

Martin Adalbert Kurosch
Dr. med.

Imperative organerhaltende Chirurgie beim Nierenzellkarzinom – Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben der Patienten

Geboren am 29.07.1976 in Tichau / Polen
Staatsexamen am 11.05.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Urologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Axel Haferkamp

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, prognostische Faktoren für das Langzeitüberleben bei Patienten nach imperativen Nierenzellkarzinom-Resektionen zu evaluieren. Mit Hilfe der prospektiven Tumordatenbank der Urologischen Universitätsklinik Heidelberg, sowie eigener retrospektiver Recherche gelang es, 185 Patienten mit einem histologisch nachgewiesenen Nierenzellkarzinom, welche zwischen 1974 und 2002 an der Urologischen Universitätsklinik einer imperativen Nierenzellkarzinom-Resektion unterzogen wurden, zu identifizieren und in eine statistische Analyse einzuschließen. Folgende Faktoren wurden hierbei auf ihre prognostische Wertigkeit hin untersucht: T-Stadium, Metastasen, Fuhrman-Grading, Multifokalität, Bilateralität und positive chirurgische Absetzungsränder. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag im Median bei 63 Jahren, das mediane Follow-up lag bei 89 Monaten (Range 2 - 326 Monate). Bis Januar 2008 verstarben 109 Patienten (59%) aus unserem Kollektiv während des Follow-ups. 42 Patienten verstarben dabei tumorunabhängig, 67 Patienten verstarben aufgrund des Tumorleidens. In 95 Fällen handelte es sich um ein bilaterales Nierenzellkarzinom, in 35 Fällen war der Tumor multifokal lokalisiert. Die Überlebensraten wurden vom Zeitpunkt der Nierenteilresektion an berechnet. Der Endpunkt wurde definiert als Todeszeitpunkt oder Zeitpunkt des letzten Follow-up. Überlebenszeitanalysen wurden nach Kaplan-Meier mit einem asymptotischen 95% Konfidenzintervall durchgeführt, univariate und multivariate Analysen der Prognosefaktoren wurden mittels COX-Regressionsmodellen in Bezug auf das karzinomspezifische Überleben untersucht. Zusätzlich erfolgten Subgruppenanalysen bei Patienten ohne Metastasen zum Operationszeitpunkt (M0) und bei Patienten mit bilateralen Nierenzellkarzinomen, wobei im letzteren Fall ein besonderes Augenmerk auf das synchrone und metasynchrone Auftreten von Nierenzellkarzinomen gelegt wurde. In univariaten Analysen konnten lokal fortgeschrittene Nierentumore (T4), das Vorhandensein von Metastasen zum Operationszeitpunkt, ein Tumorgrading G3, Multifokalität und positive chirurgische Absetzungsränder als Risikofaktoren für ein tumorabhängiges Versterben identifiziert werden. In unseren multivariaten Analysen des Gesamtkollektivs, welches die obengenannten univariaten Prognosefaktoren sowie Tumorstadium (T2/3 vs. T1), Tumorgrading (G2 vs. G1) und Lateralität (bilateral vs. unilateral) beinhaltet, verblieben lediglich zwei ungünstige Prognoseparameter: Vorhandensein von Metastasen zum Operationszeitpunkt und positive chirurgische Absetzungsränder als statistisch signifikant. Das Risiko für tumorabhängiges Versterben wird durch Vorhandensein von Metastasen zum Operationszeitpunkt um den Faktor 3,85, durch positive chirurgische Absetzungsränder um den Faktor 2,26 beeinflusst. Tumorgrading G3 zeigte lediglich einen starken Trend in Richtung zum unabhängigen ungünstigen Prognoseparameter. Ein Tumorstadium T4 konnte in unserem Kollektiv keine statistische Signifikanz erreichen, vermutlich aufgrund der sehr kleinen Anzahl an Patienten (n=3), die einer Nierenteilresektion in diesem Tumorstadium unterzogen wurden. Multifokalität wurde durch die anderen Prognoseparameter übertroffen. In einer multivariaten

Subgruppenanalyse bei Patienten ohne Metastasen (M0) zum Zeitpunkt der imperativen Nierenteilresektion (n=168) konnte ein bilaterales Vorkommen von Nierenzellkarzinomen als zusätzlicher negativer Prognoseparameter beobachtet werden. Das Vorhandensein von bilateralen Nierenzellkarzinomen erhöhte in unserem Patientenkollektiv das Risiko tumorabhängig zu versterben um den Faktor 1,82. Während ein Tumorgrading G3 in der Gesamtgruppenanalyse keine statistisch signifikante Rolle spielte, erreichte es in der Subgruppenanalyse bei nicht metastasierten Patienten statistische Signifikanz als ungünstiger Prognoseparameter, wobei das Risiko am Tumor zu versterben hierbei um den Faktor 2,94 beeinflusst wird. Bezüglich der zeitlichen Präsenz des Auftretens von bilateralen Nierenzellkarzinomen konnte in unserer Analyse kein statistischer Unterschied identifiziert werden.

Insgesamt konnten wir in unserer Arbeit insgesamt vier ungünstige Prognoseparameter für das karzinomspezifische Überleben bei Patienten nach imperativer Nierenzellkarzinom-Resektion identifizieren: Das Vorhandensein von Metastasen zum Operationszeitpunkt, positive chirurgische Absetzungsränder, Fuhrman-Grading G3 und das bilaterale Vorkommen von Nierenzellkarzinomen. Während die ersten beiden Prognosefaktoren für die gesamte Patientengruppe relevant waren, so spielte ein Tumor-Grading G3 und bilaterales Vorkommen von Nierenzellkarzinomen nur bei nicht metastasierenden Patienten eine signifikante Rolle. Ein positiver chirurgischer Absetzungsrand ist jedoch der einzige veränderbare und vom jeweiligen Operateur abhängige Risikoparameter. Gerade da es der zweitstärkste ungünstige Prognoseparameter ist, sollte der Operateur alles Mögliche versuchen, einen positiven Absetzungsrand zu vermeiden. Dies beinhaltet beispielsweise die lokale Ausdehnung der Nierentumorresektion und nicht zuletzt als Ultima Ratio die Durchführung der radikalen Tumornephrektomie. Obwohl die Wertigkeit und der Nutzen der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung in der Literatur umstritten ist, könnte dieses Verfahren in Bezug auf negative chirurgische Absetzungsränder, insbesondere bei Hochrisiko-Patienten im Rahmen von imperativen Nierenteilresektionen, einen positiven Effekt haben.