63
6	Literaturverzeichnis.....	65
7	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	75
8	Danksagung.....	76

1 Einleitung

Das Nierenzellkarzinom wurde 1883 (NZK) erstmals von Grawitz beschrieben [50]. Es ist der dritthäufigste urologische Tumor mit einem Altersgipfel zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Das Verhältnis Männer zu Frauen liegt bei 2:1, die Inzidenz ist steigend [51]. Es ist ein relativ seltener Tumor mit einer vielfältigen Klinik, der meist leider erst spät und damit in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt wird.

Ursprung des Nierenzellkarzinoms ist eine Entartung der Epithelzellen, die sich in 4 Zelltypen unterscheiden lassen: hellzellige, papilläre, chromophobe Karzinome und das selten metastasierende Onkozytom. Das hellzellige Karzinom ist mit 65% der meistvorkommende Zelltyp.

Aus ätiologischer Sicht gibt es verschiedene Ansatzpunkte, wie ein Nierenzellkarzinom entsteht. Nikotinabusus und Adipositas gelten als erhöhte Risikofaktoren ebenso wie die Exposition von organischen Lösungsmitteln. Bei ca. 10% der Nierenzellkarzinome ist eine genetische Belastung nachzuweisen. Das von- Hippel- Lindau Syndrom ist beispielsweise die häufigste genetische Ursache eines Nierenzellkarzinoms [21].

4-10% der Fälle entwickeln einen Tumorthrombus im venösen System. Der Thrombus wächst zunächst frei flottierend mit einer Verbindung zum Primärtumor, später kann es zu Wandadhärenzen und Cava - Infiltrationen kommen [12]. In den 60er Jahren bedeutete eine Tumorinvasion in die Vena cava ein inkurables Krankheitsbild [47]. Heute entscheidet man sich eher für eine operative Intervention, da Patienten auch mit einem Tumorthrombus, solange dieser sich unterhalb des Diaphragmas befindet, von der operativen Therapie profitieren. Bei Tumorthromben oberhalb des Diaphragmas muss der individuelle Vorteil einer Operation, bei jedem einzelnen Patienten, genauestens abgewogen werden [48].

1.1 Staging

Die pathomorphologische Einteilung des Nierenzellkarzinom (Staging) erfolgt nach dem TNM-System der UICC von 1997.

Die T- Kategorie beschreibt die Größe und Infiltration von Nachbarstrukturen, die N- Kategorie das Vorhandensein positiver lokaler (hilärer, paraaortaler oder paracavalen) Lymphknoten. Die M- Kategorie bezieht sich auf das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Im Vergleich zur alten fünften Auflage von 1997 werden in der derzeit gültigen sechsten Version von 2002 bezüglich der Einteilungen der T1 Kategorie genauere Unterteilungen vorgenommen, auf die an dieser Stelle jedoch nicht näher eingegangen wird.

Für diese Studie wurde aufgrund der Patientendaten, die von 1998 bis 2003 untersucht wurden, die fünfte Auflage des TNM- Systems von 1997 verwendet.

Tabelle 1: TNM – Klassifikation des Nierenzellkarzinoms (5th ed. UICC, 1997)

T- Primärtumor

T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor < 7 cm in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T2	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
T3a	Tumor infiltriert Nebenniere oder perineale Fettkapsel, aber nicht Gerota´sche Faszie
T3b	Ausgeprägte Tumorausdehnung in Nierenvene oder Vena cava unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumorausdehnung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumorausdehnung über Gerota´sche Faszie hinaus

N- Regionäre Lymphknoten

N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
N1	Metastasen in einem regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten

M- Fernmetastasen

M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Bei ca. 4 – 10 % der Patienten tritt ein Tumorthrombus über die Vena renalis bis in die Vena cava auf und kann sich gegebenenfalls bis in den rechten Vorhof fortsetzen. Neben der T- Einteilung der TNM Klassifikation kann man diese Tumorthromben durch eine weitere Einteilung nach Staehler klassifizieren. Hier wird die Tumorthrombushöhe in Level gegliedert. Dies soll, im Gegensatz zu der T-Einteilung der TNM Klassifikation, eine präzisere anatomische Auskunft über den Tumorthrombus liefern.

Tabelle 2: Einteilung des Vena-cava- Zapfen nach Staehler (1987)

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

Nach wie vor bietet das Staging, bezogen auf die Prognose der Patienten, viel Diskussionsbedarf, besonders was den Tumoreinbruch ins venöse System betrifft. Gunia et al. beschreibt einen signifikanten Unterschied zwischen den Stadien pT2 und pT3b und dass die biologische Bedeutung eines venösen Tumoreinbruchs von der Tumorgroße abhängt [13]. Kim et al. und Moinzadeh et al. beschäftigten sich hauptsächlich mit dem Tumorstadium pT3b. Langzeitstudien ergaben einen prognostischen Unterschied zwischen renalen und cavalen Tumorthromben. Dies führt zu der Überlegung, ob renale und cavale Thromben in einem Stadium, pT3b, zusammengefasst werden sollten. Kim konnte, im Gegensatz zu den Langzeitstudien, keinen signifikanten Unterschied bei Tumoreinbruch ins venöse System feststellen. Moinzadeh fand jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen renalen und jenen cavalen Thromben die über das Diaphragma hinaus gingen [22][32]. Auch Leibovich et al sprach sich für eine genauere Subklassifikation bei einem Tumorstadium pT3 aus. Seine Ergebnisse spiegelten einen Überlebensnachteil bei pT3b Patienten mit einem Thrombuslevel von 1-3, verglichen mit einem Thrombus-Level-0, wider [27].

Es wird deutlich, dass die Studienlage im Hinblick auf die venöse Invasion verglichen mit der Prognose der Patienten nicht eindeutig ist und hier noch Klärungsbedarf besteht.

Im Hinblick auf die Operationstechniken und Möglichkeiten ist eine genaue präoperative Diagnostik mit Staging und venöser Ausbildung des Tumorzapfens jedoch sehr wichtig, um im Vorfeld den operativen Verlauf zu planen und unter gegebenen Umständen, besonders bei Tumorthrombus-Level-4, fächerübergreifend zu arbeiten [51][46].

1.2 Therapiemöglichkeiten

Nach wie vor ist primär die chirurgische Intervention einer radikalen Nephrektomie mit kurativem Ausgang Mittel der ersten Wahl bei der Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms [3][43]. 1952 wurde die radikale Nephrektomie erstmals durch Foley beschrieben. Sie umfasst die Entfernung der tumortragenden Niere einschließlich der Nierenfettkapsel, renaler Lymphabflusswege sowie der ipsilateralen Nebenniere [47]. 1963 wurde dieser Eingriff von Robson ebenfalls durchgeführt und zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur einfachen Nephrektomie [29]. Bei der einfachen Nephrektomie wird die Niere in toto entfernt und alle übrigen Strukturen in situ belassen.

Historisch betrachtet vertrat man früher die Meinung, dass das metastasierende Nierenzellkarzinom eine Kontraindikation für eine radikale Nephrektomie darstellte, ebenso wie die fortgeschrittene Ausbildung eines Cava-Tumorzapfen [35]. Im Laufe der Zeit haben sich jedoch die operativen Techniken, wie zum Beispiel der Einsatz der Herz-Lungenmaschine, ein Veno- Venöser- Bypass, orthotope Lebertransplantationstechniken, extremere Lebermobilisierung und die ausgeprägtere Anwendung des intraoperativen Monitoring als auch die präoperative Diagnostik in entscheidendem Maße verbessert, dass den meisten Patienten, selbst mit Metastasierung und Cava-Thrombus, ein Überlebensvorteil nach einem operativen Eingriff zugute kommt [35][3][40][47]. Die Voraussetzung für ein optimales Ergebnis mit geringer Komplikationsrate ist allerdings die exakte präoperativ definierte Operationsstrategie. Je nach Thrombus-Level entscheidet sich die unterschiedliche, dem Schwierigkeitsgrad angepasste Operationstechnik. Der operative Zugang und das intraoperative Monitoring wird hierbei von der kranialen Ausbreitung des Tumorthrombus bestimmt. Während Level-1-Thromben meist keine besonderen operationstechnischen Voraussetzungen benötigen, da der Tumorthrombus einfach zurückgeschoben werden kann und somit mitentfernt wird, bieten Level-2- und -3-Thromben schon einen wesentlich höheren Anspruch, da hier der Zugang zur Vena cava geschaffen werden muss. Hierfür ist bei Level-2-Thromben ein transperitoneales Vorgehen, bei Level-3-Thromben ein

thorakoabdominaler Zugang nötig. Einer interdisziplinären Operationsstrategie bedarf es bei Level-4-Thromben, die mit ihrer Spitze bis in den rechten Vorhof reichen. Der strategische Unterschied zu den anderen 3 Leveln besteht in einer primären Mobilisation der Vena Cava und nicht der Niere. Durch dieses Vorgehen kann die weitere Operation der Thrombektomie in einem blutarmen Feld erfolgen [15].

Auch bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom steht ein operatives Vorgehen immer mehr im Vordergrund. In solch einem fortgeschrittenen Stadium kann natürlich nicht von einer Heilung der Krankheit ausgegangen werden, da dies nur in einem metastasenfremden Zustand möglich ist. Es gibt jedoch einige Fälle, bei denen ein spontaner Rückgang der Metastasen nach radikaler Nephrektomie beobachtet wurde. Außerdem profitieren Patienten von einer operativen Intervention, wenn die Begleitsymptomatik, wie zum Beispiel eine Hämaturie mit anschließender Anämie, dadurch behoben werden kann [31]. Eine 5-Jahres-Überlebensrate, die alle Stadien des Nierenzellkarzinoms einschloss, zeigte ebenfalls eine Steigerung von 40% auf 60% bezogen auf eine operative Therapie [29].

Bei 4-10% der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom lässt sich ein venöser Tumorzapfen in die Vena renalis über die Vena Cava bis in den rechten Vorhof feststellen. Weitere 10% der Patienten tragen einen Tumorzapfen nur in der Vena renalis [12]. Während der reine Venenbefall keinen limitierenden Prognosefaktor darstellt, gehen die Meinungen, Diskussionen und Studienergebnisse, was einen Tumorthrombus in der Vena Cava betrifft, weit auseinander. Wichtig zu erwähnen ist, dass das Thrombuslevel vor allem mit dem klinischen Verlauf als auch mit dem Allgemeinzustand des Patienten korreliert [12][3][37].

Die von Staehler et al. 1987 entwickelte Stadieneinteilung lässt die präoperative Planung und das operative Management besser einschätzen als zuvor. Er beschäftigte sich ausgiebig mit der Prognose von Patienten mit Nierenzellkarzinom und Vena Cava-Tumorthrombus. In zwei seiner Studien kam er zum selben Ergebnis: Es gibt keinen prognostischen Unterschied zwischen Thrombuslevel 1-4. Anzumerken bleibt hingegen, dass Patienten mit höherem Thrombuslevel dennoch eine wesentlich kürzere Überlebenszeit

aufweisen, was mit einer großen intraoperativen Mortalität zusammenhängt. In einer seiner Studien starben 3 von 6 Patienten mit Thrombuslevel 4, wohingegen die anderen 3 Patienten einen Überlebenszeitraum von bis zu 4 Jahren aufwiesen. Mit diesen Ergebnissen wird deutlich, dass das Thrombuslevel an sich vielleicht keine prognostische Relevanz hat, die operative Möglichkeit aber bei jedem Patienten individuell diskutiert werden muss [46][48]. Auch Mickisch et al. zweifelt eine operative Versorgung als Standardtherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom an. Der Nutzen einer Operation bezogen auf die darauffolgende Lebensqualität des Patienten muss genauestens betrachtet werden. Solange die symptomatischen Probleme beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom anders als operativ behoben werden können, ist eine Operationsindikation nicht gestellt [31].

Eine weitaus einheitlichere Meinung bezogen auf die Prognose des Nierenzellkarzinoms liegt beim Auftreten von Fernmetastasen vor.

Hier zeigt die Literatur recht eindeutig, dass das Auftreten von Fern-, und/ oder Lymphknotenmetastasen eine erhebliche prognostische Einschränkung auf das Überleben der Patienten bietet [3][34][32].

30 % der Patienten weisen bei Diagnosestellung bereits eine Metastasierung auf, was in den meisten Fällen mit einer kürzeren Lebenserwartung verbunden ist [51][50]. Bis zu 25% der Patienten entwickeln im weiteren Verlauf, nach Tumornephrektomie, lokale Rezidive oder Fernmetastasen [28].

Kein erhöhtes Risiko auf Morbidität und Mortalität hat hingegen ein Tumorthrombus in das venöse System, ob Metastasen vorliegen oder nicht. Es sollte allerdings beachtet werden, dass durch das Auftreten von Metastasen eine ausgedehntere Resektion vorgenommen werden muss als bei Patienten mit Metastasenstatus M0 N0. Dadurch liegt jedoch, laut Zisman et al., keine höhere intraoperative Komplikationsrate vor [52]. Ein Verfahren mit weit weniger Komplikationen, weniger postoperativen Schmerzen, einer kürzeren Hospitalisationszeit und schnellerer Genesung bietet die laparoskopische cytoreduktive Nephrektomie. Allerdings schließt dieses Verfahren Patienten mit einer Tumorgöße größer 15 cm und einem Tumorthrombus aus und wird deswegen hier nicht näher erläutert [6].

Der Allgemeinzustand des Patienten ist ein wichtiges Kriterium, nicht nur im Hinblick auf einen operativen Eingriff, sondern auch bezogen auf die Chemo- und/oder Immuntherapie. In vielen Fällen wird geraten, dass metastasierte Patienten ohne Symptome keiner Nephrektomie unterzogen werden sollten, da man bei diesen Patienten nicht mehr von einem kurablen Ausgang der Krankheit ausgehen kann und eine operative Therapie mit großen Strapazen für den Patienten verbunden ist. Eine operative Intervention kann aber dennoch diskutiert werden, solange der Patient sich in einem guten Allgemeinzustand befindet. Problematischer wird die Situation, wenn das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom nach längerer asymptomatischer Phase symptomatisch wird. Viele Patienten sind in diesem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit bereits so geschwächt, folglich auch in einem schlechten Allgemeinzustand, dass eine tumorreduzierende Operation und damit auch eine Reduzierung der Symptome erheblich größere Risiken birgt. Ähnliche Ansichten gibt es bei solitären, aber auch multiplen Metastasen, insofern sie, durch simultane Metastasen Chirurgie, vollständig entfernt werden können und der Patient somit, trotz bereits vorhandenen Metastasen, kurabel behandelt werden kann [42].

Nach wie vor ist die zum Teil immer noch fehlende Wirksamkeit konventioneller Therapieverfahren wie Bestrahlung, Hormon- oder Chemotherapie beim metastasiertem Nierenzellkarzinom ein großes Thema [39].

Aufgrund einer histologischen und molekularen Eigenheit weist das Nierenzellkarzinom eine intrinsische Chemo- und Strahlenrefraktärität auf [15]. Die besten, jedoch in der Monotherapie nicht überzeugenden Ergebnisse einer Chemotherapie ergaben Vinblastin und 5-Fluorourazil (5-FU). Des Weiteren wurden sowohl Zytokine als auch Immunisierungsbehandlungen für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms geprüft. Aufgrund eines nachweisbaren Effektes favorisierte man zunehmend eine Immuntherapie. Zwei Zytokine haben sich auf der Basis klinischer Studien in Deutschland etabliert, Interferon α (IFN- α) und Interleukin- 2 (IL-2) [4][41]. Beide sind für die Therapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zugelassen. Auf Grund einer prospektiven randomisierten Therapiestudie dürfen Patienten seit 1997 mit einer Kombination aus Vinblastin und IFN α behandelt werden. Seit 1989 ist die Monotherapie mit IL- 2 zugelassen. Eine leichte Steigerung der

Remissionszahlen erbrachte die Kombination aus Zytokinen und Chemotherapeutika [4]. Eine Dreifachkombination aus IL- 2, IFN- α 2a und 5-FU zeigte ebenfalls eine klare Überlegenheit der Remissionsraten [17].

Therapeutischer Grundsatz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist nach heutigem Stand die Immun-/Chemoimmuntherapie, wobei das spezielle Immuntherapieschema keine allgemeinen Behandlungsempfehlungen hat. Mehr als 90% der Kliniken in Deutschland führen eine Immuntherapie beim metastasiertem Nierenzellkarzinom durch [4].

Das metastasierte Nierenzellkarzinom hat unbehandelt mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 0-18% eine sehr schlechte Prognose [19]. Einer der wichtigsten Gründe, die für eine Nephrektomie im metastasierten Stadium sprechen, ist eine Verbesserung der Lebensqualität, insofern dadurch Symptome ausgeschaltet werden können, die diese beeinträchtigen. Außerdem kann eine Verlängerung des Überlebens erreicht werden, da durch die Tumornephrektomie eine bessere Tumorkontrolle erzielt werden kann. Ebenso spricht für die Tumornephrektomie im metastasierten Stadium die zum Teil spontane Regression der Metastasen als auch eine Entfernung der Quelle neuer Metastasen [38][43][31].

Eine weitere Verbesserung des klinischen Managements bei metastasiertem Nierenzellkarzinom bietet die Kombination von Operation und Immuntherapie [39]. Diese Ergebnisse wurden von John Naithon 1999 bestätigt [35], und auch Roigas et al. deutete 2003 einen positiven Nutzen der aggressiven chirurgischen Therapie in Kombination mit Chemotherapie bei nachfolgender Metastasierung an [40].

Die Möglichkeit der cytoreduktiven Nephrektomie mit anschließender Immuntherapie hat in vielen Studien Überlebensvorteile gezeigt [9][52][8].

Die genaue Ursache für das positive Ansprechen dieser cytoreduktiven Nephrektomie mit anschließender Immunbehandlung ist noch nicht vollständig geklärt. Eine Vermutung ist, dass es durch die Resektion des Tumors und damit durch die Verkleinerung der Tumormasse zu einer Absenkung des Tumor-Wachstumsfaktors kommt und damit zu einer Reduzierung der Metastasen. Des Weiteren wird eine wahrscheinlich durch die Operation ausgelöste Steigerung der Immunantwort angenommen [11]. Eine Studie von Fujikawa et

al. vermutet, dass hauptsächlich die Patienten von einer cytoreduktiven Nephrektomie profitieren, die einen erhöhten C-reaktiven Proteinwert zeigen [8].

Die positiven Studienergebnisse, die für diesen Einsatz der Behandlung sprechen, müssen dennoch kritisch betrachtet werden, da die intraoperative Morbidität und Mortalität beim fortgeschrittenen, metastasierten Nierenzellkarzinom höher ist als beim nicht metastasierten [9][52]. Der Erfolg der Therapie hängt auch hier in entscheidendem Maße vom Allgemeinzustand des Patienten ab. Bromwich et al. untersuchte 1998 eine Fallzahl von 268 Patienten, wovon bei 94 Metastasen diagnostiziert wurden. Nur 19 von diesen 94 Patienten konnten aufgrund ihres noch relativ guten Allgemeinzustandes operativ versorgt werden und 13 der 19 begannen im Anschluss mit der Immuntherapie, wovon nur 2 die kompletten 3 Monate vollendeten, die anderen brachen aufgrund von Nebenwirkungen ab. 15 der Patienten starben nach einem medianen Überleben von 9,5 Monaten. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass der präoperative Zustand, nicht nur im Hinblick auf die Operation, sondern auch auf die darauffolgende Immuntherapie, entscheidend für das postoperative Überleben ist [5].

Michael L. Blunte et al. (2004) zeigte bei seinen Ergebnissen aus 3 Jahrzehnten bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Thrombus, dass es ebenfalls bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium aus technischen und onkologischen Gründen sinnvoll ist zu operieren, solange der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt [3].

Scheepe et al. beobachtete eine Überlebensverlängerung von 7 auf 17 Monaten bei metastasierten Patienten in gutem Allgemeinzustand mit zytoreduktiver Nephrektomie und anschließender Immuntherapie [43]. Auch Flanigan et al. zeigte in seinen Studien einen signifikanten Überlebensvorteil von 5,8 – 11,1 Monaten bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und anschließender Therapie mit Interferon alfa, räumte aber ein, dass der Zeitraum zum Teil relativ gering ausfällt und mehr Forschung im Bereich der aggressiven Immuntherapie betrieben werden sollte [9][8].

1.3 Fragestellung

In der hier vorliegenden Arbeit soll retrospektiv anhand eines Kollektivs von 65 Patienten der Phillips Universität Marburg zwischen 1998 und 2003 die Überlebensrate zwischen metastasierten und nicht metastasierten Nierenzellkarzinompatienten mit Cavathrombus untersucht werden.

Außerdem wird der positive Erfolg bezüglich des Überlebens der Patienten in Zusammenhang mit einer bzw. mehrerer Immun-Chemotherapien betrachtet.

Des Weiteren wird untersucht, inwiefern das Thrombuslevel Einfluss auf die Prognose und das tumorspezifische Überleben nimmt.

2 Material und Methoden

Datenerfassung und Auswertung

Die Daten aller Patienten dieser retrospektiven Studie wurden über das zentrale Datenarchiv der Phillips Universität Marburg erfasst. Der Zugang dazu war nur entsprechend den Datenschutzgesetzen über eine persönliche Benutzeridentifikation möglich.

Die Erhebung der für diese Studie relevanten Daten erfolgte über einen hierzu entwickelten Erhebungsbogen (1), der zu den einzelnen Krankenblättern erhoben wurde.

Nach Auswertung der Patientendaten wurde mit Hilfe eines zweiten Erhebungsbogens (2) (Follow-up Bogen) die Verlaufsbeobachtung anhand von Arztbriefen, telefonischer Rücksprache mit den betreffenden Hausärzten und Urologen, mit nahen Verwandten bzw. den betroffenen Patienten selbst erhoben.

Auf diesem Weg waren die Krankheitsverläufe der meisten Patienten gut nachvollziehbar

Erhebungsbogen 1:

Retrospektive Erfassungsstudie zum Langzeitverlauf bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Vena cava Thrombus

-eine Studie des interdisziplinären Kompetenznetzwerkes Nierenzellkarzinom (IKN)-

Klinikum der Phillips- Universität Marburg
Klinik für Urologie und Kinderurologie

Patienteninitialen:	Geb. datum:	Geschlecht:
---------------------	-------------	-------------

Präoperative Diagnostik:

Sonographie

Nierentumor:	Rechts:	Links:	Bds:
TumorgroÙe (cm):			
Thrombusnachweis:	Ja:	Nein:	
Thrombushöhe (Stähler):	1:	2:	3: 4:

CT-Abdomen

Nierentumor:	Rechts:	Links:	Bds:
TumorgroÙe (cm):			
Thrombusnachweis:	Ja:	Nein:	
Thrombushöhe (Stähler):	1:	2:	3: 4:
Metastasen:	Ja:	Nein:	
	Wenn ja, wo:		

Röntgen Thorax

Ohne pathologischen Befund:	Ja:	Nein:
Metastasen:	Ja:	Nein:
	Wenn ja, wo:	

Thorax CT

Ohne pathologischen Befund	Ja:	Nein:
Metastasen:	Ja:	Nein:
	Wenn ja, wo:	

MRT-Abdomen/Thorax

Nierentumor:	Rechts:	Links:	Bds:	
Tumorgröße (cm):				
Thrombusnachweis:	Ja:	Nein:		
Thrombushöhe (Stähler)	1:	2:	3:	4:
Metastasen:	Ja:	Nein:		
	Wenn ja, wo:			

UKG

Thrombusnachweis:	Rechter Vorhof:	V.cava inferior:	Kein Nachweis:
-------------------	-----------------	------------------	----------------

Cavographie

Ja:	Befund:	Nein:
-----	---------	-------

Dopplersonographie

Ja:	Befund:	Nein:
-----	---------	-------

Operative Therapie:

Op-Datum: _____

Operativer Zugangsweg

Transperitoneal, med.Laparatomie:	Transperitoneal, Chevron:
Transperitoneal, Guillian:	Thorakoabdominall:
Laparatomie + Sternotomie	Intercostalschnitt:

Interdisziplinär mit

Herzchirurgie:	Viszerlchirurgie:	Andere:
----------------	-------------------	---------

Thrombuslevel intraoperativ (Stähler)

1:	2:	3:	4:
----	----	----	----

Simultane Metastasenchirurgie

Ja:	Wo:	Nein:
-----	-----	-------

Intraoperative Komplikationen

Blutverlust (ml):		
Blutkonserven:		
Op-Dauer (min):		
Verletzung von Nachbarorganen:	Ja:	Nein:
	Welche:	

Postoperativer Verlauf

Tumorstadium:	pT:	N:	M:	G:	
Tumorgröße (cm):					
Histologie:					
Stationäre Liegezeit (Tage):					
Komplikationen:	Ja:				Nein:
	Wenn ja, welche:				

Postoperative Therapie

Ja:	Nein:
Beginn nach Operation (Datum/Tage):	
Therapieschema:	Zyklen:
IFN- α :	
IFN- α / Vinblastin:	
IFN- α / IL-2:	
IFN- α /IL-2/5-FU:	
Andere:	

Erhebungsbogen 2:

Klinik/- Urologie der Philipps-Universität Marburg
Follow-up Bogen zum Thema:
Stellenwert multimodaler Therapiekonzepte in der Behandlung des Nierenzellkarzinom
mit Cava-Thrombus.

Patientenname:

Geburtsdatum:

Tumorstatus:

Ansprechen:

Op Datum:

	1.Jahr Quartale	Datum	2.Jahr Quartale	Datum	3.Jahr Quartale	Datum	4.Jahr	5.Jahr
Komplette Remission								
Partielle Remission								
Stabel Disease								
Progression								
Palliativ								

Bisherige Immun/Chemotherapie laut Akten: _____ Zyklen: _____ Abbruch: _____

Beginn nach Op.(Datum): _____ Warum: _____

Therapieänderungen:

	Beginn - Ende (Datum)	Zyklen
IFN- α		
IFN- α /Vinblastin		
IFN- α /IL-2		
IFN- α /IL-2/5-FU		
Andere/ Welche:		

Neu aufgetretene Metastasen (nach Op): _____ Wo: _____

Wann: _____

Exitus Datum: _____ Exitus Ursache: _____

Überlebenszeit ab Op Datum: _____

(in Monaten und Tagen bzw. heutiges Datum)

2.1 Patientenkollektiv

Zwischen den Jahren 1998 und 2003 wurden in der Urologischen Klinik der Phillips Universität Marburg insgesamt 65 Patienten (18 Frauen und 47 Männer) mit einem Nierenzellkarzinom ab einer TNM-Klassifikation pT3b retrospektiv analysiert. 60 der 65 Patienten haben sich einer radikalen Nephrektomie unterzogen. Bei zwei Patienten ist intraoperativ ein inoperabler Tumor festgestellt worden, zwei Patienten waren im Vorfeld inoperabel und ein Patient erlitt präoperativ einen Myokardinfarkt, so dass er für eine operative Intervention ausschied.

Das mediane Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 65,30 Jahre (38-86).

Die Verteilung des Primärtumors bei allen 65 Patienten setzte sich folgendermaßen zusammen:

Tabelle 3:

Nierentumor	Patienten Anzahl n
rechts	31
links	32
bds.	2

Bei den beiden Patienten, die das Nierenzellkarzinom beidseits trugen, zeigte ein Patient einen Cavathrombus nur linksseitig, bei dem anderen Patienten war beidseitig ein Tumorthrombus vorhanden.

Das Tumorstadium als auch der Metastasenstatus sind zum Zeitpunkt der Operation festgehalten worden.

Die 60 Patienten, die sich einer Nephrektomie unterzogen haben, wurden nach der TNM-Klassifikation von 1997 erfasst. Es ergab sich:

Tabelle 4:

T-Stadium operierter Patienten	Patienten Anzahl n
pT3b	50
pT3c	5
pT4	3
pT3x	2

Die Verteilung der N-Stadien unter den nephrektomierten Patienten setzte sich wie folgt zusammen:

Tabelle 5:

N-Stadium operierter Patienten	Patienten Anzahl n
N0	38
N1	6
N2	6
Nx	10

Die Verteilung der M-Stadien ergab folgendes Ergebnis:

Tabelle 6:

M-Stadium operierter Patienten	Patienten Anzahl n
M0	37
M1	21
Mx	2

Beim Tumorgrading gibt es vier verschiedene Einteilungen: G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert), G3 (schlecht differenziert) und G4 (undifferenziert).

Daraus ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 7:

Grading	Patienten Anzahl n
G1	3
G2	38
G3	18
G4	1

Histologisch gesehen handelte es sich bei allen Patienten um Adenokarzinome, die noch in verschiedene Zellklassen unterteilt wurden:

Tabelle 8:

Zelltyp	Patienten Anzahl n
klarzellig	47
sacromatoid	2
papillär	3
gemischtzellig	6

Bei zwei Patienten waren, wegen fehlender Angaben, keine Daten verfügbar.

Der operative Zugangsweg der Patienten richtete sich nach dem Tumor-Thrombuslevel, welches durch die präoperative Diagnostik wie Sonographie, CT und MRT festgestellt werden konnte und sich nach der folgender Verteilung ergab:

Tabelle 9:

Operativer Zugangsweg	Thrombus Level-1	Thrombus Level-2	Thrombus Level-3	Thrombus Level-4	Patienten Anzahl
Mediane Laparatomie	3	2	2	-	7
Transperitoneal, Chevron, Guilliami	3	1	1	1	6
Laparotomie + Sternotomie	-	-	-	1	1
Intercostalschnitt	21	1	-	-	22
Subcostalschnitt	18	2	1	-	21
Summe	45	6	4	2	57

Bei drei Patienten konnte der operative Zugangsweg nicht zugeordnet werden. Zwei der drei Patienten zeigten jeweils ein Thrombuslevel von 1, einer von 2. Bei sieben Patienten wurde ein interdisziplinäres Verfahren gewählt. Die Herzchirurgie war bei beiden Patienten mit Thrombuslevel-4 involviert, bei vier Fällen mit Thrombuslevel-1 arbeitete man gemeinsam mit der Visceralchirurgie. Bei einer Patientin wurde die Gynäkologie hinzugezogen, dies bezog sich jedoch nicht auf den Cavathrombus und das Nierenzellkarzinom an sich, sondern aufgrund der weiteren Erkrankung der Patientin. 18 Patienten zeigten postoperative Komplikationen. Bezogen auf das Thrombuslevel ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 10:

Komplikationen postoperativ	Thrombus Level-1	Thrombus Level-2	Thrombus Level-3	Thrombus Level-4	Patienten Gesamt
Myokardinfarkt	1	-	-	-	1
TIA	1	-	-	-	1
Krampfanfall	1	-	-	-	1
Schlingenabszess	-	-	-	1	1
Nierenvenenthrombus	1	-	-	-	1
erhöhte Temperatur	2	-	1	-	3
Nebenniereninsuffizienz	1	-	-	-	1
Darminsuffizienz	-	-	1	-	1
Anämie	1	2	-	-	3
Andere	4	-	1	-	5
Summe	12	2	3	1	18

Je nach Ausmaß der Grunderkrankung wurde ein multimodales Therapiekonzept verfolgt. Die Primärtherapie richtete sich weiterhin nach dem Allgemeinzustand des Patienten, der Verfügbarkeit von Therapiekonzepten und den individuellen Wünschen des Patienten. Die mediane Tagesdauer bis zum Beginn der postoperativen Primärtherapie betrug 31,78 Tage (7-106 Tage). Hier die Übersicht zur Primärtherapie im direkten Anschluss an die operative Therapie:

Tabelle 11:

postoperative Immun-/Chemotherapie	Patienten Anzahl n
Ja	18
Nein	42

Von den 18 Patienten, die sich einer Immun-Chemotherapie unterzogen hatten, befanden sich 16 im Thrombuslevel-1 und zwei im Level-2.

12 der 18 Patienten wiesen bereits eine Fernmetastasierung M1 auf, zwei zeigten einen Lymphknotenbefall im Stadium N2, drei der Patienten bekamen eine primäre Therapie bei N0 M0 Situation aufgrund des Tumorthrombus.

Die übrigen drei Patienten hatten lediglich nur einen positiven Lymphknotenbefund, einer mit N1 M0 und zwei mit N2 M0.

9 weitere Patienten wiesen ebenfalls eine Fernmetastasierung auf, 6 in Stadium N0 M1, 2 N0 M1 und 1 N2 M1. Bei 4 Patienten war postoperativ ein Lymphknotenbefall festgestellt worden, 3 bei N1 M0 und 1 bei N2 M0. Diese unterzogen sich aber aufgrund ihres Allgemeinzustandes oder aus persönlichen Gründen keiner postoperativen Immun- bzw. Chemotherapie.

Weitere 12 Patienten erhielten ebenfalls eine Primärtherapie, diese wurde jedoch erst nach einer Progression des Tumorleidens bzw. nach Besserung des Allgemeinzustandes verabreicht. Die mediane Zeit bei diesen Patienten betrug 557,5 Tage (120 – 1337 Tage).

Insgesamt erhielten 30 Patienten eine primäre Immuntherapie.

11 der 30 Patienten wurde eine Second-Line-Therapie angeboten. Bei diesen Patienten kam es unter laufender Therapie zum Progress, das gewünschte Therapieziel ist nicht erreicht worden oder die Therapie musste aufgrund Nebenwirkungen oder auch auf Wunsch des Patienten eingestellt werden.

Hier eine Übersicht über die eingesetzten Therapien:

Tabelle 12:

Therapieschema	Primäre Therapie post Op	Primäre Therapie später	Second-Line-Therapie
IFN- α	-	1	-
IFN- α /Vinblastin	1	1	2
IFN- α /IL-2	7	4	-
IFN- α /IL-2/5-FU	6	5	2
Roferon/Vinblastin/ Fareston	1	1	2
Thalidomid/IL-2	-	-	2
Andere	3	-	3
Patienten n	18	12	11

Vier der 11 Patienten, die sich einer Second-Line-Therapie unterzogen, erhielten noch weitere Therapien, zwei nach erneuter Progression, zwei bei nicht erreichtem Therapieziel.

Einer palliativen Radiatio unterzogen sich 13 der nephrektomierten Patienten.

2.2 Erfassung der therapeutischen Effektivität

Die therapeutische Effektivität und damit das Ansprechen einer Therapie ergaben sich aus den Ergebnissen der Nachsorgeuntersuchungen. Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten in der Regel in den ersten 2 Jahren in dreimonatigen Abständen, in den darauffolgenden Jahren halbjährlich.

Hierbei wurde das Ansprechen nach den international anerkannten Remissionskriterien der WHO von 1979 erfasst:

Komplette Remission (CR):

Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumormanifestationen für mindestens 4 Wochen, dokumentiert durch bildgebende Verfahren.

Partielle Remission (PR):

Größenabnahme der messbaren Tumorkläsionen > gleich 50% für mindestens 4 Wochen, dokumentiert durch bildgebende Untersuchungen.

Befundkonstanz (SD):

Größenabnahme der messbaren Tumormanifestation < 50% oder Progredienz der Metastasen < 25%. Kein Neuaufreten von Tumorkläsionen.

Progress (P):

Über 25% Progredienz der messbaren Kläsionen oder Auftreten neuer Tumorkläsionen.

2.3 Diagnostik

Die präoperative Erfassung des Krankheitsbildes mit Ausdehnung, Infiltration (besonders im Bereich der Vena Cava) und Metastasen war nicht bei allen Patienten, aufgrund der unterschiedlichen Befunde und der zeitlichen Spanne, einheitlich.

Bei allen Patienten folgten jedoch eine Laboruntersuchung, eine Sonographie des Oberbauch/Urogenitaltrakts, eine CT-Abdomen- und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme. Bei positivem Röntgen-Thorax-Befund mit Verdacht auf Metastasen oder vergrößerten Lymphknoten wurde zusätzlich eine CT-Thorax-Aufnahme zur Sicherung der Diagnose veranlasst. Gleichermaßen wurde mit einer transthorakalen Echokardiographie, bei einem positivem CT oder sonographischen Befund, bezüglich eines Cava-Tumorthrombus vorgegangen. Eine MRT-Aufnahme wurde nur bei einigen Patienten mit positivem CT Befund veranlasst.

Wie bereits erwähnt hat sich durch die zeitliche Spanne nicht nur einiges im Bereich der operativen Techniken verändert, sondern auch die präoperative Diagnostik ist wesentlich spezifischer geworden. Die MRT-Aufnahmen dienen heute als eine der sichersten präoperativen diagnostischen Hilfsmittel zur genauen Diagnose und vor allem deren Ausbreitung. So erhielten die Patienten zwischen 2003 und 2006 bei einem Thrombuslevel 3/4 zusätzlich eine MRT-Aufnahme mit Kontrastmittel zur genauen Ausbreitung des Tumorthrombuszapfen. Bei Patienten mit einem Level 1/2 ist eine 3-phasige Spiral-CT-Aufnahme zur Beurteilung der lokalen Tumorverhältnisse und abdominalen Metastasierungssituation ausreichend.

Für die operative Planung ist es besonders wichtig, das Ausmaß des Tumorthrombus präoperativ zu kennen, um das operative Risiko und vor allem die genaue Operationsstrategie besser einschätzen und optimieren zu können.

Wo in den letzten Jahren noch eine Röntgen Thorax Aufnahme ausreichend für die Metastasierung der Lunge erschien und nur bei positivem Befund weitere diagnostische Schritte veranlasst wurden, ist für den heutigen Standard eine CT-Thorax-Aufnahme für ein adäquates Staging erforderlich. Das Staging ist wiederum ausschlaggebend für das prä- und postoperative Vorgehen und die weitere Auswahl des Therapiekonzeptes.

2.4 Beschreibung der Medikamente

Zytokine:

Alpha Interferon (IFN $-\alpha$)

Beim IFN- α handelt es sich um ein Zytokin, welches von Makrophagen und Leukozyten produziert wird. Es weist eine Reihe nachgewiesener biologischer Effekte auf. Bekannt sind die antivirale Wirkung durch Hemmung der viralen Replikation, die antiproliferative Wirkung und die immunmodulierende Wirkung durch Aktivierung von HLA-Klasse-1 und -2-Molekülen, außerdem die Induktion von Zytokinen.

Interleukin- 2 (IL 2)

IL-2 ist ein Zytokin, das zum größten Teil von T-Zellen sezerniert wird. Es ist ein essentieller Wachstumsfaktor für alle T-Lymphozyten- Subpopulationen. Die signifikante Antitumoraktivität zeigt sich vor allem in der Proliferation zytotoxischer T-Zellen und lymphokinaktivierter Killerzellen

Interferon α -2a (Roferon)

IFN α -2a wird zum größten Teil von Leukozyten und Makrophagen sezerniert. Die Bindung am Interferon-Rezeptor löst ein komplexes Netzwerk von intra- und interzellulären Wirkungen aus. Sie induzieren in der Wirtszelle eine spezifische RNS- und Proteinsynthese mit antiviralem und immunmodulierendem Effekt und wirken weiterhin antitumorös.

Zytostatika:

Vinblastin

Vinblastin ist ein Vinca- Alkanoid, führt zur Hemmung der intrazellulären Tubulinsynthese und stört somit den Aufbau der Kernspindel.

5-Fluorouracil (5-FU)

5-FU entwickelt seine antitumorale Wirkung durch Hemmung der Thymidinsynthese. Nach der Umwandlung von 5-FU zu 5-FdUMP ist die Affinität von 5-FU zur Thymidilatsynthetase ca. 4000 mal höher als die vom eigentlichen Baustein dUMP, welches mit Hilfe des Enzyms zu Thymidilat methyliert wird. Das im Zellstoffwechsel gebildete 5-FUMP wird in die RNA-Synthese eingebaut, so dass neben der DNA- auch die RNA- Synthese gestört wird.

Weitere Therapeutika

Fareston (Tamoxifen, Antiöstrogen)

Fareston ist ein nicht-steroidales Antiöstrogen, welches sich in Konkurrenz zum Östrogen an diese Rezeptoren bindet und dadurch den Zellteilungsprozess der Tumorzelle verhindert. Der Vorteil der nicht-steroidalen Antiöstrogene zeichnet sich dadurch aus, dass sie nur in bestimmten Zellen ihre antiöstrogene Wirkung entfalten, während sie in anderen Zellen vergleichbar wirken wie natürliches Östrogen.

Thalidomid

Thalidomid hat eine antiangiogenetische Wirkung, welches die Neubildung von Blutgefäßen verhindert. Durch diese Wirkung kann das Wachstum von Tumorzellen verhindert werden.

2.5 Einschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien zählten Patienten mit einem Nierenzellkarzinom, die sich einer radikalen Tumornephrektomie unterzogen und gleichzeitig einen Tumorthrombus aufwiesen. Alle Patienten zeigten eine TNM-Klassifikation ab einem Stadium pT3b, was einen Tumoreinbruch mindestens in die Vena renalis bedeutet.

2.6 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählte ein inoperabler Tumor, das Vorliegen von Angiomyolipomen oder anderen Neubildungen anstelle von einem Nierenzellkarzinom (Adenokarzinomen) ohne Tumorthrombus, des Weiteren Patienten, bei denen die Datenerhebung unvollständig war.

Entsprechend den genannten Kriterien konnten 56 evaluierbare Patienten von 65 rekrutiert werden.

2.7 Statistische Methodik

Für die Untersuchung der Hypothese bzgl. der Lebensdauer wurde der Überlebenszeitraum in Monaten berechnet. Ist der Todeszeitpunkt nicht genau bekannt (oder der Patient noch nicht verstorben), so wurde der Zeitraum zwischen Operation und letztem bekannten Lebenszeitpunkt verwendet.

Methodisch wurde wegen der vielen unbekanntem Todeszeitpunkte eine Analyse zensierter Daten nach Kaplan–Meier verwendet. Als zensiertes Datum wurden diejenigen Fälle definiert, bei denen der Todeszeitpunkt nicht bekannt ist oder der Patient aus anderen Gründen verstorben ist.

Für die Analyse von normal skalierten Variablen (ja/nein) wurde eine Kaplan-Meier-Analyse mit Gruppenvergleichen (Log-Rank-Test) durchgeführt.

In den Grafiken wird die Survivalfunktion geplottet. Dieses ist ein Schätzer für die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient älter als der Zeitpunkt t (auf der x-Achse) wird.

Das Signifikanzniveau wird auf $\alpha=0,05$ festgelegt, die Analyse erfolgt mit dem Softwarepaket SPSSc (SPSS Advance Statistic, Chicago 1994).

Für die Kreuztabelle wird ein Fishers Exakter Test durchgeführt, der die Hypothese der Gleichverteilung der Spalten- und Zeilenmerkmale untersucht [23].

Die Statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit der MoReData GmbH in Gießen durchgeführt.

3 Ergebnisse

Von 65 Patienten wurden Daten über die Diagnostik, die operative Therapie, deren Komplikationen und die postoperative Behandlung erfasst. Bei fünf Patienten blieb der Tumor aufgrund seiner Größe oder Invasion in benachbarte Organe in situ.

Die übrigen 60 Patienten unterzogen sich alle einer radikalen Nephrektomie. Bei vier Patienten konnten keine Follow-up Daten erhoben werden. Letztendlich ergab sich eine Gesamtzahl von 56 Patienten, die für die Überlebensanalyse betrachtet werden konnten. Das mediane Alter betrug 65,125 Jahre (38-86). Die geschlechtliche Zusammensetzung bestand aus 42 Männern und 14 Frauen.

Von den 56 Patienten waren 37 Patienten bereits verstorben, davon 32 tumorbedingt. 19 Patienten lebten noch am 12.09.2006.

18 Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Operation bereits eine Fernmetastasierung. Zwei der 19 Patienten wiesen zusätzlich eine Lymphknotenbeteiligung N1, drei N2 auf. Bei sieben Patienten ergaben die postoperativen Untersuchungen nur eine Lymphknotenbeteiligung ohne Fernmetastasen. Vier Patienten hatten einen Lymphknotenbefall von N1, drei von N2. Die übrigen 27 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Operation im Metastasenstatus N0 M0.

Insgesamt 16 Patienten erhielten eine postoperative Immuntherapie.

In der folgenden Tabelle wird der Tumorstatus der Patienten mit postoperativer Immuntherapie im Überblick angezeigt:

Tabelle 13:

Tumorstatus	Patienten Anzahl n
N0 M0	3
N0 M1	8
N1 M0	1
N2 M0	2
N2 M1	2

Bei den übrigen 40 Patienten setzte sich der Tumorstatus wie folgt zusammen:

Tabelle 14:

Tumorstatus	Patienten Anzahl n
N0 M0	27
N0 M1	6
N1 M0	3
N2 M0	1
N1 M1	2
N2 M1	1

13 Patienten erhielten trotz positiver Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen keine postoperative Immunchemotherapie. Diese Patienten wurden entweder im Rahmen der radikalen Nephrektomie durch die Lymphadnektomie mit ipsilateraler Entfernung der Nebenniere behandelt, oder bei anderen Fernmetastasen wurde eine gezielte simultane Metastasen Chirurgie angewandt. Bei einigen Patienten war aufgrund des Allgemeinzustandes oder des Wunsches des Patienten keine weitere Therapieform eingeleitet worden.

Verteilung des Thrombuslevel der nephrektomierten Patienten:

Tabelle 15:

Thrombuslevel	Patienten Anzahl n
1	44
2	6
3	4
4	2

Die Thrombuslevel-3 und -4 wurden aufgrund der geringen Fallzahl in der Statistischen Auswertung zusammengefasst.

1a. Ist die Überlebensrate bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und Tumorthrombus nach radikaler Nephrectomie und postoperativer Immun-/Chemotherapie länger als bei Patienten ohne Metastasen (und ohne Immun/Chemotherapie)?

Die Zeit bis zur Tumorprogression bzw. die der letzten Nachsorgeuntersuchung ist für die Beurteilung des Erfolgs einer Therapie entscheidend.

Die Überlebensrate ist in diesem Fall der Zeitraum (in Monaten) von der OP bis zum letzten Beobachtungszeitraum bzw. bis zur ersten Tumorprogression.

Der Metastasenstatus wurde ebenfalls zum Zeitpunkt der Operation festgehalten.

Die Patienten wurden hier drei unterschiedlichen Gruppen zugeordnet, wobei der Metastasenstatus und das Antreten einer Immun-Chemotherapie ausschlaggebend war:

Gruppe1: Metastasen bei OP und keine postoperative Immun-/Chemotherapie

Gruppe2: Metastasen bei OP und postoperative Immun-/Chemotherapie

Gruppe3: Keine Metastasen bei OP und keine postoperative Immun-/Chemotherapie

Die postoperative Immun-/Chemotherapie wurde unmittelbar nach der operativen Diagnosestellung festgelegt und in einem Abstand von 7–106 Tagen angetreten.

Die Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung noch am Leben waren oder nicht an den Folgen des Karzinoms verstorben sind, wurden als zensierte Daten behandelt.

3 der 56 Patienten erhielten bei negativem Metastasenstatus trotzdem ein Immun-/Chemotherapie und wurden bei dieser Fragestellung nicht berücksichtigt.

Tabelle 16:

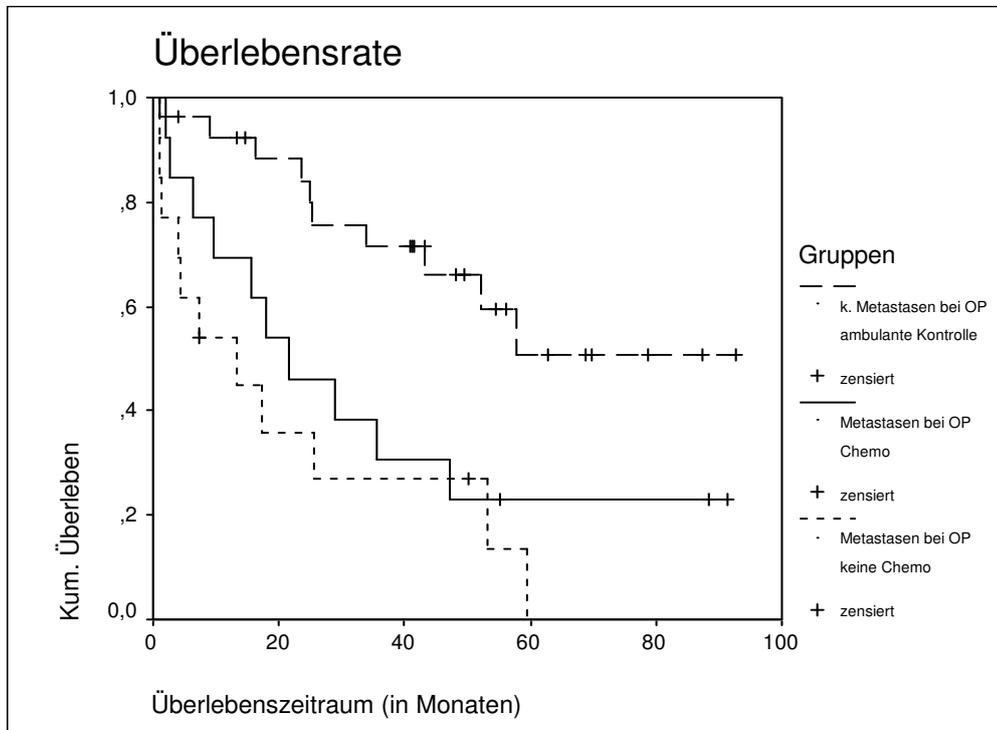
Gruppe	Gesamtanzahl	Beob. Fälle	zensiert in %	Geschätzter Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
		Patienten am Karzinom verstorben	Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben	
Gruppe 1	13	11	15,4%	21,7
Gruppe 2	13	10	23,1%	35,5
Gruppe 3	27	10	63,0%	63,5

31 der 53 Patienten sind am Nierenzellkarzinom verstorben, das entspricht 62,26%. Bezogen auf die unterschiedlichen Gruppen sind das bei Gruppe 3 (Patienten ohne Metastasen) 37,03%, Patienten mit Metastasen und einer

postoperativen Therapie (Gruppe 2) 76,92% und bei Gruppe 1 (Metastasen und keine postoperative Therapie) 84,62%.

Auch die durchschnittliche Überlebenszeit von 63,5 Monaten zeigt einen deutlichen Vorteil bei Patienten ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Operation. Patienten mit einem positiven Metastasenbefund und keiner postoperativen Therapie lebten durchschnittlich 21,7 Monate und Patienten, die sich einer postoperativen Therapie unterzogen haben, 35,5 Monate.

Graph 1:



In Graph 1 sind die Überlebenskurven der drei definierten Gruppen dargestellt. Es zeigt sich ein deutlicher Überlebensvorteil der nicht metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Operation im Vergleich zu den metastasierten Patienten. Im Log-Rank-Test wird dies mit einem hochsignifikanten Ergebnis ($p = 0,0014$) bestätigt.

Ebenfalls beobachtet man bei der Gruppe der Patienten, die eine postoperative Immun-/Chemotherapie erhalten haben, im Vergleich zu denen, die sich dieser

nicht unterzogen haben, einen kleinen Überlebensvorteil. Dieser ist jedoch so gering, dass er keinerlei statistische Signifikanz aufweist.

Als nächstes wurde untersucht, ob der Einsatz einer späteren Immun-Chemotherapie einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten aufweist.

Die späte Immun-/Chemotherapie unterscheidet sich von der postoperativen Therapie dadurch, dass die Patienten im Laufe der Zeit eine Progression des Tumorgeschehens aufwiesen oder der Allgemeinzustand der Patienten erst soweit gebessert werden musste, dass sich die Patienten einer weiteren Therapie unterziehen konnten. Der Zeitraum zwischen Operation und Therapiebeginn betrug mindestens 106 Tage.

1b. Wirkt sich eine späte Immun-/Chemotherapie nach Rezidiv oder aufgetretenen Metastasen positiv auf das Überleben aus?

Bei dieser Fragestellung definieren sich die Gruppen wie folgt:

- Gruppe1: Späte Immun-/Chemotherapie erhalten
- Gruppe2: Metastasen bei OP und keine späte Immun-/Chemotherapie
- Gruppe3: Keine Metastasen bei OP und keine späte Immun-/Chemotherapie

In Gruppe 1 sind 8 Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation bereits Metastasen aufwiesen, 4 erlitten eine Progression mit darauffolgender Therapie.

In Gruppe 2 war der Krankheitsprozess schon soweit fortgeschritten, dass den Patienten die Strapazen einer postoperativen Therapie nicht zugemutet werden konnten oder die Patienten selbst eine weitere Therapie ablehnten.

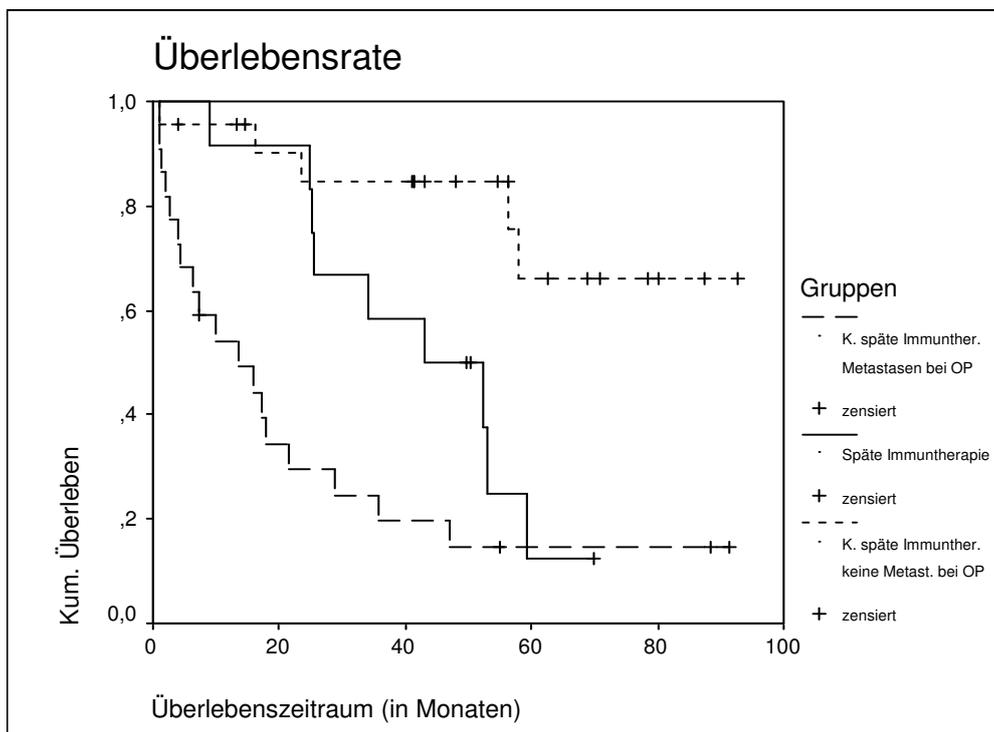
Tabelle 17:

Gruppe	Gesamtanzahl	Beob. Fälle	zensiert in %	Geschätzter Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
		Patienten am Karzinom verstorben	Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben	
Gruppe 1	12	9	25,0%	42,8
Gruppe 2	22	18	18,2%	25,1
Gruppe 3	22	5	77,3%	74,1

Die beste Überlebenszeit erzielten auch hier Patienten mit einem negativen Metastasenstatus (Gruppe 3) von durchschnittlich 74,1 Monaten. Patienten der Gruppe 1, die eine Immun-/Chemotherapie zu einem späteren Zeitpunkt erhalten hatten, überlebten im Durchschnitt 42,8 Monate. Patienten der Gruppe 2 (mit positivem Metastasenstatus) hatten die geringste durchschnittliche Überlebensrate von 25,1 Monaten.

Prozentual betrachtet starben in Gruppe 2 82,82% der Patienten am Karzinomleiden. In Gruppe 1 waren es 75%, obwohl sich die Patienten einer Immun-/Chemotherapie unterzogen hatten. Der direkte Vergleich der Überlebenszeit zwischen Gruppe 1 und 2 brachte einen kleinen Überlebensvorteil von 17,1 Monaten.

Graph 2:



Graph 2 zeigt, ebenso wie Graph 1, einen deutlichen Überlebensvorteil bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation keine Metastasierung aufwiesen. Nach den geschätzten Mittelwerten der Überlebenszeiten profitierten ebenfalls die Patienten, die sich einer späten Immun-/Chemotherapie unterzogen hatten. Im Graphen wird jedoch deutlich, dass gerade die Patienten, die sich einer Immun-Chemotherapie unterzogen hatten, den kürzesten Überlebenszeitraum aufwiesen im Vergleich zu den Patienten, mit und ohne Metastasen, die sich keiner weiteren Therapie unterzogen hatten.

Im Log-Rang-Test ergab sich, bezogen auf den Metastasenstatus der Patienten, eine deutliche Signifikanz ($p=0,00005$). Das Einsetzen einer späten

Immun-/Chemotherapie verdeutlicht in Graph 2 zu Beginn der Kurve zwar ein besseres Überleben, der Überlebenszeitraum ist aber der kürzeste verglichen mit Patienten ohne weitere Therapie. Des Weiteren ergab sich statistisch gesehen auch keine Signifikanz über den positiven Einfluss einer späteren Immun-Chemotherapie .

Die letzte Untersuchung der Überlebensrate, bezogen auf eine Immun-Chemotherapie und den Metastasenstatus, ist die Effektivität einer Second-Line-Therapie. 6 Patienten erhielten nach einer primären Immun/Chemotherapie eine Second-Line-Therapie, 4 Patienten aufgrund einer Progression, 2 Patienten wegen einer partiellen Remission. Bei einem Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen gewechselt.

1c. Wirkt sich eine Second-Line-Immun-/Chemotherapie nach Nephrektomie mit Tumorthrombus positiv auf das Überleben bei metastasierten Patienten aus?

Die Gruppen werden folgendermaßen definiert:

Gruppe1: Second-Line-Immun-/Chemotherapie: ja

Gruppe2: Metastasen bei OP und Second-Line-Immun-/Chemotherapie:
nein

Gruppe3: Keine Metastasen bei OP

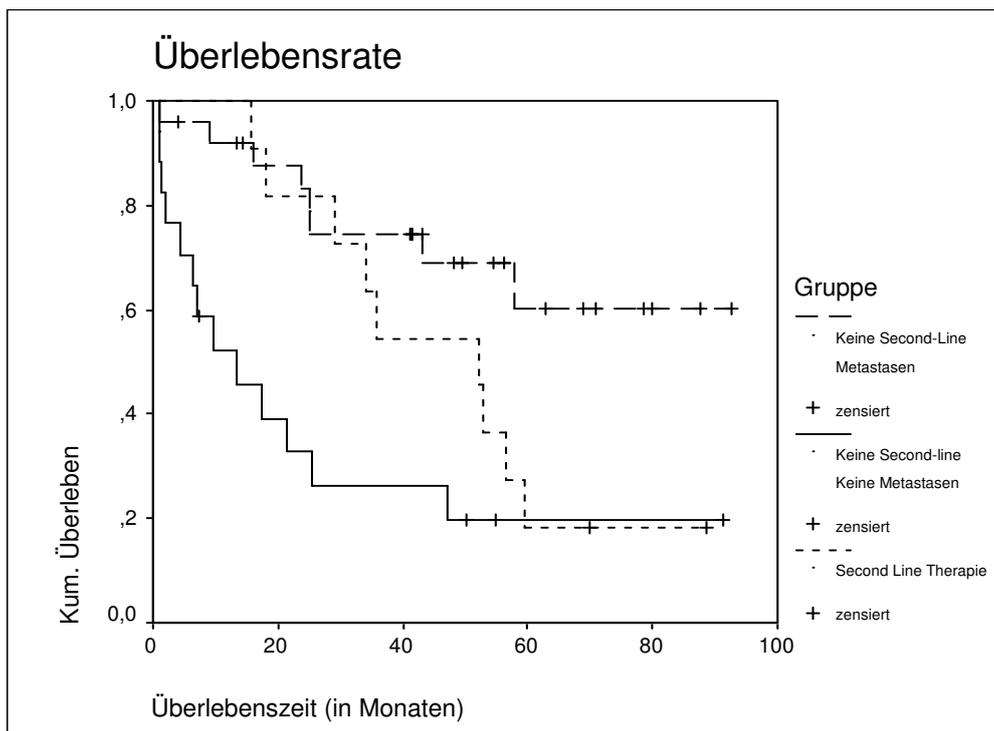
Tabelle 18:

Gruppe	Gesamtanzahl	Beob. Fälle Patienten am Karzinom verstorben	zensiert in % Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben	Geschätzter Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
Gruppe 1	11	9	18,2%	48,2
Gruppe 2	17	13	23,5%	28,1
Gruppe 3	26	8	63,3%	67,7

In dieser dritten Untersuchung werden ähnliche Ergebnisse wie in Untersuchung 1a und 1b deutlich.

Die längste durchschnittliche Überlebenszeit von 67,7 Monaten wiesen Patienten der Gruppe 3 auf, sie blieben im Laufe der Zeit metastasenfrei. Gruppe 1 der Patienten erhielt aufgrund eines Fortschreitens des Tumorgeschehens oder Unverträglichkeit der First-Line-Therapie eine Second-Line-Therapie. Sie zeigten eine Überlebenszeit von 48,2 Monaten. Die kürzeste Überlebenszeit fand sich in Gruppe 2, Patienten die bereits Metastasen zum Zeitpunkt der Operation entwickelten und keine Second-Line-Therapie erhielten. Sie überlebten durchschnittlich 28,1 Monate. Somit überlebten Patienten der Gruppe 1 durchschnittlich 20,1 Monate länger als Patienten, die sich keiner Second-Line-Therapie unterzogen.

Graph 3:



Die beste Überlebensfunktion liegt auch in Graph 3 bei Patienten mit nicht metastasiertem Tumorgeschehen vor. Dies ist wiederum hoch signifikant ($p=0,0007$).

Die Überlebenskurven der übrigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation bereits Metastasen aufwiesen, sich jedoch in der Therapieform unterschieden, liegen sehr nah beieinander. Einen kleinen Überlebensvorteil erkennt man bei den Patienten, bei denen eine Second-Line-Therapie durchgeführt wurde. Statistisch lässt sich dies jedoch auch nicht eindeutig nachweisen.

Alle Patienten, die in dieser Studie betrachtet wurden, wiesen neben einem Nierenzellkarzinom auch einen Tumorthrombus, der mindestens bis in die Vena renalis reichte, auf. Es soll nun analysiert werden, ob auch das Thrombuslevel Einfluss auf das Überleben der Patienten hat.

2. Gibt es Unterschiede in Bezug auf das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Thrombuslevel?

Die Gruppeneinteilungen werden durch das Vena–Cava-Thrombuslevel (nach Staehler) definiert:

Level-1: Nierenvene bis in die Vena Cava

Level-2: Unterhalb der Lebervene

Level-3: Oberhalb der Lebervene

Level-4: Über dem Zwerchfell, bis in den rechten Vorhof

Thrombuslevel-3 und -4 sind aufgrund der niedrigen Fallzahlen zusammen genommen worden. Von den insgesamt 6 Patienten mit Thrombuslevel-3 und -4 zeigten 4 Patienten Level-3 und 2 Patienten Level-4.

Tabelle 19:

Thrombuslevel	Gesamtanzahl	Beob. Fälle Patienten am Karzinom verstorben	zensiert in % Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben	Geschätzter Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
Level-1	44	27	38,6%	45,9
Level-2	6	3	50,0%	52,2
Level-3+4	6	2	66,7%	53,8

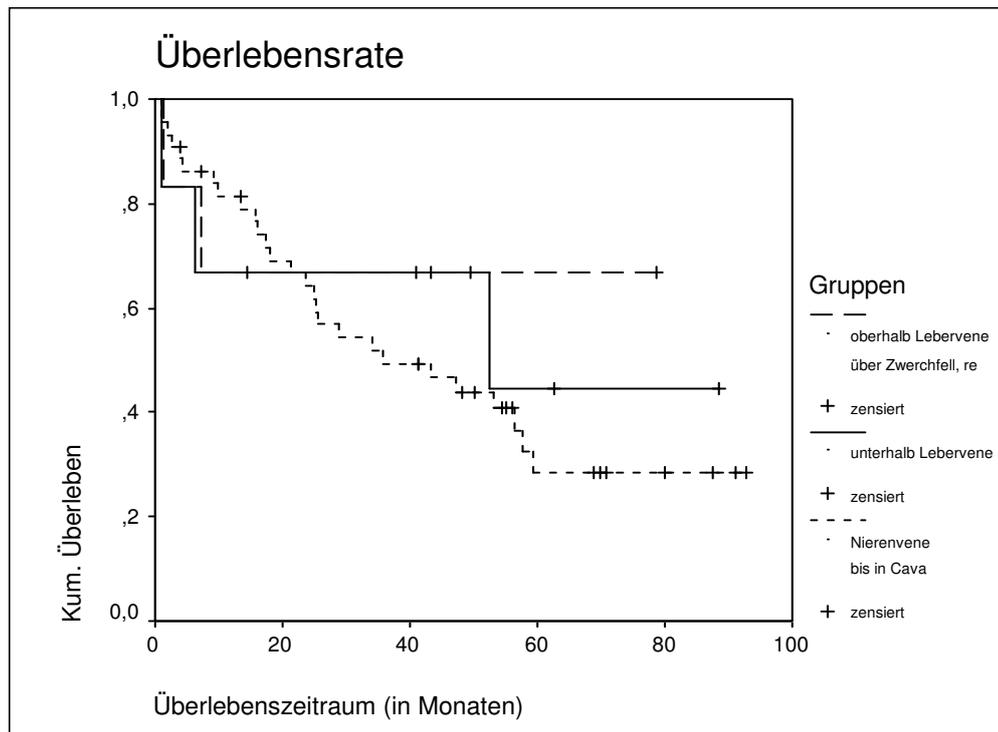
Aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen beobachtete man die größte Repräsentanz des Ergebnisses bei Patienten mit einem Thrombuslevel = 1.

Hier sind 27 Patienten von 44 am Nierenzellkarzinom mit Tumorthrombuslevel-1 verstorben, das sind 61,36%. Die Patienten überlebten im Durchschnitt 45,9 Monate.

Geringfügig längere Überlebenszeiten fand man bei Patienten, die sich im Thrombuslevel-2 befanden. Von 6 Patienten verstarben 3 am Nierenzellkarzinom (50%). Sie überlebten mit 52,2 Monaten 6,2 Monate länger als Patienten mit Thrombuslevel-1.

33,34% der Patienten mit Thrombuslevel-3 und -4, das sind 2 von 6 Patienten, sind am Tumorgeschehen gestorben. Sie haben durchschnittlich 53,8 Monate überlebt und zeigen somit die längste geschätzte durchschnittliche Überlebenszeit von den beobachteten Thrombusleveln.

Graph 4:



In Graph 4 liegen die Kurven vom Thrombuslevel-2 und den zusammengefassten Leveln-3 und -4 fast identisch übereinander. Bei beiden liegen auch ähnliche Überlebensergebnisse vor, wobei Patienten mit Thrombuslevel-2 noch ein etwas längeres Überleben zeigen als Patienten mit Thrombuslevel-3 und -4.

Den größten Überlebenszeitraum in Monaten findet man im Graphen bei Patienten mit Thrombuslevel-1.

Allerdings ist das Ergebnis des Log-Rang-Tests nicht signifikant ($p=0,7006$) und somit gibt es keinen Hinweis darauf, dass das Thrombuslevel Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten hat.

Da das Thrombuslevel, statistisch betrachtet, nicht direkt mit einer Überlebensverbesserung einhergeht, soll nun untersucht werden, ob eine Aussage bezogen auf die Prognose eines Nierenzellkarzinoms mit dem Thrombuslevel korreliert.

3. Gibt es prognostische Unterschiede des tumorspezifischen Überlebens in Abhängigkeit vom Thrombuslevel?

Die beiden verglichenen Gruppen definieren sich durch das angegebene Staging und somit auch indirekt durch das Thrombuslevel, welches zum Zeitpunkt der Operation bestimmt wurde.

Aufgrund der geringen Fallzahlen sind auch hier die Staging Bestimmungen pT3c und pT4 zusammengefasst worden.

Von den zusammengefassten 8 Patienten mit einem Staging pT3c+4 haben fünf Patienten ein Staging von 3c, drei befanden sich, zum Zeitpunkt der Operation, im Tumorstaging 4.

Tabelle 20:

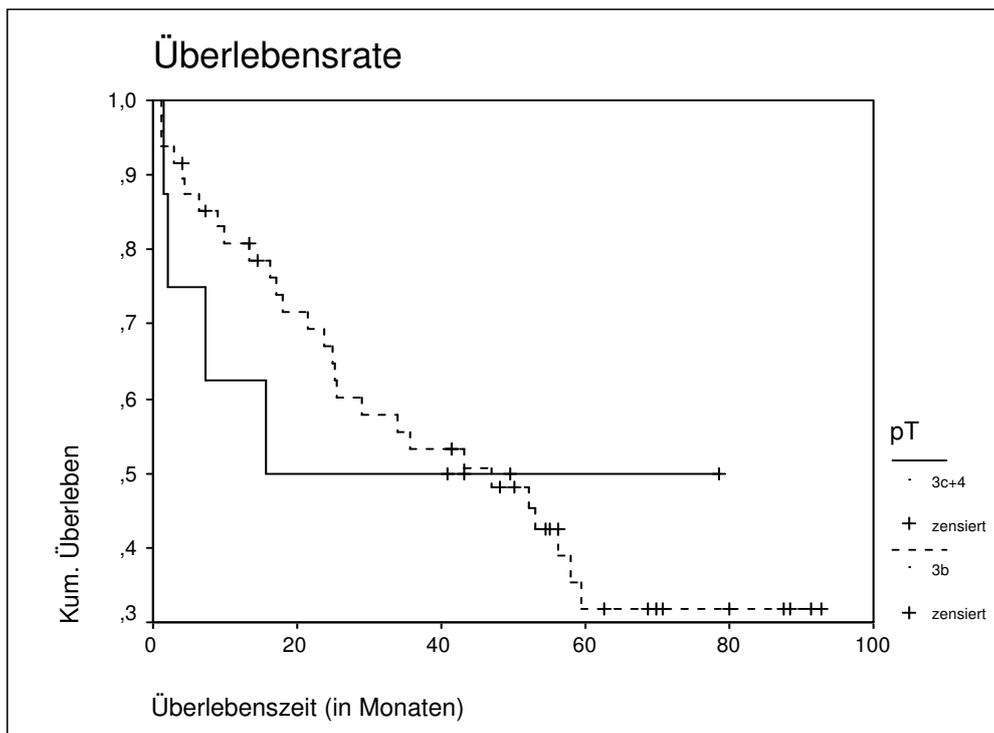
Gruppen pT	Gesamtanzahl	Beob. Fälle Patienten am Karzinom verstorben	% zensiert Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben	Geschätzter Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
3b	48	29	41,7%	48,4
3c+4	8	4	50,0%	42,6

48 Patienten zeigten zum Operationzeitpunkt ein Tumorstaging von pT3b. 29 sind am Nierenzellkarzinom verstorben, 60,42%. Der durchschnittliche Überlebenszeitraum betrug 48,4 Monate.

8 Patienten wiesen eine Tumorthrombusausdehnung in die Vena Cava, oberhalb des Zwerchfells auf. 50% starben am Karzinom. Durchschnittlich überlebten diese Patienten 42,6 Monate.

Die durchschnittliche Überlebensdauer war relativ identisch, wobei Patienten mit einem geringeren Tumorstaging durchschnittlich noch 5,8 Monate länger überlebten.

Graph 5



Beide Kurven in Graph 5 liegen relativ dicht beieinander, wobei bei Patienten im Tumorstadium pT3b eine erheblich größere Fallzahl vorlag als bei Patienten mit höherem Tumorstaging.

Eine deutliche Reduzierung der Patientenzahlen im pT3b Stadium befindet sich bei ca. 60 Überlebensmonaten, einige Patienten zeigen Überlebensdaten von bis zu über 90 Monaten.

Die Fallzahl im höheren Tumorstadium stagniert bereits bei ca. 18 Monaten. Im Stadium 3c und 4 zeigten sich Ergebnisse von bis zu knapp 80 Überlebensmonaten.

Statistisch betrachtet lässt sich hier mit einem $p=0,874$ keinerlei Signifikanz feststellen.

Somit kann anhand dieser Ergebnisse keine prognostische Aussage bezüglich des Tumorstaging getroffen werden.

4 Diskussion

In der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie, in der zwischen 1998 und 2003 insgesamt 65 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom und vorhandenem Tumorthrombus analysiert wurden. 60 der 65 Patienten unterzogen sich einer radikalen Nephrektomie, von 56 Patienten waren Verlaufsbeobachten von Urologen, Hausärzten, Verwandten oder den Patienten selbst einzuholen.

Die vorliegenden Daten wurden anhand der Patientenakten in einem Erhebungsbogen (1) und einem Verlaufsbogen/ Follow-up-Bogen (2) zusammengetragen und ausgewertet.

Alle Patienten befanden sich zum Operationszeitpunkt mindestens im Tumorstadium pT3b, was einen Tumorthrombus in die Vena renalis voraussetzt.

In der vorliegenden Arbeit sollen verschiedene Therapiekonzepte, vor allem die Operative Therapie, die First-Line und Second-Line-Therapie und die damit verbundenen Überlebenszeiträume des Nierenzellkarzinoms mit Tumorthrombus analysiert und diskutiert werden.

Die längsten Überlebenszeiträume beobachtete man bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation keine Metastasen aufwiesen. Diese Aussage konnte auch statistisch signifikant belegt werden (Hypothese 1 $p=0,0014$; Hypothese 2 $p=0,00005$; Hypothese 3 $p=0,0008$). Patienten, die sich einer First-Line-Immun-/Chemotherapie unterzogen, lebten durchschnittlich betrachtet zwar etwas länger, dies konnte statistisch aber nicht eindeutig abgesichert werden. Ähnliche Ergebnisse zeigt die Second-Line-Immun-/Chemotherapie.

Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit das Thrombuslevel in Zusammenhang mit dem Überleben der Patienten steht. Der durchschnittlich längste Überlebenszeitraum zeigte sich bei Patienten mit Thrombuslevel-3/4 (53,8 Monate) gefolgt von Thrombuslevel-2 (52,2 Monate). Thrombuslevel-1 wies die durchschnittlich kürzeste (45,9 Monate) Überlebenszeit auf. Problematisch war bei dieser Hypothese allerdings die geringe Patientenzahl mit hohem Thrombuslevel. In Level-3/4 wurden nur 6 Fälle beobachtet, genauso wie in Thrombuslevel-2. Bei Thrombuslevel-1 konnten jedoch 44 Patienten rekrutiert werden. Während Thrombuslevel-3/4, wie schon erwähnt,

die durchschnittlich längste Überlebensrate zeigte, wird bei der bildlichen Darstellung im Graphen jedoch der längste und auch der repräsentativere Überlebenszeitraum aufgrund der höheren Fallzahl bei Thrombuslevel-1 deutlich. Statistisch lässt sich dieses Ergebnis jedoch nicht beweisen.

Auch Aussagen über die Prognose lassen sich statistisch aufgrund der geringen Fallzahlen im höheren Stagingbereich nicht belegen. Man kann aber ebenfalls Tendenzen erkennen, dass Patienten mit einem Tumorstadium pT3b eine bessere Überlebensrate haben als Patienten in einem höheren Stadium.

4.1 Präoperative Diagnostik

Der Standard der präoperativen Diagnostik hat sich in den letzten Jahren zunehmend verändert. Schon im Rahmen dieser Studie konnten Veränderungen im diagnostischen Bereich festgestellt werden. Besondere Entwicklungen haben sich bei der Untersuchung des MRT und CT als auch der Sonographie ergeben.

In den letzten 60 Jahren konnte eine deutliche Steigerung von 40% auf 60% der 5-Jahresüberlebensrate in allen Stadien des Nierenzellkarzinoms festgestellt werden [30]. Der Anteil der primär metastasierten Nierenzellkarzinome ist seit 1987 von 24,6% auf bis heute etwa 13% gesunken [7]. Neben den Verbesserungen der operativen Techniken und der allgemeinen Krankenversorgung wird dieses positive Ergebnis auch auf die Früherkennung durch bessere diagnostische Mittel und Maßnahmen zurückgeführt [30].

Der Hauptgrund jeder präoperativen Diagnostik ist die Bestimmung des Ausmaßes der Krankheit. Handelt es sich um eine maligne oder benigne Erkrankung? Die Größe und Lokalisation des Tumors müssen bekannt sein, Lymphknotenstatus und Fernmetastasen sollten identifiziert werden und in unserem Fall ist es besonders wichtig, Informationen über einen Tumorthrombus in die Vena renalis oder Vena Cava zu bekommen. Nach diesen Kriterien richtet sich das operative Vorgehen.

Es existieren bereits viele Studien, die die Genauigkeit, aber auch die Notwendigkeit zwischen MRT und CT in Bezug auf Histologie und Tumorlevel vergleichen [18][16][26].

Unumstritten ist, dass die histologische Untersuchung die einzige 100%ige Sicherheit der Diagnose bringt [18]. Trotzdem versucht man, präoperativ so exakt wie möglich zu diagnostizieren, um dem Patienten auch die optimale Behandlung zukommen zu lassen.

Nach wie vor ist die kostensparendste und zum Teil genauso effektive Untersuchung die Sonographie. Da die Klinik des Nierenzellkarzinoms vielfältig und häufig asymptomatisch ist, ist die durchschnittliche Tumorgöße bei Erstdiagnose meist schon 7 cm, und bei 30% finden sich bereits Metastasen [21]. In dieser Studie wiesen insgesamt 46,43% (26 der 56 Patienten) zum Zeitpunkt der Operation Metastasen auf. Bei 12,5% beobachtete man eine Lymphknotenbeteiligung, 25% zeigten eine Fernmetastasierung und 8,93% wiesen eine Lymphknoten- und Fernmetastasierung auf.

Die Sonographie bietet eine wichtige diagnostische Stütze in der Erkennung des Nierenzellkarzinoms. Durch den flächendeckenden Einsatz der Urosonographie gelingt es bei fast 70% der Patienten ein Nierenzellkarzinom im frühen Stadium zu erkennen und möglichst frühzeitig zu therapieren [18][16][13]. Die sonographische Untersuchung ist allerdings in entscheidendem Maße von der Routine und Übung des Untersuchers abhängig und somit nur gering aussagekräftig für die genaue präoperative Diagnostik [18]. Außerdem hat sie wenig spezifische Aussagekraft über die kraniale Ausdehnung eines Tumorthrombus und die einzelnen Tumorstadien [16]. In dieser Arbeit konnte nur bei 11 Fällen (19,64%) die sonographische kraniale Ausbreitung operativ bestätigt werden. In den übrigen 45 Fällen war sonographisch kein Tumorthrombus erkennbar.

Eine weitere diagnostische, ebenfalls nicht besonders kostenintensive Untersuchung ist die farbkodierte Dopplersonographie. Sie ermöglicht einen sicheren Nachweis eines Cavazapfens sowie eine orientierende Bestimmung über Thrombushöhe, Durchmesser und mögliche Wandadhärenzen. Diese Untersuchungsmöglichkeit stößt allerdings aufgrund ihrer geringen Eindringtiefe in einigen Situationen (Adipositas, retrohepatische Cavazapfen) an ihre Grenzen [46].

Vor ca. 10 Jahren galt die Cavographie noch als Goldstandard bei der Sicherstellung eines Tumorzapfen im venösen System. Diese Untersuchung wurde mittlerweile jedoch von der MRT Aufnahme abgelöst, da sich die computertechnischen Möglichkeiten in der Zwischenzeit so verbessert haben, dass MRT- und CT-Aufnahmen meist ein besseres Ergebnis zeigen als die Cavographie, bei wesentlich weniger Invasivität. Ab einem Cavastadium größer 1 ist die Kernspintomographie unabdingbar [26][46].

Mit der MRT Aufnahme können präzise Aussagen über einen vorhandenen Tumorthrombus im Gefäßsystem getroffen werden, die kraniale Ausbreitung kann exakt bestimmt werden und es können auch Rückschlüsse auf die Beteiligung der Gefäßwand dargestellt werden [26][1]. Asalm Sohaib et al. zeigte mit einem zwar relativ kleinen Patientenkollektiv von 12 Patienten (seltenes Vorkommen in diesem Stadium) hervorragende Ergebnisse der MRT-Untersuchung. Die präoperativen, kontrastmittelhaltigen MRT Aufnahmen wiesen in 4 der 12 Patienten auf eine Cavainvasion hin. Bei 3 Patienten konnten die Angaben chirurgisch bestätigt werden, beim 4. Fall handelte es sich um eine tumorbedingte Cavakompression. Auch die anderen 8 Fälle stimmten mit der präoperativen Aussage überein. Andere Studien spiegelten ähnliche Ergebnisse wider, was die MRT-Untersuchung bei entsprechendem sonographischen Verdacht rechtfertigt und sie somit von äußerstem Nutzen ist. Eine der wenigen Zweifel in der genauen Aussagekraft über eine Wandinfiltration bleibt die bereits erwähnte tumorbedingte Kompression [1].

Die nächste Frage stellte sich in der Aussagekraft zwischen CT und MRT. Beide Bildmöglichkeiten bieten eine genaue, akkurate Aussage über Lokalisation, Lymphknoten und Fernmetastasen. Sie werden beide levelgebunden eingesetzt [18].

Aus operationstechnischen Gründen ist die präoperative Unterscheidung zwischen Level-3- und 4-Thromben im Grenzbereich Diaphragma/Vorhof enorm wichtig. Diese Unterscheidung kann häufig auch nicht genau vom MRT bestimmt werden. In diesen Stadien hat sich die transösophageale kardiale Ultraschalluntersuchung (alternativ Echokardiographie) bewährt [46].

Ebenfalls wichtig für die präoperative Planung ist die Kenntnis über Fern- oder Lymphknotenmetastasen. Sie sind bis jetzt die in der Literatur einstimmig beschriebenen Prognosefaktoren. In der Erkenntnis der Metastasen als auch im

Allgemeinzustand des Patienten entscheidet sich, ob der Patient sich den Strapazen einer Operation unterziehen sollte oder eventuell bei einzelnen (z.B. Lungenmetastasen) eine simultane Metastasen Chirurgie mit in Betracht gezogen werden kann. Auch hier bieten CT oder MRT hervorragende Aussagen [18].

Heidenreich und Ravery konstruierten 2004 einen Algorithmus der bildgebenden Verfahren beim Nierenzellkarzinom [18]:

Tabelle 21:

Diagnostik	Tumoraussage
1. Urosonographie	Größe, Lokalisation, Nierenbeckeninvasion
2. farbkodierte Dopplersonographie	Venöser Tumorthrombus
3. Kontrastmittel 2-/3-phasen spiral-CT	Größe, Lokalisation, lokale Invasion, renaler Venenthrombus, Lymphknoten (90%)
4. Kontrastmittel MRT	Vena cava Thrombus, kraniale Ausbreitung, Wandadhärenzen
5. Chest x-ray Knochenszintigraphie Schädel-CT/MRT	Systemische Metastasen, Indikation zur cytoreduktiven Nephrektomie

Da die Entwicklung, gerade im computertechnischen Bereich, und somit im CT, aber auch MRT, immer weiter voran schreitet, sollte auch weiterhin untersucht werden, was die effektivste und optimalste Untersuchung für den Patienten ist, um ihm eine maximal ausgereifte Therapie anzubieten [26].

4.2 Operative Interventionen und Komplikationen

Die Standardtherapie für unilaterale Nierenzellkarzinome mit gesunder kontralateraler Niere ohne Metastasen ist die radikale Tumornephrektomie. Im Anschluss erfolgt meist eine ipsilaterale Adrenalektomie, da in bis zu 5% der Fälle eine bis dahin noch nicht erkannte Metastasierung auftritt. Bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium ab pT3 ist eine Metastasierung der Nebenniere noch häufiger anzutreffen [51]. Solange noch keine Metastasierung oder kein Lymphknotenbefall aufgetreten sind, ist die operative Intervention als einzige heilende Therapie anzusehen [37][43]. In dieser Studie konnten 16 Patienten (28,57%) durch eine radikale Nephrektomie kurativ therapiert werden. Bei weiteren 2 Patienten war eine heilende Therapie nach simultaner Metastasen Chirurgie eingetreten.

In den letzten Jahrzehnten haben sich die operativen Möglichkeiten und Techniken, wie zum Beispiel die Anwendung eines Veno-venösen Bypasses oder der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine deutlich verbessert. Dieser Fortschritt führte, im Hinblick auf die Mortalität, zu einem deutlich besseren Ergebnis bei Patienten mit Nierenzellkarzinom in Kombination mit Tumorthromben. Blunte et al. zeigte bei seiner Studie über operatives Management, dass allein die operative Mortalität von 8,1% auf 3,8% gesenkt werden konnte [3].

Der operative Zugangsweg hängt entscheidend von der Tumorgroße selbst, stärker jedoch noch von der Ausdehnung des Tumorthrombus ab. Da die Zugangswege sich je nach Stadium verändern, ist eine präoperative Diagnostik und Planung von großer Bedeutung [38][15][46].

Mit den unterschiedlichen Zugangswegen hat der Operateur auch mit unterschiedlichen Komplikationen zu rechnen. Durch das genaue Festlegen des Thrombuslevels und die dadurch bessere Planbarkeit der Operation kann er sich auch auf eventuelle Komplikationen besser einstellen. Grundsätzlich gilt in allen Tumorstadien, dass keine unnötigen Manipulationen am Nierenstiel durchgeführt werden dürfen, da es sonst, gerade bei dünn gestielten Thromben, zu dramatischen Embolien kommen kann [47]. Bei Level-1-Thromben liegt die Komplikationsrate noch recht gering, da der meist knopfartige Tumorzapfen

manuell in das Lumen der Vena renalis retromanipuliert werden kann. Gelegentlich kommt es zu Blutungen. Thromben im Level-2 erfordern höhere Ansprüche an den Operateur, da die Vena Cava freigelegt werden muss. Besondere Beachtung gilt hier den Venen der Leberpforte, die bei der Mobilisation der Vena Cava perforieren können. Diese Venen müssen besonders sorgfältig ligiert werden, damit es post- und intraoperativ nicht zu Blutungen kommt. Des Weiteren besteht im Level-2 durch die Cavatomie die Gefahr der Luftembolie sowie, bei zu weit medialer Schnittführung, eine sanduhrartige Cavaeinengung nach Cavanaht. Während sich die intra- und perioperativen Komplikationsraten der Level-1- und -2-Thromben jedoch nicht signifikant von denen der radikalen Nephrektomie unterscheiden, können Resektionen des Level-3 und -4 doch mit erheblichen Akut- und Langzeitkomplikationen vergesellschaftet sein. Bei Tumorthromben im Level-3 sollte in die Operationsplanung der mögliche Einsatz eines extrakorporalen Kreislaufs miteinbezogen werden, sobald der Tumorzapfen Wandadhärenzen aufweist. Ansonsten kann mit einer Abklemmung der Leberpforte gearbeitet werden, was einen Zeitraum von 20-40 min. bedeutet (warme Ischämietoleranzgrenze). Um Lungenembolien zu vermeiden, sollte der kraniale Cavaanteil mit Torniquets gesichert werden. Bei Level-4-Thromben bedarf es einer interdisziplinären Operationsstrategie. Eine Operation in Hypothermie und Kreislaufstillstand ist meist unabdingbar. Der Zeitfaktor spielt bei diesem Verfahren eine Rolle, da in Hypothermie und chemisch induzierter Kardioplegie höchstens 40 min. zur Verfügung stehen. Den riskantesten Teil der Operation bietet die Aufwärmphase des Patienten. Sie dauert ca. zwei Stunden und kann, durch die notwendige Vollheparinisierung bei sehr großer Wundfläche zu erheblichen Blutungen führen. Staehler et al. verlor zwei von sechs Level-4-Patienten in dieser Phase im hämorrhagischen Schock bei sonst komplikationslos verlaufender Operation. Weitere, signifikant im Vordergrund stehende Komplikationen im Thrombuslevel-3 und -4 sind Myokardinfarkte, die schon erwähnte Lungenembolie und zerebrale Ischämien [15][46]. 19 Patienten in dieser Studie erlitten postoperative Komplikationen, wobei einer an einem Myokardinfarkt erkrankte und 2 zerebrale Schäden zeigten. Ein Patient erlitt eine transischämische Attacke, ein anderer wurde mit einem Krampfanfall auffällig. Alle 3 Patienten befanden sich im Thrombuslevel-1.

In einer Kölner Studie untersuchte Carsten H. Ohlmann et al. unter anderem die postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit vom Thrombuslevel. 94 Patienten wurden in dieser Studie beobachtet: 29 Thrombuslevel-1, 42 Level-2, 12 Level-3 und 11 mit Thrombuslevel-4. Postoperative Komplikationen zeigten 5 Patienten mit Level-1, wobei einer einen Myokardinfarkt erlitt. In Thrombuslevel-2 waren 9 Patienten mit postoperativen Komplikationen betroffen, jeweils einer mit Myokardinfarkt und Lungenembolie. 3 Patienten zeigten im Thrombuslevel-3 Komplikationen, einer mit Myokardinfarkt, einer mit zerebralen Ischämien. Level-4 wies 9 Patienten auf, hier war einer mit einem Myokardinfarkt betroffen und einer mit einer Lungenembolie. [36]

In manchen Fällen bleibt es allerdings weiterhin strittig, ob ein Patient mit metastasiertem Nierenzellkarzinom wirklich von einer operativen Therapie profitiert. Es wird zwar von einigen Patienten berichtet (1%), bei denen es zu einer spontanen Remission der Metastasen nach Tumornephrektomie kommt [7], es gibt aber auch Fälle in der Literatur, wo es zu Remissionen ohne Operation kommt. Die chirurgische Mortalität eines fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms liegt mit 1-5% bedeutend höher verglichen mit einer spontanen Remission, gerade wenn es sich zusätzlich um ein hohes Thrombuslevel handelt. Unter diesem Aspekt ist die individuelle Abschätzung einer operativen Intervention bei jedem einzelnen, besonders asymptomatischen, bereits metastasiertem Patienten genauestens abzuwägen. Miteinbezogen werden sollten vor allem das Alter des Patienten, der Allgemeinzustand und Risikofaktoren. Des Weiteren ist zu bedenken, dass beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom die Patienten eher an den Metastasen versterben als an ihrem Primärtumor [15][31][46][24].

Es ist außerdem zu beachten, dass die Dissektion des Cavathrombus an sich eine erhöhte peri- bzw. postoperative Mortalität bedeutet. Somit sollte die Indikation einer operativen Therapie, bei sonst asymptomatischen Patienten, genauestens gestellt werden, da allein der Nachweis einer hämatogenen oder lymphogenen Metastasierung eine prognostische Relevanz auf das Langzeitüberleben repräsentiert und weniger die kraniale Ausbreitung des Tumorthrombus [25][48].

Geschwend et al. zeigte in ihrer Studie von 1994, (mit einer Fünfjahresüberlebensrate), dass ein Tumorthrombus in die Vena renalis keinen

signifikanten Nachteil im Vergleich zu Patienten ohne Venenbefall hat. Die kraniale Ausdehnung ließ sich allerdings signifikant mit einer schlechteren Überlebensrate beweisen. Allerdings wird auch hier wieder auf eine genaue Abschätzung bei bereits metastasierten und cavainfiltrierten Patienten hingewiesen [12].

In dieser Studie ließ sich kein signifikantes Ergebnis über das tumorspezifische Überleben und dem Auftreten eines Tumorthrombus ermitteln. Es ließen sich jedoch Tendenzen erkennen, dass Patienten mit einem geringeren Thrombuslevel eine bessere Überlebensrate zeigen als diejenigen mit einem höheren Level.

4.3 Immun-/Chemotherapie

Das Nierenzellkarzinom gilt nicht nur als strahlenresistenter, sondern auch als resistenter Tumor gegen Chemotherapeutika. Die fehlende Wirksamkeit konventioneller Therapieoptionen wie z.B. Chemo- oder Immuntherapeutika, verdeutlicht die Schwierigkeit in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [34][15]. Verantwortlich für die chemotherapeutische Resistenz wird eine hohe Expression des p- Glykoproteins als Genprodukt des Multidrug- resistance (MDR)- 1- Gens gemacht. Durch diese Expression soll ein aktiver Transport der Chemotherapeutika aus den Zellen bewirkt werden [19]. In klinischen Untersuchungen wurde versucht, dieses Membranglykoprotein durch Calciumantagonisten zu blockieren und somit die intrazelluläre Konzentration zu steigern, jedoch ohne Erfolg. Die besten, aber nicht befriedigenden Ansprechraten der Zytostatika wurden für Vinblastin und 5-FU als Monotherapie erzielt. Kombinationen zwischen den einzelnen Zytostatika führten zu keinem größeren Tumoreffekt, dafür aber zu bedeutend höheren Nebenwirkungsraten. Deutlich bessere Erfolge wurden hierbei durch die kombinierte Immunchemotherapie erzielt [4]. Weitere klinische Beobachtungen führten zu dem Schluss, dass das Immunsystem eine wichtige Rolle beim metastasierten

Nierenzellkarzinom spielt, da bei einigen Patienten von Spontanremissionen berichtet wird (weniger als 1%). Darum liegt die Hoffnung der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zu einem großen Teil in der intensiven Erforschung möglicher Immuntherapien. Es ist jedoch weiterhin zu beachten, dass immuntherapeutische Verfahren bis heute als experimentelle Behandlungsformen gelten. Relativ gute Therapieergebnisse wurden in dieser Studie mit einem medianen Überleben von 16,3 Monaten mit Interleukin-2 erreicht (zugelassen seit 1989), was einen möglichen Wendepunkt in der Therapie darstellt. Ein großes Problem der IL-2 Behandlung bieten jedoch die hohe Toxizität und die erheblichen Nebenwirkungen, welche viele Patienten dazu bringen, die Behandlung einzustellen. Demzufolge ist die Voraussetzung für eine IL-2 Therapie ein hervorragender Allgemeinzustand des Patienten, was viele im fortgeschrittenen Stadium ausschließt. Neuere Therapieansätze versuchen durch Reduzierung der Dosis oder die kombinierte Gabe mit anderen Zytokinen oder Zytostatika eine Reduktion der Toxizität zu erreichen und somit den Einsatz für ein breiteres Patientenkollektiv zu schaffen. Die Nebenwirkungen scheinen sich bei kombinierter und dosisreduzierter Gabe auch tatsächlich zu verringern, allerdings sinkt damit auch die Effektivität der Therapie [19][29]. Hanninen et al. kann diese Aussage in Bezug auf die Nebenwirkungen bestätigen. 1996 führte er eine Studie über die subkutane Behandlung von IL-2 und IL-2 in Kombination mit INF- α oder/und 5-FU durch. Im Vergleich zur intravenösen Verabreichungsform stellte er eine erhebliche Reduktion der systemischen Nebenwirkungen wie Unwohlsein, Schüttelfrost, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen fest. Ebenfalls hörten die beschriebenen Nebenwirkungen mit dem Beenden der Therapie unverzüglich auf, was man bei der intravenösen Behandlung nicht beobachten konnte. Es wurde jedoch kein Todesfall aufgrund von Nebenwirkungen beschrieben. Die von Heinzer et al. angesprochene Verminderung der Effizienz konnte von Hanninen nicht bestätigt werden. Er zeigte in seiner Arbeit, dass die Kombination aus IL-2, INF- α und 5-FU den gleichen Effekt hat wie die meisten intravenösen IL-2 Behandlungen, aber mit deutlich geringeren Nebenwirkungen [17]. Erwähnt werden sollte an dieser Stelle auch, dass die offizielle Zulassungsform für IL-2 als auch für INF- α die intravenöse Applikationsform darstellt. Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen fand Huland et al. in einer

Umfrage von 2000 jedoch heraus, dass mehr als 90% der Zentren, die diese Zytokine verwenden, eine inhalative oder subkutane Applikationsform, aufgrund erheblich weniger Nebenwirkungen bei gleichem Ansprechen, bevorzugen [20]. In dieser Studie wurde ein Patient durch eine Monotherapie mit inhalativem IL – 2 behandelt. Die Therapie musste aufgrund erheblicher Nebenwirkungen allerdings abgebrochen werden.

Größere Erfahrungen durch vermehrten Einsatz liegen außerdem noch bei INF- α vor. Die ersten 400 Patienten, die mit INF- α behandelt wurden, zeigen eine Ansprechrate von 20%. Neben IL-2 und INF- α haben auch andere Lymphokinklassen den Einzug in die Behandlung des Nierenzellkarzinoms geschafft, wie z.B. Interferon-beta, -gamma sowie Interleukin-12 [29]. Die offizielle Zulassung zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms hatten bisher jedoch nur INF- α und IL-2 erlangt [4]. Im Laufe der letzten Jahre ist die Akzeptanz der Immuntherapie deutlich gestiegen. Die bereits erwähnte Umfrage von Hurler 2000 ergab, dass 182 von 186 Zentren die Anwendung einer Immuntherapie befürworten. Erhöhte Lebensqualität, Effektivität und eine akzeptable Toxizität, besonders bei subkutaner und inhalativer Anwendung, waren die meist aufgeführten Gründe. Die Kombination aus IL-2, INF- α und 5-FU (Hannover Schema) ist der am häufigsten angewandte Behandlungsplan. Viele Zentren weisen jedoch unterschiedliche Schemata auf, um die Therapie dem Allgemeinzustand des Patienten anzupassen [20].

13 Patienten wurden in dieser Arbeit durch das Hannover Schema therapiert. Ein schlechter Allgemeinzustand ist neben Stillzeit und Schwangerschaft einer der Kontraindikationen der Zytokingabe. Des Weiteren werden Hirnmetastasen als erhöhtes Risiko für Krampfanfälle und Hirnödeme sowie Kreislauferkrankungen aufgrund regelmäßiger Flüssigkeitsverschiebungen angegeben [4]. Überlebensvorteile beim metastasierten Nierenzellkarzinom durch Immuntherapie mit INF- α sind mittlerweile gesichert, für IL-2 wahrscheinlich. In einer retrospektiven vergleichenden Analyse von 670 Patienten aus 24 unterschiedlichen klinischen Studien kam es zu einem medianen Überlebensvorteil bei guter Prognose von 15 auf 27 Monaten, bei mittlerer Prognose von 7 auf 12 Monaten und bei einer schlechten Prognose von immerhin 3 auf 6 Monaten verglichen mit anderen Chemo- und/oder Immuntherapien.

Leider existiert immer noch ein erhebliches Wissensdefizit bezüglich der Immuntherapie, ihrer Ansprechrate, optimalen Applikation und Indikation, was auf einen dringenden Forschungsbedarf zur Entwicklung effektiver Therapien hinweist [20].

Die Frage der optimalen Substanzwahl bleibt leider weiterhin nicht vollständig beantwortet. Zur Zeit werden vor allem IFN- α , IL-2 oder Kombinationen mit 5-FU angeboten [29].

In dieser Studie wurde insgesamt 30 von 56 Patienten eine Immun-/Chemotherapie angeboten, 30 in Form einer First-Line-Therapie. 11 dieser 30 erhielten zusätzlich eine Second-Line-Therapie. Das meist verwendete Schema war das Hannover Schema mit IFN- α , IL-2 und 5-FU. Als zweit häufigstes wurde das Kölner Schema mit IFN- α und IL-2 eingesetzt.

In dem statistischen Ergebnis lassen sich zwar Tendenzen erkennen, dass Patienten von einer Immun-/Chemotherapie profitieren. Die First-Line-Therapie schneidet hier auch ein wenig besser ab als die Second-Line-Therapie, es muss aber immer kritisch betrachtet werden, inwieweit nicht nur die Überlebenschancen einer Patienten steigt, sondern auch dessen Lebensqualität.

4.4 Prognose und Überleben

Über die prognostische Aussage und die Überlebensraten bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Tumorthrombus wurden bisher viele Studien durchgeführt und viel diskutiert. Die Literatur beschreibt eine Reihe unterschiedlicher Ansichten und Datenlagen. In den letzten Jahrzehnten konnte jedoch ein deutlicher Fortschritt bezüglich der Prognose und des Überleben, beobachtet werden. Die Daten der 5-Jahresüberlebenszahlen stiegen von 40% im Jahre 1950 auf 60% in aktuellen Serien [30].

Viel Diskussionsbedarf liefert die prognostische Relevanz bezogen auf das Tumorthrombuslevel (in dieser Studie nach Staehler 1-4 eingeteilt). Wo sich die meisten Ergebnisse recht einig zu sein scheinen, ist, dass es bei renalen Thromben eine bessere Prognose gibt als bei Tumorthromben ins cavale System.

In der hier vorliegenden Studie konnte dieses Ergebnis leider nicht signifikant bewiesen werden, es zeigen sich aber Tendenzen, dass Patienten mit einem geringeren Thrombuslevel (1-2) eine bessere Überlebensrate haben als Patienten mit einem höheren Thrombuslevel (3-4).

Gschwend et al. kam auf eine signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate von 56.7% bei Patienten mit Tumorthromben, die in die Vena Cava reichen, verglichen mit 71% bei renalen Thromben [12]. Blunte et al. wies ebenfalls auf eine bessere tumorspezifische Überlebensrate mit renalen Thromben als cavalen Thromben hin [3].

Mehr Unstimmigkeit herrscht in der Diskussion über die kraniale Ausbreitung der Tumorthromben.

Einige vorhergehende Studien haben einen schlechten prognostischen Zusammenhang mit einem höheren Thrombuslevel ergeben. Sossa et al. beschrieb 1984 eine 2-Jahres-Überlebensrate von 80% bei Patienten mit infraheptischem Tumorthrombus (Level 1) im Vergleich zu einer Überlebensrate von 21% bei suprahepatischen (Level 3-4) Tumorthromben [45]. Skinner et al. berichtete 1989 von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 35% bei Patienten mit infraheptischem Vena-Cava-Thrombus, 18% retrohepatisch und 0% bei atrialen Tumorthromben [44]. Moinzadeh und Libertino fanden eine 10-Jahres-

Überlebensrate von 66% bei renalen Thromben verglichen mit 29% bei Level-1 Patienten [32]. 2004 zeigte Blunte et al. in seinen Ergebnissen aus 3 Jahrzehnten ebenfalls einen prognostischen Vorteil bei Patienten mit Tumorthromben in die Vena renalis verglichen mit Thromben der Vena Cava. Keinen signifikanten Unterschied konnte er jedoch in der kraniellen Ausbreitung des Thrombus feststellen [3]. Zu den gleichen Ergebnissen bezüglich der kraniellen Extension kamen auch Kuczek et al., Moinzadeh und Libertino, Hatcher et al., Galzer und Novick. [25][32][10][14] genauso wie andere Studien von Roigas et al. und Tsuji et al.[40][49].

Auch in dieser Arbeit lies sich keine Signifikanz über die kraniale Ausbreitung nachweisen.

Weiteren Diskussionsbedarf bezüglich der prognostischen Relevanz bietet das Auftreten von Lyphknoten- und Fernmetastasen.

Keine Zweifel über die prognostische Verschlechterung gibt es mittlerweile bei der Präsenz von Fernmetastasen. Das postoperative Langzeitüberleben wird in erster Linie von der bei Erstdiagnose bereits erfolgten hämatogenen und lymphogenen Ausbreitung bestimmt.

Kuczyk et al. zum Beispiel konnte als einzige prognostische biologisch bedeutsame Variable eine lymphogene und/oder hämatogene Metastasierung nachweisen, wohingegen er keine prognostische Relevanz bezogen auf die kraniale Ausbreitung eines Tumorthrombus fand [25]. Patienten, die eine Metastasierung aufwiesen, hatten eine signifikant schlechtere Prognose und eine wesentlich kürzere Lebenserwartung als Patienten ohne Fernmetastasen. Arbeiten von Nabil et al., Lorenz Jost, Motzer und Russo wiesen auf die schlechte Prognose und verkürzte Überlebensraten hin [2][21][34].

Auch diese Studie zeigte eindeutig signifikante Zahlen mit $p=0,0014$ bezogen auf eine schlechtere Überlebensrate bei metastasierten Patienten.

Staeher und Brkovic zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 34% bei Fern- und Lymphknotenmetastasen und 39% ohne Lymphknotenbeteiligung. Sie schlossen jedoch eine prognostische Relevanz im Hinblick auf die kraniale Ausbreitung aus [48]. Sie sprachen ebenfalls von medianen Überlebensraten bei Fernmetastasen mit zusätzlichem Thrombuslevel-4 von 10,5 Monaten und rieten auf Grund der schlechten Prognose und der Fernmetastasen von einer operativen Intervention bei fehlender Symptomatik ab. [46]. Unterschiedliche

Ergebnisse liegen bei der Präsenz von reinen Lymphknotenmetastasen vor. Heidenreich et al (2004) bezeichneten eine Lymphknotenbeteiligung als einen der größten prognostischen Faktoren und belegten dies mit einer Studie von Mickisch und eigenen Erfahrungen [18]. Kuczyk et al. sprach von Lymphknotenmetastasen als Vorboten für weitere Fernmetastasen, und damit ebenfalls von einem schlechten prognostischen Faktor [24]. Eine Autobiopsiestudie von Johnsen unterstützte diese These und zeigte bei 554 Fällen, dass sich nur bei 4,2% der Fälle keine Fernmetastasen finden ließen. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, ob es überhaupt einen lymphknotenpositiven Patienten ohne Fernmetastasen gibt [7]. Yoshihiko et al. fand ebenso in seiner Arbeit eine signifikante Verkürzung des Langzeitüberlebens bei Lymphknotenbeteiligung. Keinen signifikanten Überlebensnachteil zeigte sich hingegen bei dem Auftreten von soliden Lungenmetastasen, da diese durch eine simultane Metastasenchirurgie entfernt werden können [49]. Mickisch plädierte für eine generelle Lymphknotenausräumung. Diese ist therapeutisch zwar noch unbewiesen, zeigt jedoch keine erhöhte intraoperative Morbidität und bietet diagnostische gesicherte Vorteile [30]. Staehler sprach sich aufgrund des hauptsächlich diagnostischen Charakters gegen eine erweiterte Lymphadenektomie aus [47]. Roigas et al. zeigte 2003 in einer multivariablen Analyse keinen signifikanten Prognosefaktor beim Auftreten von Lymphknotenmetastasen und der kranialen Ausbreitung eines Cavazapfens. Einzige prognostische Faktoren waren das Auftreten von Fernmetastasen und die Durchführung einer Immuntherapie [40]. Neben der prognostischen Relevanz der Beteiligung von Lymphknoten, Fernmetastasen oder dem Thrombuslevel untersuchte Motzer et al. noch weitere Analysepunkte. 670 Patienten wurden in drei verschiedene Risikogruppen unterteilt. Die 1-, 2-, und 3-Jahres-Überlebensrate betrug bei der nicht Risikogruppe 71%, 45% und 31%. Bei der mittleren Risikogruppe 42%, 17% und 7% und bei der Hoch-Risikogruppe 12%, 3% und 0%. Von 7 zu untersuchenden Variablen konnte er schlussfolgern, dass ein erniedrigter Hämoglobingehalt, erhöhte LDH und Calcium-Werte, keine Nephrektomie sowie ein schlechter Allgemeinzustand (nach Karnofsky) eine schlechtere Prognose darstellten [33]. Einen schlechten Allgemeinzustand wie auch eine Hypercalciämie wurden auch von Jost als schlechte Prognosefaktoren

beschrieben. Gute Überlebenschancen hatten hingegen auch metastasierte Patienten, bei denen der Primärtumor entfernt wurde, nur Lungenmetastasen auftraten und eine möglichst große Latenz zwischen dem Auftreten der Primärmanifestation und Metastasen lag. Jost gab ebenfalls eine negative Auswirkung der Prognose beim Auftreten von Lymphknotenmetastasen im Gegensatz zur renalen Thrombusausdehnung an [21].

4.5 Entwicklung eines multimodalen Therapiekonzepts

Wie in den vorherigen Abschnitten über Chemo-, Immuntherapie und operative Verfahren schon deutlich wird, ist die Entwicklung eines multimodalen Therapieplanes immer mehr in den Forschungs- und Therapiebereich gedrungen. Gerade die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom stellt die Medizin vor schwierige Aufgaben. Einerseits ist eine effektive Therapie wegen der fehlenden Ansprechbarkeiten auf konventionelle Therapieverfahren besonders schwierig, andererseits haben sich die operativen Möglichkeiten in den letzten Jahren enorm positiv entwickelt, wodurch es zu besseren Therapieansätzen gekommen ist. Viele Zentren haben sich mit der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit und ohne Tumorthromben beschäftigt und unterschiedliche Therapieansätze untersucht.

Dass das Ansprechen auf Zytokine besser ist als auf Zytostatika, zeigten bereits Rosenberg et al. als auch Brinkmann, Roigas und Hertle [4][41]. Die beste Ansprechbarkeit auf Seiten der Chemotherapeutika wurden von Vinblastin und 5-FU erzielt. Jedoch waren die Ergebnisse als Monotherapeutikum als auch in Kombination mit anderen Zytostatika aufgrund der Potenzierung der Nebenwirkungen bei fehlendem adäquaten Ansprechen nicht überzeugend. Eine Steigerung der Remissionszahlen ergab hingegen eine systematische Therapie aus Zytokinen und Zytostatika in zweifacher, besser noch dreifacher Kombination [4].

Ein weiterer Punkt, der für ein multimodales Konzept spricht, ist eine verbesserte Ansprechbarkeit der Immuntherapie nach Nephrektomie, auch bei Patienten mit Tumorthrombus [53]. Der genaue Mechanismus ist noch nicht 100%ig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass es durch die geringere Tumormasse zu einer Verminderung des Tumorwachstumsfaktors kommt und somit auch zu einer Reduzierung der Metastasen. Außerdem soll durch den operativen Eingriff die Immunantwort gesteigert werden, was wiederum eine bessere Ansprechbarkeit auf eine folgende Immuntherapie haben kann [11].

Naitoh et al. untersuchte 1999 31 Fälle von metastasierten Nierenzellkarzinompatienten und fand ein positives outcome in der kombinierten Therapie. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 17%, was ungefähr der der metastasenfrenen Patienten mit venöser Invasion entspricht [35].

Mickisch et al. bestätigte 2001 ein multimodales Therapiekonzept. Er verglich eine Gruppe von 83 Patienten, wovon 42 mit einer Kombinationstherapie aus Interferon- α und vorausgegangener Nephrektomie behandelt wurden, mit einer Kontrollgruppe von 43 Patienten, die nur mit Interferon- α allein behandelt wurden. Es ergab sich eine verlängerte Progressionszeit von 5 Monaten in der Kombinationsbehandlung zu 3 Monaten in der Kontrollgruppe und eine verlängerte Überlebenszeit von 17 Monaten verglichen mit 7 Monaten [31].

Auch Roigas et al. kam 2003 bei Patienten mit suprahepatischem Cavabefall zu einem 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 92%, 57% und 33% bei einem aggressiven chirurgischen Vorgehen mit anschließender Immuntherapie [40].

Zisman et al. sprach sich ebenfalls für ein multimodales Therapiekonzept aus. Seine Patienten im fortgeschrittenen metastasierten Tumorstadium mit Cavathrombus profitierten von einer cytoreduktiven Nephrektomie mit anschließender Immuntherapie mit einer 1- und 2- Jahresüberlebensrate von 52% und 41% verglichen mit alleiniger Nephrektomie von 45% und 32% und alleiniger Immuntherapie von 13% und 0%. Aufgrund der guten Ergebnisse schlussfolgerte er, dass eine Kombinationstherapie besonders bei der Anwesenheit eines Tumorthrombus äußerst sinnvoll ist [53].

Bei allen diesen Studien und Ergebnissen, die auf den Nutzen eines multimodalen Therapiekonzeptes hinweisen, wird jedoch deutlich auf den Allgemeinzustand des Patienten und dessen Lebensqualität im Hinblick auf die Operation als auch auf die darauffolgende Immun- und/oder Chemotherapie

hingewiesen. Um eine Therapie basierend auf einem multimodalen Konzept durchzuführen, ist es unabdingbar, dass sich der Patient in einem guten bis sehr guten Allgemeinzustand befindet, um den Strapazen der Therapie überhaupt standzuhalten. Heidenreich et al. wies in seinen Ergebnissen über operative Therapiestrategien unter Cavabeteiligung ebenfalls noch mal darauf hin, dass gerade bei Tumorthromben im Level-3 und -4 die kardiopulmonale Belastung außerordentlich hoch sei und so die Indikation zu einer operativen Therapie individuell genauestens abgewogen werden müsse [15]. Nicht nur die operative Therapie, sondern auch die darauffolgende Immuntherapie bietet eine Reihe von Nebenwirkungen, die für den Patienten extrem belastend sein können und ihn bis zur Einstellung der Therapie zwingen kann [19][29].

5 Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom ist der dritthäufigste auftretende Tumor zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Männer erkranken im Durchschnitt doppelt so häufig wie Frauen. Bei 4-10% der Nierenzellkarzinompatienten entwickelt sich ein Tumorthrombus in der Vena Cava. 30% der Patienten haben zum Zeitpunkt einer Operation bereits Metastasen entwickelt.

Das Ziel dieser Studie war es, an der Phillips Universität Marburg zwischen 1998 und 2003, verschiedene Therapiekonzepte auf ihre Effektivität zu prüfen und Aussagen über prognostische Faktoren zu treffen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ein positiver Metastasenstatus zum Zeitpunkt der Operation sich eindeutig negativ auf das Überleben auswirkt.

Dieses Ergebnis stimmt auch mit denen in der Literatur beschriebenen überein. Nicht so eindeutige Daten liegen beim Einsatz einer Immun-/Chemotherapie vor. Die besten, jedoch nicht signifikanten Ergebnisse liegen bei der Verwendung einer späten Immun-/Chemotherapie in Kombination mit einer operativen Intervention vor. Die späte Immun-/Chemotherapie schließt allerdings die Patienten ein, die sich zum Operationszeitpunkt in einem metastasenfremden Zustand befanden und somit wiederum prognostische Vorteile aufzeigten. Keine großen Überlebensvorteile konnten bei Patienten gesehen werden, die sich einer primären Immun-/Chemotherapie, bei positivem Metastasenstatus, unterzogen. Gleiches gilt für eine Second-Line-Immun-/Chemotherapie. Es zeichneten sich zwar Tendenzen ab, die für den Einsatz einer weiteren konventionellen Therapie sprechen, jedoch ergaben diese Ergebnisse keine statistische Signifikanz.

Die prognostische Aussagekraft des Tumorthrombus stellte einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit dar. In der Literatur werden verschiedene Fälle diskutiert, inwieweit ein niedriges Thrombuslevel mit einer besseren Prognose für den Patienten korreliert. Bezogen auf das Thrombuslevel und das Staging zeigte diese Studie keinen signifikanten Überlebensvorteil.

Ein wichtiger Punkt, der bei all diesen multimodalen Therapiekonzepten nicht außer Acht gelassen werden darf, ist der gute Allgemeinzustand des Patienten. Dieser wirkt sich, egal ob es sich um eine reine operative Therapie oder eine Kombination mit Immun-/Chemotherapie handelt, immer positiv auf das

Überleben eines Patienten aus. Solange sich der Patient in einer guten körperlichen Verfassung befindet, zeigen sowohl die operativen als auch die konventionellen Therapieverfahren eine geringere Komplikationsrate auf.

6 Literaturverzeichnis

[1] Aslam Sohaib S.A., Teh J., Nargund V.H., Lumpley J.S.P., Hendry W.F., Reznik R.H. (2002): Assessment of tumor invasion of the vena caval wall in renal cell carcinoma cases by magnetic resonance imaging. Departments of Radiology, Genito-urinary Surgery and Surgery, St. Bartholomew's Hospital and Queen Mary and Westfield College, University of London, United Kingdom. The Journal of Urology, Vol.167:1271-1275, March 2002

[2] Bissada Nabil K., Yakout Hossam H., Babanouri AGA, Elsallamony Tarek, Fahmy Wahib, Gunham Moustafa, Hull Gerald W., Chaudhary Uzair B. (2003): Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina; Urology 61:89-92

[3] Blunte Michel L., Leibovich Bradley C., Lohse Christine M., Cheville John C., Zincke Horst (2004): The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. Departments of Urology, Health Sciences Research and Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; BJU International 94, 33-41

[4] Brinkmann O.A., Roigas J., Hertle L. (2002): Systemische Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms und ihre Langzeitergebnisse. Klinik und Poliklinik für Urologie Universitätsklinikum Münster, Urologische Universitätsklinik Charité Berlin ; Urologe [A] 2002 41:231- 238; DOI 10.1007/s00120-002-0205-3

[5] Bromwich E., Hendry D., Aitchison M. (2002): Cytoreductive nephrectomy: is it a realistic option in patients with renal cell cancer? Department of Urology, Gartnavel General Hospital, Glasgow, UK; BJU International (2002), 89,523-525

[6] Finelli A., Kaouk J. H., Fergany A.F., Abreu S.C., Novick A.C., Gill I.S. (2004): Laparoscopic cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. Section of Laparoscopic and Minimally Invasiv Surgery, Glickman Urological Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA; 2004 BJU International; 94,291-294

[7] Fischer C. (1998): Wann sind operative Maßnahmen beim metastasierten Nierenzellkarzinom sinnvoll? Urologische Klinik und Poliklinik der Universität Gießen. Urologe [B] 1998, 38:14-17

[8] Flanigan R.C., M.D., Salmon S.E., M.D., Blumenstein B.A., Ph.D., Bearman S.I., M.D., Roy V., M.D., McGrath P.C., M.D., Caton J.R. Jr., M.D., Munish N., M.d., Crawford E.D., M.D. (2001): Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. The New England Journal of Medicine, Vol.345,No.23, December 6,2001

[9] Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., Tangen C., + Poppel H.van, Crawford E.D. (2004): Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. From the Southwest Oncology Group and European Organistation for the Research and Treatment of Cancer Gentourinary Group, Loyola University Medical Center (RCF), Maywood, Illinois, Centrum für Operative Urologie (GM), Bremen, Germany, European Organization for Research and Treatment of Cancer Data Center (RS), Brussel and UZ Gasthuisberg (HVP), Leuven, Belgium, Southwest Oncology Group Statistical Center (CT), Seattle, Washington, University of Colorado Medical Center (EDC), Denver, Colorado. The Journal of Urology 0022-5347/04/1713-1071/0;Vol. 171,1071-1076, March 2004

[10] Galzer A.A., Novick A.C. (1996): Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. Department of Urology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio. The Journal of Urology Vol.155(2);448-450, Feb. 1996

[11] Gatenby R.a., Gawlinski E.T., Tangen C.M., Flanigan R.C., Crawford E.D. (2002): The possible of postoperative azotemia in enhanced survival of patients with metastatic renal cell cancer after cytoreductive nephrectomy. Department of Radiology and Applied Mathematics, Universtiy of Arizona, Tuscon, Arizona 85721[R.A.G.]; Depatment of Physics, Tempel Univeristy, Philadelphia, Pennsylvania [E.T.G.]; Southwest Oncology Group Statistical Center, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington [C.T.]; Department of Urology, Loyola University Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois [R.C.F.]; Universtiy of Colorado Cancer Center, Urology Division, Denver, Colorado [E.D.C.]; Cancer Research 62,5218-5222, Sep. 15,2002

[12] Gschwend J., Maier S., Flohr P., Petriconi R. de, Hautmann R.E. (1994): Venöse Tumorinvasion beim Nierenzellkarzinom, Operative Technik, Komplikationen und Überlebensraten. Urologische Universitätsklinik Ulm; Urologe [A] 33:440-446

[13] Guina S., May M., Korb K., Stosiek P. (2004): Das Nierenzellkarzinom, Vergleichende Analyse der prognostischen Bedeutung der WHO- Klassifikation und des Prognosescores nach Störkel. Pathologisches Institut-, Urologische Klinik-, Klinik für Augenheilkunde, Carl- Thiem Cottbus; Urologe [A] 2004,4:450-456

[14] Hatcher P.A., Anderson E.E., Paulson D.F., Carson C.C., Robertson J.E. (1991): Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. Department of Surgery, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710. The Journl of Urology, 145(1);20-23, Jan. 1991

[15] Heidenreich A, Ohlmann Carsten- Henning (2005): Operative Therapiestrategie beim Nierenzellkarzinom mit Beteiligung der Vena cava inferior. Urologische Onkologie, Universität zu Köln; Journal Onkologie 02/200:16-20

[16] Hallscheidt P., Pomer S., Roeren S., Kauffmann G.W., Staehler G.(2000): Präoperatives Staging von Nierenzellkarzinom mit Kavazapfen: welches diagnostische Verfahren? MRT oder CT- Prospektive histologisch kontrollierte Studie. Urologische Abteilung und Poliklinik; Abteilung Radiodiagnostik der Radiologischen Klinik, Universität Heidelberg. Urologe[A] 2000 Springer Verlag;39:36-40

[17] Hanninen E. L., Kirchner H., Atzpodien J. (1996): Interleukin- 2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and bebefits in 215 consecutive single institution patients. From the Division of Hematology and Oncology, Medizinische Hochschule- Hannover University Medical Centre, Hannover , Germany. The Journal of Urology, Vol.155(1):19-25

[18] Heidenreich A., Ravery V. (2004): Preoperative imaging in renal cell cancer. European Society of Oncological Urology; Departmen of Urology, University of Koln, Germany; Department of Urology, Hospital Bichat- Claude Bernard, Paris, France; World J Urol. 2004;22(5):307-15/200:16-20

[19] Heinzer H., Huland E., Huland H. (2000): Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms, Stellenwert der Immuntherapie gegenüber der Metastasen Chirurgie. Urologische Klinik und Poliklinik, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg. Urologe [A] 2000,39:356-361

[20] Huland E., Heinzer H., Timm S., Aalamian M., Huland H. (2002): Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinom in Deutschland, eine Standortbestimmung. Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Universität Hamburg. Urologe [A] 2002;41:282-287

[21] Jost Lorenz (2003): Das Nierenzellkarzinom. Medizinische Universitätsklinik Onkologie Kantonspital CH – 4101 Bruderholz; Curriculum Schweiz Med Forum Nr.26;(Juni 2003):614-619

[22] Kim H.L., Zisman A., Han K-R., Figlin R.a., Beldegrun A.S. (2004): Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal

vein and inferior vena cava involvement different? Department of Urology (HLK, AZ, KH, ASB) and Medicine (RAF), University of California School of Medicine, Los Angeles, California. The Journal of Urology: Vol.171, 588-591, Feb. 2004

[23] Köhler W. et al. : Biostatistik 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1996.

[24] Kuczyk M.A., Bokemeyer C., Köhn G., Stief C.G., Machtens S., Truss M., Höfner K., Jonas U. (1997): Prognostic relevance of intracaval neoplastic extension for patients with renal cell cancer. Department of Urology, Hannover Medical School, Hannover, Germany. British Journal of Urology (1997), 80:18-24

[25] Kuczyk M., Münch T., Machtens S., Wüning T., Grünewald V., Stief C.G., Höfner K., Jonas U. (1999): Therapie des Nierenzellkarzinoms mit Kavathrombus, Stellenwert der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) und prognostische Bedeutung der kranialen Tumorextension. Klinik und Poliklinik für Urologie, Medizinische Hochschule Hannover; Urologe [A] 38:460-465

[26] Lawrentschuk N., Gani J., Riordan R., Esler S., Bolton D.M. (2005): Multidetector computed tomography vs magnetic resonance imaging for defining the upper limit of tumour thrombus in renal cell carcinoma: a study and review. Surgery and Urology, and Radiology, University of Melbourne, Austin Hospital, Victoria, Australia. BJU International ;96:291-295

[27] Leibovich B.C., Chevillet J.C., Lohse C.M., Zincke H., +Kwon E.D., Frank I., Thompson H., Blunte M. (2005): Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma- can the 2002 primary tumor classification be improved? Departments of Urology (BCL, HZ, EDK, IF, RHT, MLP), Laboratory Medicine and Pathology (JCC), Health Sciences Research (CML), Mayo Medical School and Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. The Journal of Urology Vol.173,716-719 March 2005

[28] Levy David A., Slaton Joel W., Swanson David A, Dinney Colin P.N. (1998): Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for

local renal cell carcinoma. Department of Urology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas. The Journal of Urology Vol. 159(4), April 1998;1163-1167.

[29] Mickisch G.H. (1998): Nierenzellkarzinom: Welcher Patient benötigt Immuntherapie? Urologische Klinik, Klinikum Dijkzigt, Erasmus Universität Rotterdam. Urologe [B] 1998,38:27-30

[30] Mickisch G.H. (1999): Lymphknotenmetastasen beim Nierenzellkarzinom, was bringen Operation und adjuvante Therapie? Urologisches Klinikum, Klinikum Dijkzigt, Erasmus Universität Rotterdam, Niederlande. Urologe [A] 1999,38:326-331

[31] Mickisch G.H.J., Garin A., Poppel H. van, Prijck L.de, Sylvester R., and members of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group (2001): Radical nephrectomy plus interferon-alfa- based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal- cell carcinoma: a randomised trial. Department of Urology , Erasmus University and Academic Hospital Rotterdam – Dijkzigt, Rotterdam, Netherlands; Cancer Research Center, Moscow, Russia, U Z Gasthuisberg, Leuven, Belgium, EORTEC Data Centre, Brussels, Belgium; Lancet 2001; 358:966-70

[32] Moinzadeh Alireza, Libertino John A. (2004): Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? From the Department of Urology, Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts; The Journal of Urology Vol. 171, 598-601

[33] Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W., Amsterdam A., Ferrara J. (1999): Survival and prognostic stratifikation of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. Genitourinary Oncology Service, Division of Solid Tumor Oncology, Department of Biostatistics and Epidemiology, Memorial Sloan-

Kettering Cancer Center, Department of Medicine, Cornell University College, New York, NY. Journal of Clinical Oncology, Vol. 17:8 (1999);2530-2540

[34] Motzer Robert J., Russo Paul (2000): Systemic therapy for renal cell carcinoma. Department of Medicine, Division of Solid Tumor Oncology Service and Department of Surgery, Urology Service, Memorial Sloan- Kettering Cancer Centre, and Department of Medicine and Urology, Cornell University Medical College, New York; The Journal of Urology Vol. 163:408-417

[35] Naiton John, Kaplan Aaron, Dorey Fred, Figlin Robert, Beldegrun Arie (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. Urology, University of California- Los Angeles, USA; The Journal of Urology 0022-5347/99/1621-0046/0

[36] Ohlmann C.H., Özgür E., Braun M., Engelmann U.H., Heidenreich A. (2006): Surgical Management of Tumor Thrombus in Renal Cell Cancer. Section of Oncological Urology, Department of Urology, University of Köln, Germany

[37] Parekh Dipen J., Cookson Michael S., Chapman William, Harrell Frank, JR., Wells Nancy, Chang Sam S., Smith Joseph A, JR. (2005): Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. Department of Urology Surgery and Biostatistics, Vanderbilt University Medical Centre, Nashville, Tennessee, Section of Abdominal Transplantation, Washington University Medical Centre (WC), St. Louis, Missouri. The Journal of Urology Vol.173, 1897-1902

[38] Piechota H.J., Wörtler K., Ahlen H.v., Roth St., Soeparwata R., Hertle L.(1997): Rationelle Diagnostik und operative Therapie des Nierenzellkarzinoms mit Tumorthrombus in der V. cava. Urologische Universitätsklinik Münster, Institut für Klinische Radiologie der Universität Münster, Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Universität Münster; Urologe [A] 36:54-63

[39] Roigas J.Dr.med. Chemoimmuntherapie und immunologische Bedeutung von 70 kiloDalton Hitzeschockproteinen beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin 2003

[40] Roigas J., Wille A., Winter K., Deger S., Türk I., Rückert R.I., Bohm J., Schnorr D. (2003): Nierenzellkarzinom mit suprahepatischem V.-cava- Befall (Stadium 3 und 4 nach Staehler), operative Therapie und Ergebnisse. Klinik und Poliklinik für Urologie; Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie; Kardiovaskuläre Chirurgie Universitätsklinikum Charité, Berlin; Urologe [A] 2003,42:211-217

[41] Rosenberg S.A., Lotz M.T., Muul L.M., Leitmann S., Chang A.E., Ettinghausen S.E., Matory Y.L., Skibber J.M., Shiloni E., Vetto J.T., et al. (1985): Observation on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. National Cancer Institute and Clinical Center, National Institutes of Health Bethesda, MD 20892; New England Journal of Medicine 1985;313:1485-1492

[42] Schabel J. (1997): Indikation zur Nephrektomie beim metastasierten Nierenkarzinom. Klinik und Poliklinik für Urologie, Martin- Luther- Universität, Medizinische Fakultät, Halle. Urologe [B] 1997;37:466-467

[43] Scheepe J.R., Mickisch G.H. (2002): Stellenwert der Tumornephrektomie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Urologische Universitätsklinik, Erasmus Medical Center und Academic Hospital, Rotterdam, Niederlande. Urologe [A] 2002; 41:221-224

[44] Skinner D.G., MD., Rand Pritchett T., MD., Lieskovsky G., MD., Boyd S. D., MD., Stiler Q.R., MD. (1989): Vena caval involvement by renal cell carcinoma, surgical resection provides meaningful long- term survival. University of Southern California Medical Centre, Department of Urology, Department of

Surgery, Division of Cardiothoracic Surgery, Los Angeles, California. Ann Surg. 1989;210:387-394

[45] Sosa R.E., Muecke E.C., Vaughan E.D. Jr., McCarron J.P. Jr. (1984): Renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava: the prognostic significance of the level of vena caval involvement. Journal of Urology 132(6):1097-1100, Dec. 1984

[46] Staehler G., Brkovic D. (1997): Nierenzellkarzinom mit V.-cava- Befall, operative Strategien und Ergebnisse. Abteilung Urologie und Poliklinik, Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg. Urologe [A] (1997);36:109-116

[47] Staehler G., Brkovic D. (1999): Die chirurgische Therapie des Nierenzellkarzinoms. Abteilung Urologie und Poliklinik, Ruprecht- Karls- Universität Heidelberg. Urologe [A], 1999;38:452-459

[48] Staehler G., Brkovic D. (2000): The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. Department of Urology, Ruprecht Karls University, Heidelberg, Germany. The Journal of Urology; Vol.163,1671-1675, June 2000

[49] Tsuji Y. MD., Goto A. MD., Hara I. MD., Ataka K. MD., Yamashita C. MD., Okita Y. MD., Kamidono S. MD. (2001): Renal cell carcinoma with extension of tumor thrombus into the vena cava: Surgical strategy and prognosis. Department of Surgery, Division 2, and Urology, Kobe University School of Medicine. Journal of Vascular Surgery 2001Apr;33(4):789-796

[50] Ulbrich Claudia (1994): Prognostische Bedeutung des Cavathrombus beim Nierenzellkarzinom. Medizinische Hochschule Hannover

[51] Wechsel H.W., Becker G., Bichler K.-H., Bokemeyer C., Feil G., Kortmann R.D., Loeser W., Pfannenberger C., Pressler H., Sökler M. (2000): Nierenzellkarzinom, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.

[52] Zisman A., Pantuck A.J., Chao D.H., Wieder J.A., + Dorey F., Said J.W., Kernion J.B. de, + Figlin R., Belldegrun A.S. (2002): Renal cell carcinoma with tumor thrombus: is cytoreductive nephrectomy for advanced disease associated with an increased complication rate? From the Department of Urology (Division of Urology Oncology), Medicine (Division of Hematology- Oncology), Pathology, Laboratory Medicine, University of California School of Medicine, Los Angeles, California. The Journal of Urology Vol.168,962-967, Sep.2002

[53] Zisman A., Wieder J.A., Pantuck A.J., Chao D.h., Dorey F., Said J.W., Gitlitz B.J., Kernion J.B.de, Figlin R.A., Belldegrun A.S.+ (2003): Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. Kidney Cancer Program, Division of Urologic Onkology, Department of Urology, Department of Medicine and Division of Hematology- Oncology, Department of Patology, Laboratory Medicine, University of California School of Medicine, Los Angeles, California. The Journal of Urology, Vol. 169;909-916;March 2003

7 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

a) in Marburg:

Albert, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Bauer, Baum, Becker, Behr, Beyer, Berndt, Bertalanffy, Bien, Czubayko, Daut, Dobbelstein, Doss, Ebel, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Folz, Garten, Gemsa, Geus, Görg, Gotzen, Grimm, Griss, Grundmann, Grzeschik, Gudermann, Hamer, Happle, Hasilik, Heeg, Heidenreich, Hellinger, Herzum, Hesse, Höffken, Hörsch, Hörle, Hofbauer, Hofmann, Hoyer, Jerrentrup, Kann, Kern, Kim-Berger, Klaus, Klenk, Klose, Köhler, König, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kühnert, Kuhlmann, Lang, Lange, Lill, Lohoff, Mann, Maisch, Martin, Maier, Mennel, Moll, Moosdorf, Mutters, Neubauer, Oertel, Paul, Prinz, Radsak, Remschmidt, Renz, Restrepo, Richter, Riera, Röhm, Roth-Dobbelstein, Romminger, Rothmund, Schäfer, Schepelmann, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schrader, Schreiber, Schwarz, Seyberth, Sekundo, Slenczka, Sturm, Stempel, Suske, Tebbe, Vogelmeier, Voigt, von Knobloch, Westermann, Wagner, Wahl, Weihe, Werner, v. Wichert, Wilke, Wulf, Zemlin, Zwioerek

b) in Fulda:

Arps, Berkhoff, Bonzel, Conze, Dietl, Distelrath, Draf, Fassbinder, Greim, Günther, Heim, Hellinger, Hertel, Höffkes, Jaspersen, Langeheinecke, Manke, Meissel, Müller, Plappert, Ranze, Repp, Roth, Rüttger, Schoppet, Seipel, Steegmann, Wagner, Walther, Weber, Wessinghage, Witzleb, Wörsdörfer, Ziehe

8 Danksagung

Danken möchte ich an dieser Stelle meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. A. Heidenreich, Leiter des Bereichs Urologische Onkologie der Universitätsklinik zu Köln., für die Möglichkeit zur Bereitstellung des Themas sowie für die Unterstützung zur Durchführung dieser Wissenschaftlichen Arbeit.

Des weiteren bedanke ich mich herzlich bei Frau Beloff und den Damen des Urologischen Sekretariat sowie dem Archiv der Universität Marburg, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen und das Datenmaterial zur Verfügung gestellt haben.

Dank gebührt Herrn Reitze der MoReData GmbH für die Unterstützung der statistischen Auswertung.

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