

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie  
(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. K.-J. Klebingat)  
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema:

**20 Jahre organerhaltende Operation  
des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms:  
Langzeitergebnisse unter Berücksichtigung  
von elektiver und imperativer Operationsindikation**

Inaugural - Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

Der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

2009



vorgelegt von Stefan Tomschin  
geboren am 20.09.1979 in Pasewalk

Dekan: **Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer**

1. Gutachter: **Prof. Dr. med. K.-J. Klebingat (Greifswald)**

2. Gutachter: **Prof. Dr. med. H. Wunderlich (Jena)**

(3. Gutachter:)

Ort, Raum: Klinik und Poliklinik für Urologie, Universität Greifswald, Seminarraum

Tag der Disputation: 19. November 2009

## Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis.....	4
	Tabellenverzeichnis .....	5
	Abbildungsverzeichnis.....	6
1	Zusammenfassung.....	7
2	Einleitung.....	8
3	Das nicht metastasierte Nierenzellkarzinom .....	9
3.1	Ätiologie .....	9
3.2	Epidemiologie .....	10
3.3	Diagnostik.....	12
3.4	Pathologie .....	15
3.5	Genetik.....	17
3.6	Staging und Grading .....	18
3.7	Therapie .....	22
3.7.1	Operative Therapie.....	22
4	Problemstellung und Ziel der Studie .....	31
4.1	Fragestellungen .....	31
5	Material und Methode.....	33
5.1	Datenerfassung.....	33
5.2	Statistische Analyse .....	34
6	Ergebnisse .....	36
6.1	Deskriptive Statistik.....	36
6.1.1	Patientenbezogene Daten.....	36

6.1.2	Operationsbezogene Daten .....	38
6.1.3	Tumorbezogene Daten .....	40
6.1.4	Prä- und postoperative Nierenfunktion .....	43
6.2	Nachbeobachtung .....	45
6.2.1	Tumorrezidive .....	45
6.2.2	Überlebensraten .....	48
6.2.3	Vergleich des T1 Stadiums des Nierenzellkarzinoms nach der TNM- Klassifikation von 1987 und 1997 .....	55
6.2.4	Nierenfunktion .....	56
7	Diskussion .....	62
7.1	Deskriptive Statistik .....	62
7.2	Nachbeobachtung .....	65
7.3	Nierenteilresektion vs. Tumornephrektomie beim nicht metastasierten Nierenzellkarzinom .....	71
7.4	Kritik an der Studie .....	78
7.5	Schlussfolgerung .....	79
8	Thesen zur öffentlichen Verteidigung .....	80
9	Literaturverzeichnis .....	81
10	Anhang .....	91
10.1	Fragebogen zur Erhebung der Nachbeobachtungsdaten .....	91
11	Eidesstattliche Erklärung .....	93
12	Lebenslauf .....	94

## Abkürzungsverzeichnis

∅	durchschnittlich
<b>5-JÜR</b>	5-Jahres-Überlebensrate
<b>10-JÜR</b>	10-Jahres-Überlebensrate
<b>BSG</b>	Blutsenkungsgeschwindigkeit
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>G1 – 3</b>	Malignitätsgrade 1 – 3
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>J.</b>	Jahr(e)
<b>Krea</b>	Kreatinin im Serum
<b>MDRD</b>	<i>The Modification of Diet in Renal Disease Study</i>
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>n</b>	Anzahl
<b>n. a.</b>	nicht angegeben
<b>NZK</b>	Nierenzellkarzinom
<b>NSS</b>	<i>Nephron Sparing Surgery</i> (Nierenerhaltende Chirurgie)
<b>präop</b>	präoperativ
<b>postop</b>	postoperativ
<b>RCC</b>	<i>Renal Cell Carcinoma</i> (Nierenzellkarzinom)
<b>TNM</b>	Tumorklassifizierung nach dem TNM-System: T – Tumorausdehnung N – befallende Lymphknoten M – Metastasen
<b>UICC</b>	<i>Union Internationale Contre Le Cancer</i>
<b>VHL</b>	Von-Hippel-Lindau-Erkrankung
<b>vgl.</b>	vergleiche
<b>vs.</b>	versus (gegen)
<b>WHO</b>	<i>World Health Organisation</i> (Weltgesundheitsorganisation)

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikation von zystischen Läsionen in der Computertomographie .....	15
Tabelle 2	Inzidenz epithelialer Nierentumoren.....	17
Tabelle 3	Staging des Nierenzellkarzinoms nach dem TNM-System .....	19
Tabelle 4	Gegenüberstellung der Robson Klassifikation und TNM-System.....	21
Tabelle 5	Grading des Nierenzellkarzinoms.....	21
Tabelle 6	Follow-up-Daten nach Nierenteilresektion.....	28
Tabelle 7	Vergleich der 5-Jahres-Überlebensrate von Nierenteilresektion und Tumornephrektomie.....	29
Tabelle 8	Präoperative Nierenfunktion.....	37
Tabelle 9	Ursachen für eine imperative Indikation zur nierenerhaltenden Tumoroperation.....	39
Tabelle 10	Operationstechnik .....	39
Tabelle 11	Tumortyp.....	40
Tabelle 12	Aufteilung der histologischen Typen des Nierenzellkarzinoms .....	41
Tabelle 13	T-Stadium .....	41
Tabelle 14	Grading .....	42
Tabelle 15	Lokalisation des Tumors.....	43
Tabelle 16	Beziehung des Tumors zum Nierenhilus .....	43
Tabelle 17	Retentionsparameter vor und nach Nierenteilresektion.....	44
Tabelle 18	Tumorrezidive nach Nierenteilresektion bezogen auf die Tumortypen .....	45
Tabelle 19	Patienten mit einem Lokalrezidiv nach elektiver Operation.....	46
Tabelle 20	Patienten mit einem Lokalrezidiv nach imperativer Operation .....	47
Tabelle 21	Übersicht der allgemeinen und tumorspezifischen Überlebensraten [%] unter bestimmter Selektion .....	49
Tabelle 22	Serumkreatinin postoperativ für das gesamte Patientenkollektiv .....	57
Tabelle 23	Harnstoff-N postoperativ für das gesamte Patientenkollektiv .....	58
Tabelle 24	Serumkreatinin postoperativ für die elektive Gruppe.....	59
Tabelle 25	Harnstoff-N postoperativ für die elektive Gruppe .....	60
Tabelle 26	Retentionsparameter postoperativ für die imperative Gruppe .....	61
Tabelle 27	Vergleich der Überlebensraten der eigenen Studie mit der Studienlage .....	66

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Malignitätsverdächtige Raumforderung der Niere in der Sonographie .....	12
Abbildung 2	Computertomogramm mit Nachweis einer malignitätsverdächtigen Raumforderung der linken Niere .....	14
Abbildung 3	Alter bei Diagnosestellung.....	37
Abbildung 4	Anzahl der Nierenteilresektionen vs. Nephrektomie 1983 – 2003 in der Klinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald .....	38
Abbildung 5	Allgemeines Überleben und tumorspezifisches Überleben .....	48
Abbildung 6	Tumorspezifische Überlebensrate für T1 und T2 Tumoren .....	50
Abbildung 7	Tumorspezifisches Überleben für T1a und T1b Tumoren.....	51
Abbildung 8	Tumorspezifisches Überleben für T1 Tumoren vs. T2 und T3 Tumoren.....	52
Abbildung 9	Tumorspezifisches Überleben für G1 und G2 Tumoren .....	53
Abbildung 10	Tumorspezifisches Überleben für elektive und imperative Indikation .....	54
Abbildung 11	Tumorspezifisches Überleben für die histologischen Tumortypen ....	55
Abbildung 12	Serumkreatinin im Verlauf für das gesamte Patientenkollektiv .....	57
Abbildung 13	Harnstoff-N im Verlauf für das gesamte Patientenkollektiv .....	58
Abbildung 14	Serumkreatinin im Verlauf für die elektive Gruppe .....	59
Abbildung 15	Harnstoff-N im Verlauf für die elektive Gruppe .....	60

## 1 Zusammenfassung

**Fragestellung:** Die organerhaltende Nierentumor Chirurgie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms wird der radikalen Tumornephrektomie insbesondere bei elektiver Indikation, d. h. bei intakter kontralateraler Niere, kontrovers gegenüber gestellt. Diese retrospektiv angefertigte Langzeitstudie soll die Effektivität und Sicherheit der Nierenteilresektion anhand von tumorspezifischem Überleben und Lokalrezidivrate sowie die postoperative Entwicklung der Nierenfunktion unter Berücksichtigung einer elektiven oder imperativen Operationsindikation untersuchen. Gleichzeitig dienen die Ergebnisse der Qualitätskontrolle für die Klinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

**Patienten und Methode:** Von 134 Patienten, die zwischen 1983 und 2003 organerhaltend wegen eines Nierenzellkarzinoms operiert worden sind (101 elektiv, 33 imperativ bei Einzelniere, bilateralen Tumoren oder Niereninsuffizienz) werden 115 Patienten nachbeobachtet (mittlere Nachbeobachtungszeit 69 Monate). Neben tumor- und patientenbezogenen Daten werden das postoperative Überleben, Tumorrezidive und die Gesamtnierenfunktion erfasst.

**Ergebnisse:** Die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für die elektive Indikation 94,3% und für die imperative Indikation 86,3%. Bei 5,6% der Patienten der elektiven Gruppe wird ein Lokalrezidiv diagnostiziert, während 20% der imperativen Gruppe von einem solchen betroffen sind. Für das papilläre Nierenzellkarzinom ergibt sich keine signifikante Häufung von Lokalrezidiven oder eine schlechtere Prognose. Die präoperative Nierenfunktion unterscheidet sich selektionsbedingt bei beiden Indikationen. In der elektiven Gruppe ist zwar 5 Jahre postoperativ ein signifikanter Anstieg des Serumkreatinins zu verzeichnen, jedoch bleiben die Werte innerhalb des Normbereiches. Die Nierenfunktion der imperativen Gruppe ist bereits präoperativ vermindert und zeigt im Verlauf keine signifikante Verschlechterung.

**Schlussfolgerung:** Das Langzeitüberleben nach organerhaltender Nierentumor Chirurgie entspricht dem nach radikaler Tumornephrektomie. Zum Schutz des Nierenparenchyms und somit zum Erhalt von Lebensqualität für den Patienten muss die Nierenteilresektion bei resezierbarem Tumor als Standardtherapie angesehen werden.



## 2 Einleitung

*„Die zufällig sonographisch entdeckte Raumforderung im oberen Nierenpol bot den Verdacht auf eine maligne Läsion und verlangte eine Abklärung...“ (Arztbrief 1999, Klinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald).*

Dieser Satz aus einem Arztbrief zeigt exemplarisch, dass insbesondere durch die schnell verfügbare Ultraschalldiagnostik bei Routineuntersuchungen immer früher Nierentumoren enttarnt und einer weiteren Abklärung sowie operativen Versorgung zugeführt werden. Dies ist im Besonderen von Bedeutung, da etwa 90% aller Nierenparenchymtumoren maligne sind (Störkel, 1999).

Symptome treten häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf. Sonographie und Computertomographie stellen die Standarddiagnostik beim Nierenzellkarzinom dar. Durch diese bildgebenden Verfahren verringert sich der Anteil fortgeschrittener bzw. metastasierter Karzinome zugunsten kleinerer noch auf die Niere beschränkter Malignome. So werden gegenwärtig 70% noch symptomlose Tumoren entdeckt, während es in den siebziger Jahren nur 4 - 23% waren. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für das T1 Stadium 98%, bei Lymphknotenbefall 20% und bei Organmetastasen <10% (Bichler und Wechsel, 1999). Das verdeutlicht, wie wichtig die frühe Diagnosestellung ist.

In der Klinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald werden seit mehr als 20 Jahren Nierentumoren unter bestimmter Indikation organerhaltend operiert, wobei nach präoperativer Diagnostik und intraoperativer Tumordarstellung entschieden wird, ob eine Tumorresektion mit Organerhaltung vorgenommen werden kann. Die guten Verläufe der Nierenteilresektionen bei imperativer Indikation ermutigten die Operateure seit 1985 zunehmend, dieses Verfahren auch bei elektiver Indikation einzusetzen.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist die Beschreibung der Nierentumoren und des Krankheitsverlaufs nach einer Nierenteilresektion beim nicht metastasierten Nierenzellkarzinom. Die Ergebnisse der Untersuchung sollen dabei im Sinne der Qualitätskontrolle verwendet werden.

### **3 Das nicht metastasierte Nierenzellkarzinom**

Im folgenden Abschnitt werden neben Charakterisierung der Tumorerkrankung relevante Aspekte zum aktuellen Forschungsstand für das Thema dieser Arbeit dargestellt. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die geschichtliche Entwicklung der operativen Therapieansätze gelegt.

#### **3.1 Ätiologie**

Die Ätiologie des Nierenzellkarzinoms ist weitestgehend ungeklärt. Möglich ist ein Einfluss von Umweltfaktoren, denn die regionale Verteilung kann starke Abweichungen aufweisen. So liegen z. B. Inzidenzgifel in den skandinavischen Ländern und im Bereich des Rhein-Mündungsgebietes mit seinem Zentrum Rotterdam vor (Jensen et al., 1990). Das Risiko, ein Nierenzellkarzinom zu entwickeln, steigt mit höherem Alter, so liegt der Altersgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Krebs in Deutschland, 2004).

Als Risikofaktoren gelten die chronische Niereninsuffizienz, eine positive Familienanamnese bezüglich Nierentumoren sowie ein chronischer Nikotinabusus (McLaughlin et al., 1995). Raucher haben ein um 40% erhöhtes Risiko zu erkranken. Ein arbeitsmedizinischer Zusammenhang wird 1995 von Mandel et al. bezüglich der Arbeit an Hochöfen sowie in der Eisen- und Stahlindustrie und bei Umgang mit Kadmium, Asbest und Erdölprodukten beschrieben (Mandel et al., 1995).

Ein gehäuftes familiäres Auftreten ist selten (Pittman und Selby, 1994; Störkel, 1999). Die hereditäre Form der Von-Hippel-Lindau-Erkrankung, eine autosomal dominante Erbkrankheit, in deren Verlauf u. a. polyzystische Nierendegenerationen beobachtet werden, geht häufig mit uni- oder bilateralen klarzelligen Nierenkarzinomen, durchschnittlich im 39. Lebensjahr diagnostiziert, sowie Phäochromozytomen einher (Lamiell et al., 1989). Ein Zusammenhang besteht auch bei sporadischen Formen polyzystischer Degenerationen mit terminaler Niereninsuffizienz.

Des Weiteren wird für übergewichtige Frauen von Mellemaard et al. ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko für ein Nierenzellkarzinom beschrieben (Mellemaard et al., 1995). Lindblad et al. beobachten ein um 80% erhöhtes Risiko für Multipara mit mehr als sechs Geburten verglichen mit Frauen mit einem Kind. Auch ist das Erkrankungsrisiko für hyster- und adnexektomierte Frauen erhöht. Eine Risikoreduktion wird für den Menarcheintritt nach dem 15. Lebensjahr, bei Erstgeburt nach dem 30. Lebensjahr sowie bei Einnahme oraler Kontrazeptiva von Nichtraucherinnen beschrieben. Das Menopausenalter korreliert diesen Untersuchungen zufolge nicht mit dem Auftreten eines Nierenzellkarzinoms (Lindblad et al., 1995).

Auch der Amphetaminabusus steigert laut McCredie das Erkrankungsrisiko, was für Acetylsalicylsäure, Paracetamol oder Phenazetin in der gleichen Studie nicht nachgewiesen werden kann (McCredie et al., 1995). Die Einnahme von Diuretika wird ebenfalls als Risikofaktor diskutiert (McLaughlin et al., 1995).

### **3.2 Epidemiologie**

Aus dem Krebsregister Deutschlands ist zu entnehmen, dass sich bei Männern eine maligne Erkrankung der Nieren mit 4,7% bezogen auf die Gesamtzahl der Malignome auf dem 6. und bei Frauen mit 3,2% auf dem 10. Platz befindet. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an Nierenkrebs wird in Deutschland bei Frauen auf etwa 6.500 und bei Männern auf etwa 10.750 geschätzt. Hierbei wurden Karzinome des Nierenbeckens, der Harnleiter und der Harnröhre miterfasst und machten einen Anteil von ca. 10% aus. Bei bösartigen Neubildungen der Niere im Erwachsenenalter handelt es sich zu 85% um Nierenzellkarzinome, während Nephroblastome (Wilms-Tumore), Sarkome oder Lymphome der Niere im Erwachsenenalter selten sind (Krebs in Deutschland, 2008).

Nierenkarzinome sind für 3% aller Krebstodesfälle verantwortlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei ca. 65, für Frauen über 68 Jahren (Krebs in Deutschland, 2004).

Im Jahr 2005 werden dem Klinischen Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern von den 4 Tumorzentren Greifswald, Neubrandenburg, Rostock und Schwerin 342 Fälle eines

Nierenzellkarzinoms gemeldet, wovon 338 in die weitere Betrachtung des Registers eingehen. Betroffen sind in dieser Untersuchung 214 Männer (62,6%) und 124 Frauen (36,3%), was etwa der deutschlandweiten Geschlechterverteilung für diesen Tumor von 2:1 entspricht. Bei 69,9% der Tumorpatienten wird 2005 eine Tumornephrektomie durchgeführt, während 20,7% nierenerhaltend operiert werden. Insgesamt wird eine operative Therapie in 90,6% der Fälle initiiert. Hingegen werden 8,6% der Patienten nicht operiert (Klinisches Krebsregister in Mecklenburg-Vorpommern, 2007).

Im EU-Vergleich liegen die Inzidenzraten für das Nierenzellkarzinom in Deutschland mit denen in Finnland, Dänemark und Österreich an der Spitze (Krebs in Deutschland, 2004). In den 90er Jahren wird ein Anstieg der Inzidenzrate beobachtet, wobei durch Autopsieergebnisse belegt wird, dass dies nicht an den zunehmend zufällig entdeckten Tumoren liegt, sondern es sich um eine reale Zunahme handelt (Wunderlich et al., 1998).

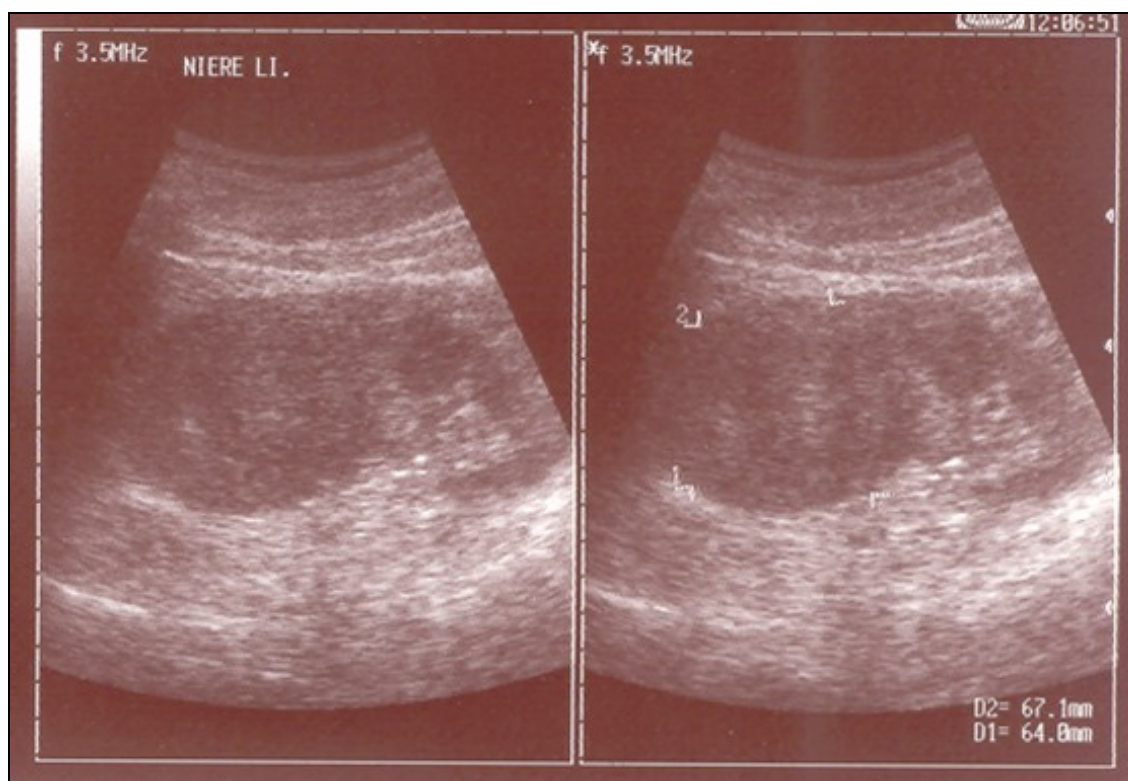
Der „Atlas der Krebsinzidenz in der DDR 1961-1989“ gibt für das Gebiet der ehemaligen DDR im Jahr 1989 1345 neu an Nierenkrebs erkrankte Männer und 999 Frauen an. In diesem Bericht wird das Maximum der altersspezifischen Inzidenz noch zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr angegeben und die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt Mitte der 80er Jahre bei nur 33%. Die Inzidenz ist von Anfang der 70er bis Ende der 80er Jahre deutlich angestiegen (Atlas der Krebsinzidenz in der DDR 1961-1989, 1994).

Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate für Nierenkrebs liegt für Männer bei ca. 66%, für Frauen bei ca. 67%, wobei in den Tumorstadien T1 und T2 eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80% bis 90%, bei bereits eingetretener Metastasierung aber kleiner als 10%, zu nennen ist (Krebs in Deutschland, 2008). Vor ca. 10 Jahren waren die 5-Jahres-Überlebensraten im Saarland insgesamt noch deutlich niedriger (56% bei Frauen und 49% bei Männern), so dass davon auszugehen ist, dass der Erkennungszeitpunkt für maligne Läsionen der Niere sich zunehmend in heilbare Frühstadien verlagert (Krebs in Deutschland, 2004).

### 3.3 Diagnostik

Unklare Raumforderungen der Niere werden zunehmend in der abdomen-sonographischen Untersuchung entdeckt (vgl. Abbildung 1), noch bevor Symptome beschrieben werden. Hierbei kann bereits mit hoher Sicherheit eine solide von einer zystischen Struktur unterschieden werden (Pollack et al., 1982; Baltarowich und Kurtz, 1987). Kleinere Tumoren können jedoch übersehen werden. So beträgt in den 80er Jahren die Sensitivität des Ultraschalls für Läsionen bis 3 cm Größe 79% (Amendola et al., 1988) und 95% ab 3 cm (Lackner et al., 1984). Jüngere Ergebnisse zeigen eine fortlaufende Verbesserung der Methode, so dass die Sensitivität für Raumforderungen ab 2,5 cm Größe 100%, für 2,0 cm bis 2,5 cm 79% und für 1,5 cm bis 2,0 cm 58% erreicht (Jamis-Dow et al., 1996).

Abbildung 1 Malignitätsverdächtige Raumforderung der Niere in der Sonographie



Sonographiebild der linken Niere. Der malignitätsverdächtige Nierentumor misst ca. 67 mm im Durchmesser. Aus der Klinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

Die Feinnadelpunktion wird wegen möglicher Komplikationen, einer Tumorzellaussaat und nicht zuletzt wegen einer hohen Rate an falsch-negativen Befunden nur bei

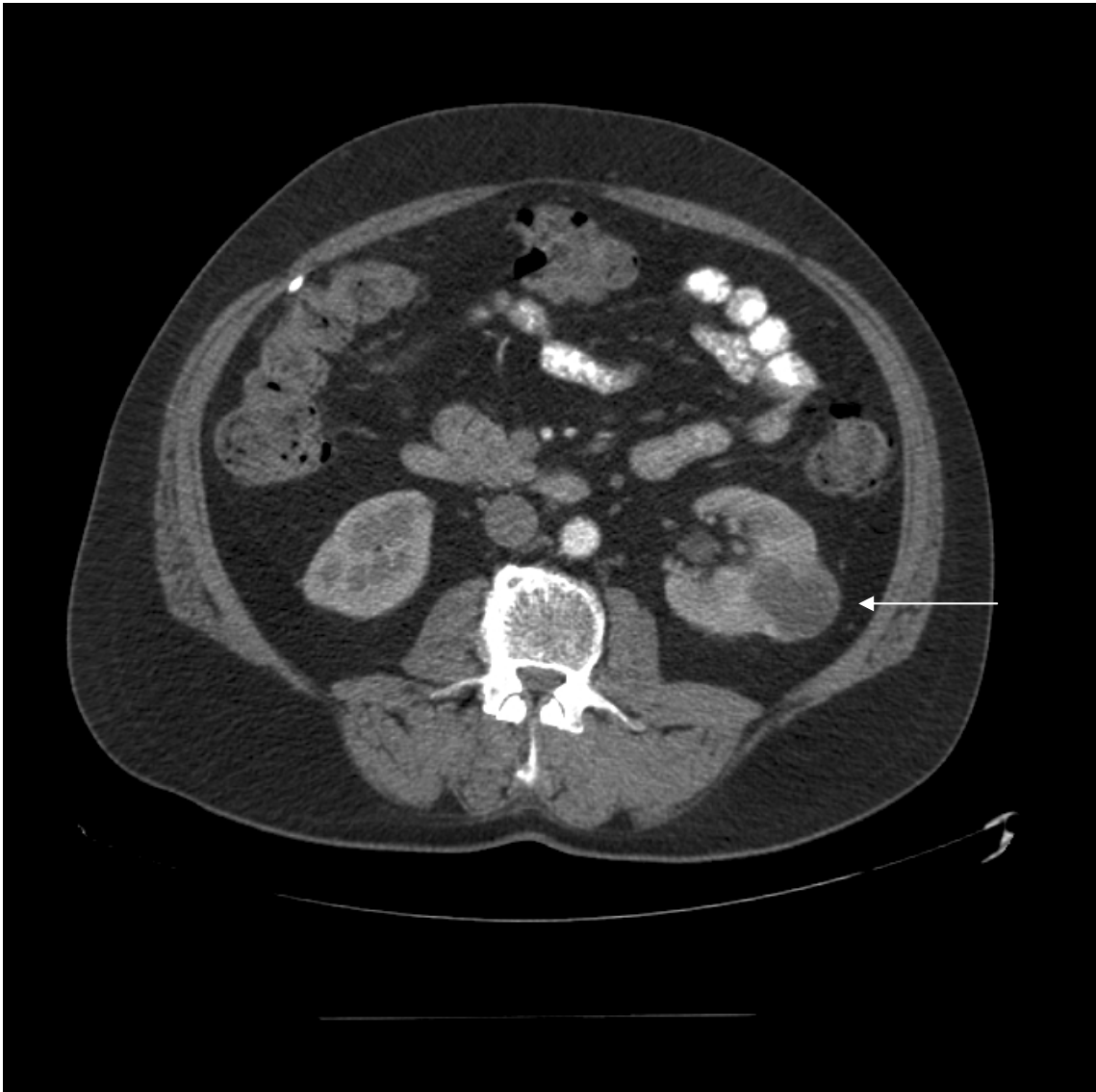
bestimmten Fragestellungen angewandt (Schatz und Lieber, 2003). So ist dieser diagnostische Schritt bei differentialdiagnostischem Verdacht auf einen Nierenabszess oder eine infizierte Nierenzyste sinnvoll (Herts und Remer, 2000). Wunderlich et al. empfehlen die Feinnadelpunktion als effektive und sichere Methode zur histopathologischen Evaluation einer renalen Raumforderung und zum Ausschluss eines Rezidives nach einer Nierenteilresektion (Wunderlich et al., 2005).

Das Ausscheidungsurogramm hat an Bedeutung verloren, da es den Tumor nur indirekt abbildet und ein Staging nicht ermöglicht.

Nur in 10% der Fälle erfolgt die Diagnose aufgrund der klassischen Symptomtrias, die aus Flankenschmerzen, Hämaturie und palpablem Tumor besteht. Diese Tumoren überschreiten die Gerota-Faszie. Bei ca. 60% der Patienten sind eine Mikro- oder Makrohämaturie zumindest vorübergehend nachweisbar (Tosaka et al., 1990; Mickisch, 1994).

Bei Tumorverdacht schließt sich eine CT oder MRT des Abdomens an, wobei die Methoden als diagnostisch gleichwertig zu betrachten sind (Mickisch et al., 2001). Bei der CT ist die Kontrastmittelanreicherung einer knotigen oder soliden Raumforderung entscheidend (vgl. Abbildung 2). Bosniak et al. haben 1997 eine Klassifizierung für zystische Nierenläsionen veröffentlicht, wobei diese nach Malignomkriterien in der Bildgebung in vier Kategorien eingeteilt werden (Bosniak, 1997) (vgl. Tabelle 1). Neben der Dokumentation der Raumforderung kann das T-Stadium des Primärtumors, Vergrößerung von regionären Lymphknoten sowie eine Filialisierung beurteilt werden. Die MRT bietet sich in Fällen mit lokal fortgeschrittenem Tumor mit möglicher Beteiligung der Hohlvene, bei Niereninsuffizienz oder bei Kontrastmittelallergie an (Choyke, 1997).

*Abbildung 2 Computertomogramm mit Nachweis einer malignitätsverdächtigen Raumforderung der linken Niere*



→ hochgradig malignitätsverdächtige Raumforderung der linken Niere, aus der Klinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

*Tabelle 1 Klassifikation von zystischen Läsionen in der Computertomographie*

Klassifikation	Kriterien	Konsequenz
Kategorie 1	unkomplizierte Zyste	wenn asymptomatisch keine Behandlung nötig
Kategorie 2	minimal komplizierte Zyste mit schmalen Septen, schmaler Wandverkalkung, Hyperdensität oder infizierte Zyste	Malignitätsrisiko 0 – 5% Bildgebende Verlaufskontrollen
Kategorie 3	komplizierte Zyste mit unscharfem Rand, irregulärer Wandverkalkung und Septierung	Malignitätsrisiko 50% ggf. Feinnadelpunktion <sup>1</sup> Chirurgische Exzision
Kategorie 4	komplizierte Zyste mit o. g. Kriterien und meist solidem Anteil	fast ausnahmslos zystisches Nierenzellkarzinom chirurgische Exzision

(Bosniak, 1997; Israel und Bosniak, 2003; <sup>1</sup>Harada et al., 2002)

Bei bestätigtem Nierenzellkarzinom ist zum Ausschluss pulmonaler Filiae eine Thorax-CT erforderlich. Eine Skelettszintigraphie sollte nur bei spezifischen Beschwerden, die bei ca. 90% der Patienten mit einer Knochenmetastasierung bestehen, durchgeführt werden (Blacher et al., 1985).

Zur präoperativen Planung bezüglich der Gefäßversorgung der tumortragenden Niere, insbesondere bei vorgesehener Organerhaltung, wird die digitale Subtraktionsangiographie angewendet. Bei vorgeschädigter kontralateraler Niere wird die Nierenfunktionsszintigraphie genutzt, um über eine imperative Indikation zur Nierenteilresektion zu entscheiden.

### 3.4 Pathologie

Grawitz widerlegt 1883, dass es sich bei „...Geschwülsten...“ der Niere um „...sogenannte Lipome...“ handelt, während echte Lipome sehr selten sind (Grawitz, 1883, S. 39). Er schreibt diesen Tumoren, die auch mehrfach in einer Niere und auch kontralateral vorhanden sein können, maligne Eigenschaften zu, schließt aber einen Zusammenhang der entarteten Zellen mit den Tubuli der Niere aus. Hingegen führt seine Argumentation zu der Annahme, dass die Tumoren „...fortgewucherte Stücke von



abgesprengtem Nebennierengewebe...“ sind (S. 62). Heute weiß man, dass die Epithelzellen des proximalen Tubulus den häufigsten Ursprung des Nierenzellkarzinoms bilden (Fischer, 1999; Pittman und Selby, 1994). Drei Hauptgruppen werden histomorphologisch unterschieden (Störkel, 1999).

### **Klarzelliger Grundzelltyp**

Mit ca. 75% am häufigsten ist das klarzellige Nierenzellkarzinom zu beobachten, welches bereits makroskopisch als vielknotiger Tumor mit häufig gelber Schnittfläche, zu erklären durch den hohen Fettgehalt, imponiert. Blutungen sowie zystisches und nekrotisches Material bilden ein „buntes Schnittbild“.

### **Papillärer Grundzelltyp**

Das Nierenzellkarzinom des papillären oder chromophilen Grundzelltyps (12%) ist durch ein multifokales Auftreten gekennzeichnet und hat daher eine schlechtere Prognose (Bottaro und Linehan, 2005). Die kleineren, kaum sichtbaren Tumoren erscheinen weiß bis beige, während größere bräunlich und z. T. schimmernd im Schnittbild anmuten.

### **Chromophober Grundzelltyp**

Die chromophoben Typen (5%), die aus dem Schaltzelltyp B des kortikalen und medullären Sammelrohres entspringen, sind makroskopisch ein- oder mehrknotig und bieten eine orangefarbene Schnittfläche.

Ein geringer Anteil der Tumoren ist soweit entdifferenziert, dass eine Zuordnung nicht möglich ist.

Häufig übersteigt das Malignom makroskopisch und im Tastbefund das Niveau des Nierenparenchyms. Die Ausbildung einer Pseudokapsel ist möglich, was bereits von Grawitz beschrieben wird (Grawitz, 1883).

In Tabelle 2 sind die einzelnen Tumortypen, deren Ursprung und ihre Häufigkeit zusammengefasst.

Tabelle 2 Inzidenz epithelialer Nierentumoren

Grundzelltyp	Ursprungsort	Anteil [%]
Klarzelliges Nierenzellkarzinom (NZK)	Proximaler Tubulus	73
Papilläres, chromophiles NZK	Proximaler Tubulus	12
Chromophobes NZK	Schaltzelltyp B des kortikalen und medullären Sammelrohres	5
Onkozytäres Adenom	Schalttyp A des kortikalen Sammelrohres sowie des Verbindungsstücks zum medullären Sammelrohr	5
Sammelgang-Karzinom (Duct-Bellini-Karzinom)	Prinzipalzellen des medullären Sammelrohres	< 1
Urothelkarzinom (intrarenal)		< 1
Neuroendokrine Tumoren		< 1
Metanephrogenes (embryonales) Adenom		< 1
Spindelzelliges-pleomorphes NZK		< 1
Unklassifiziertes NZK		3 – 5

(Störkel, 1999)

### 3.5 Genetik

Veränderungen von Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen, wie das Von-Hippel-Lindau-Gen, beeinflussen entscheidend die Tumorgenese (Gnarra et al., 1994). Es wird zwischen sporadischem und erblich bedingtem Auftreten unterschieden. Der Verdacht auf eine hereditäre Erkrankung liegt nahe bei multifokalen und bilateralen Tumoren (Greschner et al., 1997) sowie bei entsprechender Familienanamnese (Pavlovich et al.,

2003). Im Folgenden sollen einzelne genetische Merkmale der häufigen malignen Tumoren genannt werden.

Klarzellige Nierenzellkarzinome sind durch einen Allelverlust des Chromosoms 3p gekennzeichnet (Kovacs, 1999), auf dem sich auch der für die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung verantwortliche Genlokus befindet. Die mit Nierenzysten einhergehende Erkrankung ist bei Auftreten von Malignomen stets mit dem konventionellen Nierenzellkarzinom vergesellschaftet.

Etwa ein Zehntel der Nierentumoren betreffen das papilläre Nierenzellkarzinom, wobei dieser Tumortyp bei Männern 8 - 10 mal häufiger auftritt als bei Frauen. Hier wird neben mehreren veränderten Chromosomen ein Zusammenhang mit Allelduplikationen (Chromosom 7 und 17) gesehen (Störkel, 1999; Pavlovich et al., 2003).

Für das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom zeigt sich in Untersuchungen sowohl von Zbar et al. als auch von Linehan et al. ein autosomal dominantes Vererbungsmuster (Zbar et al., 1995; Linehan et al., 2003). Diese Nierenzellkarzinome treten häufig als multifokale und bilaterale Tumoren auf. Die Analysen in betroffenen Familien zeigen, dass das verantwortliche Gen auf dem Chromosom 7 in der Region 7q31-q34 lokalisiert ist und hier Mutationen im MET Proto-Onkogen vorliegen. Die meisten Mutationen bei dieser hereditären Form werden in der Tyrosinkinase-Domäne gefunden und führen zur Aktivierung des Proto-Onkogens und so zur Entstehung von papillären Nierenzellkarzinomen. (Schmidt et al., 1997; Pavlovich et al., 2003).

Bei chromophoben Tumortypen sind Monosomien bestimmter Chromosomen und Deletionen innerhalb der mitochondrialen DNS typisch (Kovacs, 1999).

### **3.6 Staging und Grading**

Das Staging des Nierenzellkarzinoms erfolgt wie für andere maligne Tumoren nach dem TNM-System, wobei die T-Kategorie die Tumorgröße und Infiltration von Nachbarstrukturen, die N-Kategorie befallene Lymphknoten und die M-Kategorie das Vorhandensein von Fernmetastasen verschlüsselt. Während die 4. Auflage der TNM-Klassifikation von 1987 Tumoren nur bis 2,5 cm als T1 wertete (Hermanek et al.,

1989), werden seit 1997 Tumoren bis 7 cm in diese Kategorie eingestuft (Wittekind und Wagner, 1997). Hafez et al. empfehlen 1999 aufgrund ihrer Follow-up-Daten nach Nierenteilresektion eine Unterteilung der T1 Kategorie in T1a ( $\leq 4,0$  cm) und T1b ( $> 4,0$  bis  $7,0$  cm) (Hafez et al., 1999). In der 6. Auflage der TNM-Klassifikation wird diese Unterteilung berücksichtigt (Sobin et al., 2002) und erfährt eine Validierung in einer großen retrospektiven Studie 2003 (Frank et al., 2003). Auch Roos et al. teilen das Patientenkollektiv entsprechend der Tumorgröße für ihre Betrachtung der elektiven organerhaltenden Nierentumorchirurgie auf (Roos et al., 2008). Tabelle 3 zeigt eine Gegenüberstellung der 4. und 6. Auflage der UICC TNM-Klassifikation.

*Tabelle 3 Staging des Nierenzellkarzinoms nach dem TNM-System*

*T – Primärtumor*

Stadium	TNM-Klassifikation der UICC 1987, 4. Auflage	TNM-Klassifikation der UICC 2002, 6. Auflage
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Tumor	
T1	Tumor $\leq 2,5$ cm im Durchmesser, auf die Niere begrenzt	Tumor $\leq 7$ cm im Durchmesser, auf die Niere begrenzt T1a Tumorgröße $\leq 4$ cm T1b Tumorgröße $> 4$ cm, $\leq 7$ cm
T2	Tumor $> 2,5$ cm im Durchmesser, auf die Niere begrenzt	Tumor $> 7$ cm im Durchmesser, auf die Niere begrenzt
T3a	Tumor infiltriert perirenale Fettkapsel und/oder Nebenniere, allerdings nicht über die Gerota-Faszie hinaus	
T3b	Infiltration der V. renalis oder der V. cava	Infiltration der V. renalis oder der V. cava unterhalb des Zwerchfells
T3c		Infiltration der V. cava oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumorausdehnung über die Gerota-Faszie hinaus	

*N – Regionäre Lymphknoten*

Stadium	TNM-Klassifikation der UICC 1987, 4. Auflage	TNM-Klassifikation der UICC 2002, 6. Auflage
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Solitäre regionäre Lymphknotenmetastasen $\leq 2$ cm im Durchmesser	Solitäre regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Solitäre regionäre Lymphknotenmetastasen $> 2$ cm bis 5 cm im Durchmesser oder multiple Lymphknotenmetastasen	Multiple Lymphknotenmetastasen
N3	Solitäre regionäre Lymphknotenmetastasen $> 5$ cm im Durchmesser oder multiple Lymphknotenmetastasen	Nicht verwendet

*M – Fernmetastasen*

Stadium	TNM-Klassifikation der UICC 1987, 4. Auflage	TNM-Klassifikation der UICC 2002, 6. Auflage
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	

(Hermanek et al., 1989; Sobin et al., 2002)

Eine weitere Einteilung des Nierenzellkarzinoms nimmt die Robson-Klassifikation (Robson et al., 1969) vor, welche vorwiegend im angloamerikanischen Sprachraum genutzt wird. Eine Gegenüberstellung mit dem TNM-System bietet Tabelle 4.

Tabelle 4 Gegenüberstellung der Robson Klassifikation und TNM-System

Robson Klassifikation		TNM – Klassifikation		
Stadium I	auf die Niere beschränkter Tumor, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen	T1-T2	N0	M0
Stadium II	Infiltration des perirenal Fettgewebes mit intakter Gerota-Faszie, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen	T3a	N0	M0
Stadium IIIa	Tumorinfiltration der Venen	T3b-c	N0	M0
Stadium IIIb	Lymphknotenmetastasen	T1-T2	N1-N2	M0
Stadium IIIc	Tumorinfiltration der Venen und Lymphknotenmetastasen	T3b-c	N1-N2	M0
Stadium IVa	Tumorinfiltration von Nachbarorganen	T4	N0-N2	M0
Stadium IVb	Fernmetastasen	T1-T4	N0-N2	M1

Das zytologische Grading nach WHO-Klassifikation von 1997 wird in Tabelle 5 zusammengefasst (Mostofi et al., 1998). Die Zahl der infiltrierend wachsenden Tumoren korreliert mit einem höheren Grading (Hermanek et al., 1989; Delahunt et al., 1993).

Tabelle 5 Grading des Nierenzellkarzinoms

Grading	Beschreibung
GX	Präparat nicht beurteilbar
G0	keine Kernveränderungen
G1	Zellkerne sind weitestgehend unauffällig, fein verteiltes Chromatin, kaum Mitosenachweis
G2	größere Zellkerne mit variabler Gestalt, verklumptes Chromatin, gelegentlicher Mitosenachweis
G3	vergrößerte polymorphe Zellkerne (Riesenkern), grobscholliges Chromatin, vergrößerte Nukleolen, viele und atypische Mitosen

(Mostofi et al., 1998)

### 3.7 Therapie

Derzeit ist weder eine Radio- noch eine Chemotherapie als Standardbehandlung eines nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms anzusehen. Der einzig kurative Ansatz betrifft die operativen Verfahren.

#### 3.7.1 Operative Therapie

Ziel der operativen Therapie ist die Entfernung des Primärtumors. Kontrovers wird hierbei die radikale Tumornephrektomie der Teilresektion gegenüber gestellt.

#### **Radikale Tumornephrektomie**

Die Literatur (Mickisch et al., 2001; Pomer, 1998) gibt nach wie vor die von Robson geprägte (Robson et al., 1969) und erstmalig von Chute propagierte radikale Nephrektomie bei gesunder kontralateraler Niere als Standard an (Chute et al., 1949). Die Grundlagen der radikalen Tumornephrektomie gehen zurück auf die von Foley 1952 aufgestellten Prinzipien, wobei die tumortragende Niere sowie Fettkapsel, Gerota-Faszie, regionäre Lymphknoten und ipsilaterale Nebenniere entfernt werden (Foley et al., 1952). Es wird beobachtet, dass bei ca. 20% aller Patienten der Tumor das perirenale Fettgewebe infiltriert. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach radikaler Tumornephrektomie bei lokal begrenzten Tumoren (T1-T3, N0, M0, UICC 1997) liegt je nach Studie zwischen 50 und 98% (Stahler und Brkovic, 1999). Insbesondere die Notwendigkeit der Adrenalektomie, außer bei großen Oberpoltumoren, ist umstritten, da eine Metastasierung unter 4% liegt (Kardar et al., 1998; Paul et al., 2001). Auch der Benefit einer Lymphadenektomie ist fraglich, da keine Korrelation in der zeitlichen und örtlichen Abfolge einer lymphogenen oder hämatogenen Metastasierung nachweisbar ist. Herrlinger et al. finden bei 10 – 17,5% der Patienten Lymphknotenmetastasen, wobei ein Teil der Patienten bereits Fernmetastasen hat (Herrlinger et al., 1991). Im Stadium T1 und T2 sinkt der Anteil auf 3,5 – 7% (Bono und Lovisolo, 1997; Giuliani et al., 1990).

### **Nierenerhaltende Operation**

Für eine nierenerhaltende Operation unterscheidet man eine imperative von einer elektiven Indikation. Eine imperative Indikation liegt vor, wenn eine Tumornephrektomie eine terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit zur Folge hätte, wie z. B. bei einer anatomischen oder funktionellen Einnierigkeit oder bei einer chronisch kompensierten Niereninsuffizienz. Außerdem besteht eine imperative Indikation zur Nierenparenchymerhaltung bei synchron diagnostizierten bilateralen Tumoren. Hingegen wird unter der elektiven Indikation die Möglichkeit zu einem Nierenerhalt bei resezierbarem Tumor und gesunder Niere der Gegenseite verstanden. Die organerhaltende Operation umfasst je nach Ausmaß die Tumorsektion, ggf. eine Polresektion oder auch eine Heminephrektomie, möglichst mit Schnellschnittdiagnostik der Exzisionsbasis. 1988 fordert Marberger, einen 1 – 2 cm breiten Saum im normalen Nierenparenchym zu resezieren (Marberger, 1988). Dieser Abstand wurde zunehmend geringer, so dass heutzutage unter Ischämie des Organs nur wenige Millimeter im Gesunden reseziert werden (Roos et al., 2008), was allerdings unter Reperfusion der Niere dementsprechend breiter ist.

In Einzelfällen kommt die sogenannte „work bench surgery“ zum Einsatz, worunter man ein Entfernen der tumortragenden Niere, eine Tumorsektion ex situ unter Hypothermie mit anschließender Reimplantation des Organs versteht (Zincke und Sen, 1988). Diese Methode ist Transplantationszentren vorbehalten und hat insgesamt an Bedeutung verloren.

Zunehmend werden minimal invasive Technologien im Bereich der Nierenteilresektion angewendet, um Operations- und Krankenhausaufenthaltszeiten zu verkürzen sowie Schmerzen und Morbidität zu verringern. So werden laparoskopische Tumorsektion und Kryoablationen vorgenommen, allerdings vorerst bei hochselektierten Patienten mit kleinen peripheren Läsionen (Janetschek et al., 1998; Marberger und Janetschek, 2007).



### *3.7.1.1 Die historische Entwicklung der Nierenteilresektion beim nicht metastasierten Nierenzellkarzinom*

In der Literatur zum nicht metastasierten Nierenzellkarzinom kann ein Umdenken bezüglich der nierenerhaltenen Tumorchirurgie nachvollzogen werden.

Boeminghaus erklärt 1954, dass „...eine tumortragende Niere [...] grundsätzlich – unabhängig von Größe und Lokalisation der Geschwulst – extirpiert...“ wird (Boeminghaus, 1954). Eine nierenerhaltende Operation bei elektiver Indikation sei „...nicht statthaft...“. Diskret wird formuliert, dass im Falle „der Einnierigkeit oder bei schwerer funktioneller Störung der zweiten Niere“ (imperative Indikation) der Versuch zur Nierenteilresektion unternommen werden dürfe. Im Vorfeld wird in Boeminghaus' Abhandlung deutlich, wie eingeschränkt die diagnostischen Methoden zu dieser Zeit sind. Nierentumoren werden häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium festgestellt, wenn Vorwölbungen tastbar sind oder Symptome, wie Hämaturie und Flankenschmerzen, auftreten. Es schließen sich als diagnostische Schritte zum damaligen Zeitpunkt die transvesikale Pyelographie und zytologische Harnuntersuchungen an.

Weiterhin wird lange Zeit die nierenerhaltende Resektion von Tumoren nur für Patienten propagiert, bei denen andernfalls eine Dialysepflichtigkeit die Folge wäre (Schiff et al., 1979). Eine Begründung ist die mit 10% deutlich höhere Rezidivrate, die im Vergleich nach Tumornephrektomie bei ca. 2 – 3% liegt (McNichols et al., 1981). Es besteht die Gefahr der unvollständigen Exzision bei einer alleinigen E nukleation des Tumors entlang der Pseudokapsel (Blackley et al., 1988). Blackley et al. zeigen dies eindrucksvoll durch eine Tumorenukleation ex situ nach Tumornephrektomie, wobei positive Biopsien im Tumorbett, in anderen Nierenabschnitten oder der Nierenfettkapsel noch restliches malignes Gewebe aufdecken. Die Tumorgöße und eine Invasion der Pseudokapsel durch Tumorausläufer korrelieren (Rosenthal et al., 1984). Die Tumorenukleation gilt daher als obsolet. Weitere Zurückhaltung bezüglich einer nierenerhaltenden Chirurgie verursachen die Untersuchungen von Mukamel et al. 1988 (Mukamel et al., 1988), die in einem erheblichen Anteil von Tumornieren mindestens ein weiteres, zuvor unentdecktes Malignom finden. In diesem Zusammenhang ist eine weitere Untersuchung von Bedeutung, in der 81 tumortragende Nieren nach

Nephrektomie in 5-mm-Schnitten auf Satellitentumoren hin untersucht wurden. 15 Nieren (18,5%) enthielten weitere, mit dem Primärtumor identische Läsionen, wobei das Vorhandensein der Satellitentumoren mit einem höheren T-Stadium und der Größe des Primärtumors korrelierte. Ein signifikanter Unterschied konnte ab einer Primärtumorgröße von 7 cm herausgearbeitet werden. Bei Nierenzellkarzinomen unterhalb einer Größe von 5 cm konnte kein zusätzliches Malignom gefunden werden (Lee und Kim, 1994). Schlichter et al. bestätigen diese Ergebnisse unter Verwendung einer höheren Fallzahl (n=372) und 3-mm-Schnitten. In 61 Nieren (16,4%) wurden multifokale Tumoren gefunden (Schlichter et al., 2000).

Montie und Novick behaupten noch 1988 (Montie und Novick, 1988), dass die organerhaltende Chirurgie des Nierenzellkarzinoms nur bei vorgeschädigter oder fehlender kontralateraler Niere indiziert ist. Dennoch wurden die Resultate der Nierenteilresektionen bei imperativer Indikation als beachtlich gewertet, denn sie waren bei niedrigen Tumorstadien mit denen der radikalen Nephrektomie vergleichbar: 5-Jahres-Überlebensrate von 82% (Zincke und Sen, 1988), siehe Tabelle 6).

Mit der steigenden Anwendung von gut auflösenden Sonographiegeräten können renale Raumforderungen zunehmend zufällig und in einem frühen Stadium entdeckt werden. Ca. 60% der diagnostizierten Nierentumoren werden initial im Sinne eines Nebenbefundes erhoben (Moll et al., 1993). Der Anteil der frühen Tumorstadien (T1, T2) ist in dieser Gruppe der symptomlosen Malignome mit bis zu 90% sehr hoch (Tosaka et al., 1990; Ueda et al., 1991; Moll et al., 1993). Bereits 1988 treffen Thompson et al. die Aussage, dass sich die steigenden Überlebensraten der Tumorpatienten eher durch die zunehmend zufällig frühdiagnostizierten Tumore als durch steigende radikale Tumornephrektomien erklären lassen (Thompson und Peek, 1988). Vor 1978 liegen bei 4 von 5 Patienten klinisch manifeste Befunde vor, wie Makrohämaturie, ein palpabler Tumor und Flankenschmerzen (klassische tumorassoziierte Trias). Ca. 15% der Patienten fallen durch unspezifische Zeichen, wie BSG-Erhöhung, subfebrile Temperaturen oder Bluthochdruck auf und nur ca. 5% sind Zufallsbefunde. Nach 1979 werden nur noch 50% der Patienten mit klinischen Symptomen statistisch erfasst, während sonographische Zufallsbefunde bei ca. einem Viertel der Patienten vorliegen (Mickisch et al., 1990). Becker et al. berichten 2006 über symptomatische Nierentumoren bei nur 16,1% ihrer Patienten und über zufällig diagnostizierte Tumoren bei 83,9% (Becker et al., 2006).

Für die Organerhaltung spricht weiterhin, dass bei ca. 2% der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom auch die kontralaterale Seite betroffen ist (Voogt, 1983), so dass in diesen Fällen unbekannterweise eine imperative Indikation zur Nierenerhaltung vorliegt. Dies wird von Herring et al. 2001 bekräftigt (Herring et al., 2001), dessen Arbeitsgruppe im Zeitraum von 10 Jahren 49 Patienten mit hereditären Nierenkarzinomen beobachtet. In die Studie werden u. a. die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung und das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom, welche eine hohe Wahrscheinlichkeit für multiple Zweittumoren aufweisen, eingeschlossen. Bei 35% der Patienten findet sich nach nierenerhaltender Tumorchirurgie ein Lokalrezidiv, nur ein Patient entwickelt eine Fernmetastase.

Die höhere Inzidenz von multifokal wachsenden Tumoren wird in mikroskopischen und immunhistochemischen Untersuchungen für das papilläre Nierenzellkarzinom im Gegensatz zum klarzelligen bestätigt (Delahunt und Eble, 1997; Ornstein et al., 2000).

Weiterhin ist ein gewisser Anteil der Nierentumoren benigne, so dass ohne Schnellschnittdiagnostik die Gefahr einer unnötigen Tumornephrektomie besteht. Becker et al. schließen sogar bei ca. 20% von 311 Patienten mit elektiver Indikation zur organerhaltenden Tumorchirurgie ein Nierenzellkarzinom aus (Becker et al., 2006).

Die Nierenteilresektion stellt eine hohe Anforderung an den Operateur und geht mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einher, weil gesundes Nierengewebe geschont werden soll. Im Gegensatz hierzu galt die radikale Tumornephrektomie stets als weniger anspruchsvolle Prozedur, mit der eine R0-Resektion und eine sichere Stadieneinteilung gewährleistet wird (Mickisch et al., 1990). Dieser früheren Einschätzung stehen die Ergebnisse aktueller Untersuchungen gegenüber.

Die Operationsverfahren der nierenerhaltenden Tumoroperation sind verbessert worden, z. B. durch intraoperative Kühlung des Organs, Schonung des gesunden Parenchyms und Verbesserung der Blutstillungstechnik. In aktuellen Studien gibt es bezüglich der perioperativen Morbidität und Mortalität keinen signifikanten Unterschied zwischen Nierenteilresektion und radikaler Tumornephrektomie (Corman et al., 2000). Ein Nachteil der partiellen Nephrektomie sind allerdings höhere Blutverluste. Shvarts et al. beschreiben einen bis zu doppelt so hohen Blutverlust bei Organerhalt im Gegensatz zur kompletten Resektion des Organs. In 3% der Fälle sind Reoperationen wegen

Nachblutungen nötig (Shvarts et al., 2000). In einer ersten Veröffentlichung einer prospektiven randomisierten Multicenterstudie werden die Komplikationsraten von Nierenteilresektion und Nephrektomie verglichen, wobei insgesamt 541 Patienten etwa zu gleichen Teilen beiden Operationsverfahren zugeordnet werden (Van Poppel et al., 2007). Einen bedeutenden perioperativen Blutverlust ( $> 1$  Liter) haben 3,1% der Patienten mit Organerhalt und 1,2% der Patienten mit Nephrektomie.

Eine Optimierung von Operationstechniken begrenzt den Blutverlust weiter. So konnte gezeigt werden, dass unter Einsatz eines Kollagenvlieses als Hämostyptikum eine Hämostase signifikant früher als mit der einfachen Kapselnaht erreicht und zudem Nierengewebe geschont wird (Siemer, 2006). Auch die Verwendung von Wasserstrahlschneidern verringert den Blutverlust bei Nierenteilresektionen (Basting et al., 2000).

Eine weitere Komplikation ist eine durch ein unbemerktes Eröffnen des Nierenhohlraums verursachte Urinfistel, die früher noch in 7-20% der Fälle angegeben wird (Moll et al., 1993; Campbell et al., 1994), allerdings immer seltener auftritt (Lau et al., 2000). Prädisponierende Faktoren hierfür waren ein zentral liegender Tumor, eine Tumorgröße über 4 cm, Manipulation am Nierenbeckenkelchsystem sowie die Tumorresektion ex situ.

Van Poppel et al. kommen zu dem Schluss, dass kleine ( $\leq 5$  cm), gut resektable und zufällig diagnostizierte Tumoren bei einer Nierenteilresektion mit nur leicht höherem Komplikationsrisiko einhergehen als bei der Tumornephrektomie (Van Poppel et al., 2007).

Jüngere Ergebnisse der organerhaltenden Chirurgie des Nierenzellkarzinoms zeigen steigende Überlebensraten (Hafez et al., 1999; Roos et al., 2008). Dies ist größtenteils darin begründet, dass frühere Studien einen hohen Anteil von imperativen Indikationen für eine Teilresektion aufweisen und mehr fortgeschrittene Karzinome einschließen. So werden in einer Untersuchung von Brkovic et al. unter imperativer Indikation bei 12% der Patienten Lokalrezidive beobachtet (Brkovic et al., 1994). Die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nur 46%. Dem gegenüber stehen die Untersuchungen von Hafez et al. nur fünf Jahre später mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 92% bei einer Lokalrezidivrate von 3,2% (Hafez et al., 1999), (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6 Follow-up-Daten nach Nierenteilresektion

Arbeitsgruppe	n <sub>ges</sub>	n <sub>imp</sub> n <sub>elektiv</sub>	Tumorspezifische 5-Jahres-Über- lebensrate [%]	Lokalrezidive [%]	Mittlere Beobachtungsmonate
Zincke und Sen, 1988	104	85 19	89	6,0 0	60
Petritsch et al., 1990	120	68 52	96	3,0 2,0	n. a.
Steinbach, 1992	140	53 87	84 96	5,7 2,3	57
Moll et al., 1993	152	47 105	98 100	4,3 0	34,8
Brkovic et al., 1994	107	107 0	46 -	12,0 -	n. a.
Hafez et al., 1999	485	440 45	92 100	3,2	47
Humke et al., 2001	248	73 175	81,2 98,5	n. a. n. a.	75
Roos et al., 2008b		124	78,2*/ 69,9**	20,1	n. a.
Roos et al., 2008a		474	97,9*/ 95,8**	4,3	

n<sub>imp</sub> - Anzahl der imperativ operierten Patienten, n<sub>elektiv</sub> - Anzahl der elektiv operierten Patienten

\* - für Tumoren ≤ 4 cm, \*\* - für Tumoren > 4 cm

Lee et al. vergleichen im Jahr 2000 die radikale Tumornephrektomie und die Nierenteilresektion anhand von retrospektiv erhobenen Daten zu 252 Patienten mit renalen Tumoren unter 4 cm Größe (Lee et al., 2000). In einem Fall in der Teilresektionsgruppe war die Tumorsektion unvollständig. Ein Lokalrezidiv wurde in keiner der Gruppen festgestellt. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Jahren konnte kein Unterschied bezüglich des tumorspezifischen Überlebens gefunden werden. In einer ähnlichen Untersuchung mit längerer Beobachtungszeit werden die Ergebnisse bezüglich der Gesamtüberlebens- und der tumorspezifischen Überlebensrate bestätigt (Lau et al., 2000). Die Rate der Lokalrezidive ist in der Nephrektomiegruppe allerdings geringer mit 0,8% im Vergleich zur

Teilresektionsgruppe mit 5,4%. Tabelle 7 zeigt die tumorspezifischen Überlebensraten verschiedener Arbeitsgruppen nach beiden Prozeduren im Vergleich.

*Tabelle 7 Vergleich der 5-Jahres-Überlebensrate von Nierenteilresektion und Tumornephrektomie*

Arbeitsgruppe	TN/NSS		Ø Tumorgröße [cm]	
	n	Tumorspezifische 5-J-ÜLR [%]	TN	NSS
Lerner et al., 1996	209/185	89/89	n. a.	
Belldegrun et al., 1999	125/108	91,2/98	n. a.	
Lee et al., 2000	183/79	95/95	3,0	2,5
Lau et al., 2000	126/130	97/98	3,7	3,3
Becker et al., 2008	216/369	97,8/95,5	3,7	4,0

Ø - durchschnittlich, TN - Tumornephrektomie, NSS - Nephron Sparing Surgery (Nierenteilresektion)

In der Studie von Lau et al. wird das Augenmerk auf das doppelt so hohe Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz nach Tumornephrektomie gelegt. Insbesondere wenn Begleiterkrankungen wie eine arterielle Hypertonie oder ein Diabetes mellitus vorliegen, ist im Verlauf mit einer Einschränkung der Funktion der kontralateralen Niere zu rechnen (Grossman et al., 1994). In diesem Zusammenhang wird auch herausgestellt, dass die Lebensqualität der operierten Patienten mit mehr verbleibendem Nierenparenchym steigt (Clark et al., 2001). Becker et al. berichten 2006 über so gute Ergebnisse nach Nierenteilresektion mit elektiver Indikation, dass sie die organerhaltende Chirurgie bei kleinen Nierentumoren als Goldstandard fordern (Becker et al., 2006).

### *3.7.1.2 Nierenerhaltende Chirurgie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms in der Klinik für Urologie Greifswald*

In der Klinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität wird beim nicht metastasierten Nierenzellkarzinom die Option einer organerhaltenden Operation immer erwogen und hierüber zuletzt intraoperativ entschieden. Hierbei ist weniger die Malignomgröße entscheidend als die Resezierbarkeit des Tumors. So ist bei einer randständigen Geschwulst die Exzision im gesunden Gewebe eher zu gewährleisten als bei einer hilusnah gelegenen. Im Folgenden soll das chirurgische Vorgehen dargestellt werden.

Nach Eröffnung der Gerota-Faszie und Darstellung der Gefäßversorgung kann die Niere mobilisiert und begutachtet werden. So stellen sich oftmals Tumoren dar, die die Oberfläche sichtbar überragen oder tastbar sind. Mittels intraoperativem Ultraschall wird die Lage und Ausdehnung der Neoplasie festgestellt und das Organ auf Multifokalität geprüft.

Die Tumorsektion erfolgt in Blutleere des Organs in situ. Der tumortragende Nierenanteil wird wenn möglich nach Durchtrennen der zugehörigen Segmentarterie mit einem Skalpell reseziert, wodurch ein exakter Schnitt gewährleistet wird. Nun kann das Präparat makroskopisch im Hinblick auf eine vollständige und mit einem entsprechenden Sicherheitssaum versehene Resektion beurteilt werden. Das Schnittbild kann erste Informationen über den Tumortyp geben. Sollte Anhalt für infiltrierte Schnittländer oder ein multifokales Wachstum bestehen, erfolgt eine intraoperative histologische Schnellschnittdiagnostik. Nach der Tumorsektion werden die Ischämie aufgehoben und sichtbare Blutungen gestillt. Der Resektionskrater wird durch vliesgebundenen Gewebekleber, ggf. auch mittels Fettinterponat, ausgekleidet und durch Parenchymnähte versorgt.

Bei Eröffnung des Kelchsystems wird dieses durch eine Naht verschlossen und die Dichtheit mittels intravenös appliziertem Indigokarmin geprüft. Selten ist die Einlage einer Nephrostomie oder eines Ureterstents erforderlich.

## **4 Problemstellung und Ziel der Studie**

Durch den Einsatz der Abdomensonographie, der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie können Nierenzellkarzinome in einem immer früheren Stadium diagnostiziert werden. Die operative Therapie bietet derzeit den einzigen kurativen Ansatz und ist in Abhängigkeit vom Tumorstadium entscheidend für die Prognose.

Ziel dieser Arbeit ist die in der Klinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald organerhaltend operierten Patienten mit Nierentumoren und den Krankheitsverlauf nach einer Nierenteilresektion zu beschreiben, was gleichzeitig als Qualitätskontrolle für die Klinik betrachtet werden soll. Die Ergebnisse sollen mit denen der Literatur verglichen werden.

### **4.1 Fragestellungen**

Anhand von Leitfragestellungen, die Gegenstand der Datenanalyse sind, sollen folgende Gesichtspunkte untersucht werden.

- 1) Bestätigen sich die epidemiologischen und tumorspezifischen Charakteristika des Nierenzellkarzinoms der Literatur in diesem Patientenkollektiv?
- 2) Stimmen die Ergebnisse der Nierenteilresektion in Greifswald bezüglich Lokalrezidiven sowie tumorspezifischer Überlebensrate mit den günstigsten in der Literatur überein?
- 3) Besteht ein Unterschied im Follow-up der organerhaltenden Tumorresektion unter Berücksichtigung von imperativer bzw. elektiver Indikation?
- 4) Bestehen Unterschiede im Follow-up der organerhaltenden Tumorresektion für T1a und T1b Tumoren, für T1 und Tumoren in einem höheren Stadium sowie für die histologischen Tumortypen?



- 5) Wie verändert sich die Gesamtnierenfunktion postoperativ gemessen an den Retentionsparametern?
- 6) Welche sind die aussagekräftigsten Prognosefaktoren bei einem Nierenzellkarzinom?
- 7) Ist die Nierenteilresektion bezüglich Lokalrezidiven und tumorspezifischer Überlebensrate der Tumornephrektomie ebenbürtig bzw. vorteilhafter als diese?
- 8) Gibt es für das tumorspezifische Überleben einen signifikanten Unterschied zwischen den T1 Stadien der TNM – Klassifikation von 1987 und der von 1997?

## 5 Material und Methode

### 5.1 Datenerfassung

Für die vorliegende Arbeit werden retrospektiv folgende Daten von 153 Patienten, die im Zeitraum von 1983 bis 2003 in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Greifswald unter dem Bild eines Nierenzellkarzinoms nierenerhaltend operiert worden sind, ausgewertet.

- Patientendaten (Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht)
- Präoperative Diagnostik (Retentionsparameter)
- Elektive oder imperative Indikation
- Operationstechnik
- Tumorgröße
- Pathologisches Grading und Staging nach der TNM-Klassifikation
- Postoperative Retentionsparameter

Hierzu werden zunächst die Fälle, bei denen wegen eines Nierenmalignoms entweder eine Nierenteilresektion oder eine Tumornephrektomie vorgenommen wurde, aus den Operationsbüchern der Klinik für Urologie ausgewählt. Mit Hilfe der Krankenblätter der Patienten, die organerhaltend operiert wurden, werden die genannten Daten zusammengestellt.

Die Nierenfunktion wird mittels Serumkreatinin und Serum-Harnstoff-N bewertet, welche präoperativ und zum Zeitpunkt der Entlassung sowie nach einem Jahr, fünf und zehn Jahren postoperativ erfasst werden. Um eine Einschränkung der Nierenfunktion einordnen zu können, wird die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit der vereinfachten Formel der „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD) – Studie abgeschätzt (Levey et al., 2007). Die Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz wird anhand der errechneten GFR vorgenommen.

Die im Folgenden genannten Nachsorgedaten werden von den urologischen Fachambulanzen in Greifswald, Wolgast, Stralsund, Bergen, Anklam, Demmin sowie

ergänzend von den Hausärzten der Patienten zur Verfügung gestellt. Hierzu wird ein Fragebogen verwendet, welcher bewusst stringent und übersichtlich gehalten ist, um dem niedergelassenen Kollegen ein rasches Bearbeiten der Items zu ermöglichen.

- Auftreten eines Rezidives
- Auftreten eines kontralateralen Nierenzellkarzinoms
- Auftreten von Metastasen
- Retentionsparameter im Verlauf
- Ggf. Sterbedatum und Ursache

Zudem erfolgt ein Abgleich der Nachsorgeinformationen mit den Daten des Tumorzentrums Vorpommern e.V. am Klinikum der Universität Greifswald.

## **5.2 Statistische Analyse**

Für das Gesamtüberleben (overall survival) werden mittels der Kaplan-Meier-Methode alle Sterbefälle, tumorabhängig oder -unabhängig, als Zielereignis angesehen. Für das tumorspezifische Überleben sind nur tumorbedingte Sterbefälle als Zielereignis relevant. Die Überlebenskurve, beginnend bei 1.0 bzw. bei 100%, gibt für jeden Zeitpunkt des Beobachtungszeitraumes den Prozentsatz der Überlebenden in der jeweiligen Kohorte an. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten werden als übliche Zeitpunkte der Überlebenskurve ausgewählt. Zudem werden mit diesem Verfahren das rezidivfreie und das metastasenfrem Überleben bestimmt. Der Vergleich von Überlebenskurven erfolgt mittels Log-Rank-Test.

Für die Untersuchung von Verteilungseigenschaften wird der Chi-Quadrat-Test verwendet. Wenn die Mindestgröße der erwarteten Häufigkeiten kleiner 5 beträgt, wird auf den Exakten Test nach Fisher zurückgegriffen. Mittelwertvergleiche erfolgen für verbundene Stichproben mittels Wilcoxon-Test und für unverbundene Stichproben mittels Mann-Whitney-U-Test.

Die statistischen Berechnungen erfolgen unter Verwendung des Statistikprogramms SPSS Version 10.0.5. Das Signifikanzniveau wird einheitlich auf  $\alpha < 0,05$  festgelegt.

Bei Prozent- bzw. Wahrscheinlichkeitsangaben erklären sich nicht exakte 100% bzw. 1 durch Runden der Anteile.

## **6 Ergebnisse**

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der statistischen Analysen dargestellt, welche für die deskriptive Statistik auf einem Patientenkollektiv von n=134 und für die Nachbeobachtung n=115 beruhen. Fehlende Angaben werden jeweils angemerkt.

### **6.1 Deskriptive Statistik**

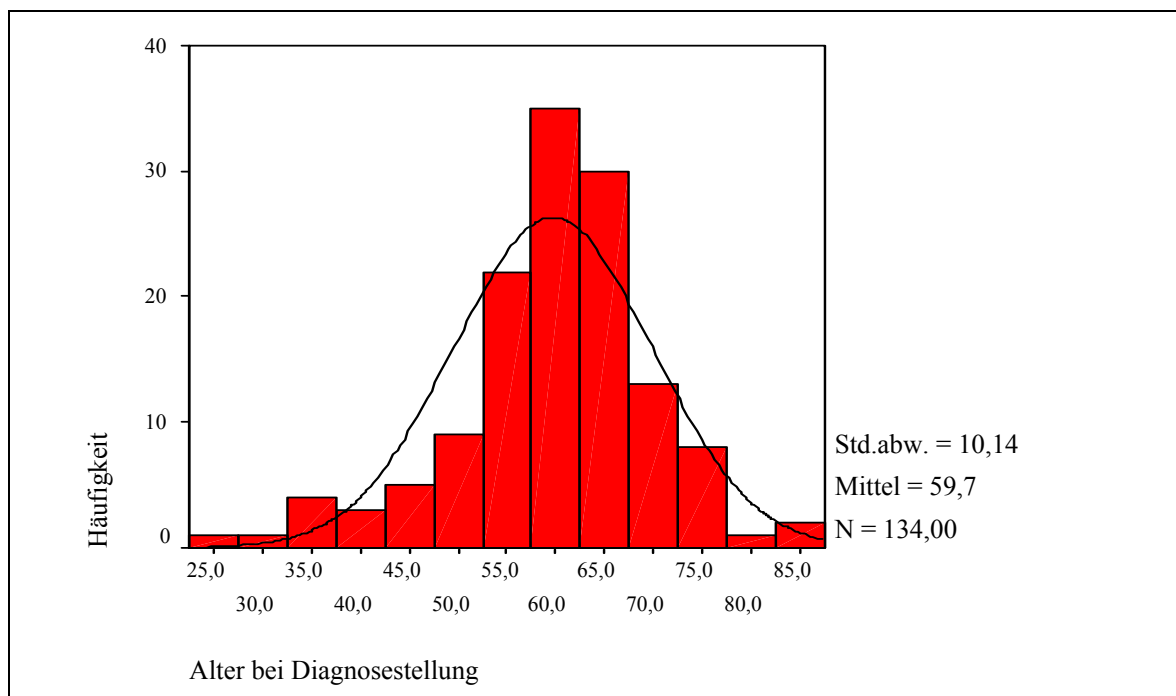
#### **6.1.1 Patientenbezogene Daten**

Insgesamt werden die Daten von 153 Patienten ausgewertet, die sich in den Jahren von 1983 bis 2003 bei Malignomverdacht einer Nierenteilresektion in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Greifswald unterzogen haben. In 134 Fällen bestätigt sich ein Nierenzellkarzinom, d. h. bei 19 Patienten (9,2%) lag kein Malignom vor.

#### **Geschlecht, Alter**

An einem Nierenzellkarzinom sind 88 Männer (65,7%) und 46 Frauen (34,3%) erkrankt. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 61 Jahre (vgl. Abbildung 3), wobei bei Frauen mit 60 und bei Männern mit 61 Jahren ein Tumor erstdiagnostiziert wird. Während der Diagnosezeitpunkt vor 1995 noch im medianen Alter von 61 Jahren liegt, verlagert sich dieser im Zeitraum nach 1995 auf 59 Jahre vor.

Abbildung 3 Alter bei Diagnosestellung



### Präoperative Nierenfunktion

Eine präoperative Nierenfunktionseinschränkung betrifft 18 Patienten (13,4%). Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Ausdruck der Gesamtnierenfunktion wird mit der vereinfachten Formel der MDRD-Studie abgeschätzt. Bei 106 Patienten ist die GFR unauffällig oder geringfügig vermindert (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8 Präoperative Nierenfunktion

Niereninsuffizienzstadien	Häufigkeit	Prozent [%]
Stadium I, II (GFR > 60 ml/min/m <sup>2</sup> )	106	79,1
Stadium III (GFR 30 - 59 ml/min/m <sup>2</sup> )	16	11,9
Stadium IV (GFR 15 - 29 ml/min/m <sup>2</sup> )	2	1,5
Stadium V (GFR < 15 ml/min/m <sup>2</sup> )	0	0

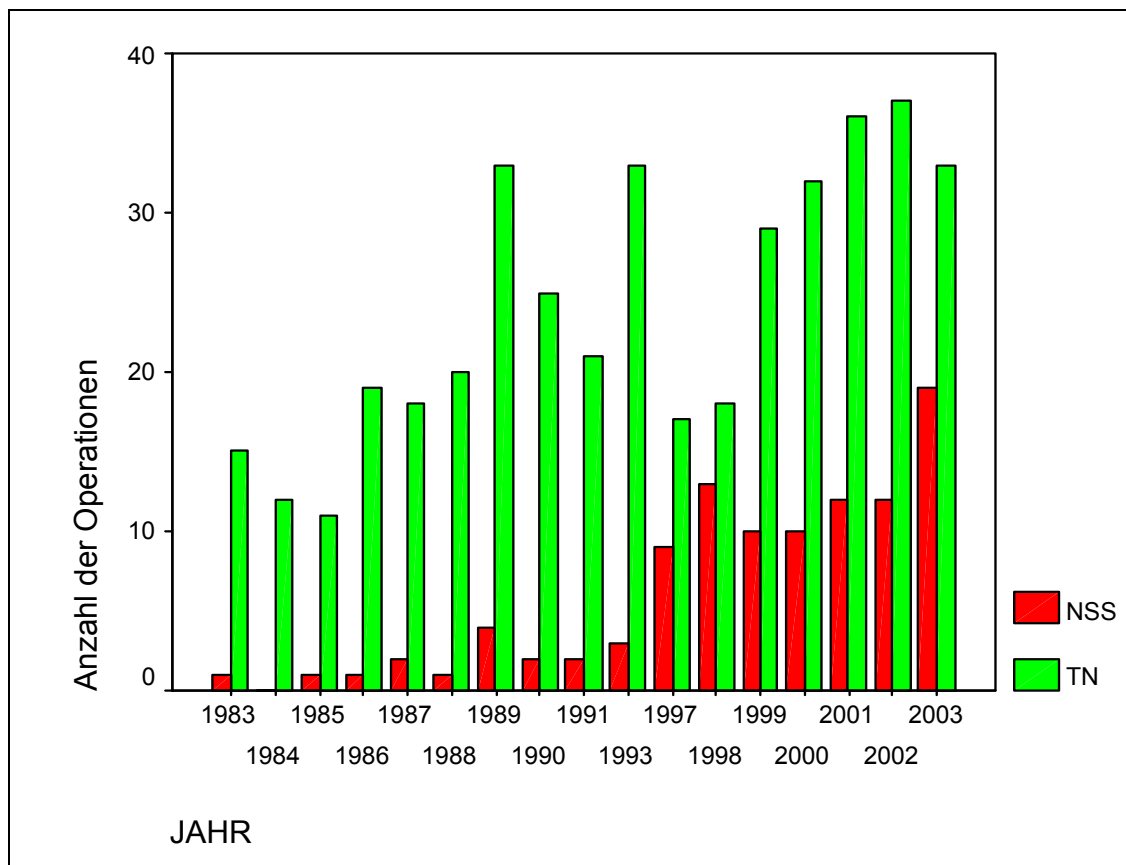
Von 10 Patienten (7,5%) fehlen die Angaben zur präoperativen GFR.

## 6.1.2 Operationsbezogene Daten

### Operationszahlen

Seit Mitte der 90er Jahre ist eine Zunahme der Zahl der organerhaltenden Operationen zu beobachten. Während z. B. 1993 drei Fälle eines Nierenmalignoms mit Nierenteilresektion erfasst werden, sind es 2002 12 und 2003 19 Fälle. In Abbildung 4 werden die Anzahl der Nierenteilresektionen und der Tumornephrektomien im Zeitraum 1983 bis 2003 einander gegenübergestellt.

Abbildung 4 Anzahl der Nierenteilresektionen vs. Nephrektomie 1983 – 2003 in der Klinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald



NSS - Nephron Sparing Surgery (Nierenerhaltende Chirurgie), TN - Tumornephrektomie

### Elektive vs. imperative Indikation

Eine elektive Indikation zum Organerhalt wird insgesamt bei 101 Patienten (75,4%) gestellt, während 33 Patienten (24,6%) aus imperativer Indikation teilresezierend operiert werden. Bei den imperativ operierten Patienten liegen vorwiegend ein

Nierenkarzinom der Gegenseite, welches zur Nephrektomie geführt hatte, oder eine drohende terminale Niereninsuffizienz als Grund für die notwendige Parenchymerhaltung vor. Hierbei werden Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium III und IV in die Gruppe der imperativ operierten Patienten eingeteilt. Tabelle 9 zeigt einen Überblick, aus welchen Gründen eine imperative Indikation zur nierenerhaltenden Operation vorliegt.

*Tabelle 9 Ursachen für eine imperative Indikation zur nierenerhaltenden Tumoroperation*

<b>Ursache</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent [%]</b>
Bilaterale Tumoren	14	42,4
synchron/metachron	5/9	15,2/27,3
Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min/m <sup>2</sup> )	14	42,4
Einzelniere	5	15,2
funktionell/anatomisch	4/1	12,1/3,0

### **Operationstechnik**

Die Operateure nehmen bei 104 Patienten eine Tumorresektion mit entsprechendem Sicherheitssaum, bei 11 Patienten eine Polresektion, bei 9 Patienten eine Nierenkeilresektion und bei 3 Patienten eine Heminephrektomie vor (vgl. Tabelle 10).

*Tabelle 10 Operationstechnik*

<b>Operationstechnik</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent [%]</b>
Tumorresektion	104	77,6
Polresektion	11	8,2
Keilresektion	9	6,7
Heminephrektomie	3	2,2

Für 7 Patienten (5,2%) fehlen die Angaben zur Operationstechnik.



### Perioperative Mortalität

Ein 77-jähriger Patient mit einem mäßig differenzierten T1 Tumor, der wegen einer Niereninsuffizienz imperativ nierenerhaltend operiert wird, verstirbt perioperativ an einer Lungenthrombembolie.

#### 6.1.3 Tumorbezogene Daten

In 134 Fällen wird ein Nierenzellkarzinom histologisch gesichert, während bei 14 (9,2%) Patienten ein gutartiger Tumor diagnostiziert wird. Als Tumoren mit benignem histologischem Befund treten das Angiomyolipom, das Onkozytom und das Hämangiom auf (vgl. Tabelle 11).

*Tabelle 11 Tumortyp*

<b>Tumortyp</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent [%]</b>
Nierenzellkarzinom	134	87,6
Angiomyolipom	10	6,5
Onkozytom	3	2,0
Hämangiom	1	0,7

Für 5 Patienten (3,3%) fehlen die Angaben zum Tumortyp.

### Histologische Klassifizierung

Die histologische Klassifizierung der Tumoren ergibt mit Abstand am häufigsten ein klarzelliges Nierenzellkarzinom (73,1%). Ein papilläres Karzinom wird bei 16 Patienten (11,9%) und ein chromophobes bei nur 2 Patienten (1,5%) diagnostiziert. Histologisch nicht klassifizierbar sind 18 Karzinome (13,4%). In Tabelle 12 ist die Verteilung aufgeführt.

Eine geschlechtsbezogene Gegenüberstellung der Tumortypen erfolgt mit dem Exakten Test nach Fisher. Das Geschlecht korreliert nicht mit der Verteilung der Tumortypen ( $p > 0,05$ ).

Tabelle 12 Aufteilung der histologischen Typen des Nierenzellkarzinoms

Tumortyp	Häufigkeit	Prozent [%]
Klarzellig	98	73,1
Papillär/Chromophil	16	11,9
Chromophob	2	1,5
Nicht klassifizierbar	18 (12 zystenassoziiert, 6 nicht klassifiziert)	13,4

### Tumorgröße (T-Stadium nach TNM Klassifikation 1997)

Bei 103 Patienten ist der Tumor bis zu 4,0 cm groß (T1a Stadium), bei 16 Patienten 4,1 bis 7,0 cm (T1b Stadium), bei 3 Patienten ist ein T1 Stadium angegeben, es liegt aber keine Tumorgrößenangabe vor. Bei 6 Patienten ist der Tumor größer als 7,0 cm und begrenzt auf die Niere (T2 Stadium). In 3 Fällen infiltriert der Tumor perirenale Strukturen, sodass ein T3a Stadium vorliegt (vgl. Tabelle 13). Weiter ausgedehnte Tumoren sind in der vorliegenden Population nicht beschrieben. Im Durchschnitt beträgt die Tumorgröße 3,4 cm (Standardabweichung 17,1).

Die Tumorgröße nimmt in den jüngeren Operationsjahrgängen ab. Vor 1995 beträgt die durchschnittliche Tumorgröße 3,7 cm und nach 1995 3,2 cm.

Tabelle 13 T-Stadium

T-Stadium	Tumorgröße	Häufigkeit	Prozent [%]	elektiv vs. imperativ
T1a	≤ 4,0 cm	103	76,9	81 (78,6%) vs. 22 (21,4%)
T1b	4,1 - 7,0 cm	16	11,9	10 (62,5%) vs. 6 (37,5%)
T1	n. a.	3	2,2	3 vs. 0
T2	> 7 cm	6	4,5	4 (66,7%) vs. 2 (33,3%)
T3a	Infiltration der Umgebung	3	2,2	1 (33,3%) vs. 2 (66,7%)

Für 3 Patienten (2,2%) fehlen die Angaben zur Tumorgröße und Tumorstadium. <sup>1</sup> T1 Stadium gesamt

### **Lymphknotenmetastasen (N-Stadium)**

Lymphknotenmetastasen sind zum Zeitpunkt der Operation in keinem der Fälle beschrieben.

### **Fernmetastasen (M-Stadium)**

Bei einer Patientin ist bereits eine Fernmetastase des Nierenzellkarzinoms bekannt als die Indikation zur Nierenteilresektion gestellt wird. Hier handelt es sich bei Zustand nach Nephrektomie und nun aufgetretenem Kontralateralumum um eine imperative Indikation zur Nierenteilresektion.

### **Tumordifferenzierung**

Der Differenzierungsgrad beschränkt sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv auf G1 und G2 Tumoren. Bei 52 Patienten wird ein hochdifferenzierter Tumor (G1) und bei 75 Patienten einen mäßigdifferenzierter Tumor (G2) diagnostiziert (vgl. Tabelle 14).

*Tabelle 14 Grading*

<b>Grading</b>	<b>Differenzierung</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent [%]</b>	<b>elektiv vs. imperativ</b>
G1	hochdifferenziert	52	38,8	39 (75%) vs. 13 (25%)
G2	mäßigdifferenziert	75	56,0	59 (78,7%) vs. 16 (21,3%)

Für 7 Patienten (5,2%) fehlen die Angaben zum Grading.

### **Tumorlokalisierung**

In 76 Fällen (56,7%) ist die rechte Niere und in 57 Fällen (42,5%) die linke Niere betroffen. Die Lokalisation der Tumoren erfassen die Tabellen 15 und 16. Ein multilokulärer Tumorbefall betrifft sechs Patienten, wobei vier mal ein klarzelliges, ein mal ein chromophobes und ein mal ein nicht klassifizierbares zystenassoziiertes Nierenzellkarzinom bestimmt wird.

Tabelle 15 Lokalisation des Tumors

<b>Lokalisation</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent [%]</b>
Oberer Pol	47	35,1
Organmitte	32	23,9
Unterer Pol	46	34,3
Multilokulär	6	4,5

Für 3 Patienten (2,2%) fehlen die Angaben zur Tumorlokalisation.

113 der untersuchten Tumoren liegen peripher, 7 hilusnah. Der Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben ergibt einen signifikant höheren Anteil der hilusnahen Tumoren in der imperativen Gruppe ( $p < 0,05$ ) als in der elektiven (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16 Beziehung des Tumors zum Nierenhilus

<b>Lokalisation</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent [%]</b>	<b>elektiv vs. imperativ</b>
Peripher	113	84,3	88 (77,9%) vs. 25 (22,1%)
Hilusnah	7	5,2	3 (42,9%) vs. 4 (57,1%)

Für 14 Patienten (10,4%) fehlen die Angaben zur Beziehung des Tumors zum Nierenhilus.

#### 6.1.4 Prä- und postoperative Nierenfunktion

Präoperativ und zum Zeitpunkt der Entlassung werden Kreatinin und Harnstoff-N im Blutserum erfasst. Das präoperative Serumkreatinin der imperativen Gruppe ist signifikant höher als das der elektiven Gruppe (Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben,  $p < 0,05$ ). In Tabelle 17 sind die Retentionsparameter für das gesamte Patientenkollektiv und in Abhängigkeit von einer elektiven oder imperativen Operationsindikation dargestellt.

Tabelle 17 Retentionsparameter vor und nach Nierenteilresektion

	<b>n</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<i>Gesamtes Patientenkollektiv: Kreatinin [<math>\mu\text{mol/l}</math>], Harnstoff [<math>\text{mmol/l}</math>]</i>					
Kreatinin präoperativ	124	54,0	298,0	93,4	30,5
Kreatinin postoperativ	124	44,0	290,0	108,4	42,6
Harnstoff präoperativ	69	2,8	43,30	6,5	4,96
Harnstoff postoperativ	48	2,2	14,9	6,4	2,85
<i>Bei elektiver Indikation zur Organerhaltung: Kreatinin [<math>\mu\text{mol/l}</math>], Harnstoff [<math>\text{mmol/l}</math>]</i>					
Kreatinin präoperativ	96	54,0	116,0	83,8	12,8
Kreatinin postoperativ	92	44,0	151,0	95,5	21,9
Harnstoff präoperativ	54	2,8	10,7	5,5	1,7
Harnstoff postoperativ	33	2,2	11,3	5,7	2,4
<i>Bei imperativer Indikation zur Organerhaltung: Kreatinin [<math>\mu\text{mol/l}</math>], Harnstoff [<math>\text{mmol/l}</math>]</i>					
Kreatinin präoperativ	28	75,0	298,0	126,3	47,1
Kreatinin postoperativ	32	82,0	290,0	145,5	62,3
Harnstoff präoperativ	15	4,2	43,3	10,0	9,6
Harnstoff postoperativ	15	3,7	14,9	8,0	3,1

## 6.2 Nachbeobachtung

Im Follow up lassen sich die Nachbeobachtungsdaten von 115 Patienten lückenlos auswerten. Die mittlere Nachbeobachtungszeit beträgt 68,8 Monate oder median 60 Monate, minimal 4 Monate und maximal 198 Monate. Von 115 Patienten sind im Beobachtungszeitraum 28 verstorben, wobei hiervon 4 Patienten tumorbezogen verstorben sind.

### 6.2.1 Tumorrezidive

Insgesamt wird bei 10 Patienten nach Nierenteilresektion im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv festgestellt. Hierbei gibt es einen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Lokalrezidive bei imperativ und elektiv operierten Patienten (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0,05$ ). 5,6% ( $n=5$ ) der elektiven Gruppe erleiden ein Tumorrezidiv, während 20% ( $n=5$ ) der imperativen Gruppe betroffen sind.

Wenn man die Rezidivzahlen den einzelnen Tumortypen gegenüberstellt, dann sind tendenziell, obwohl nicht statistisch signifikant, das papilläre und das nicht klassifizierbare Nierenzellkarzinom häufiger mit Rezidiven assoziiert (vgl. Tabelle 18). Bei der geringen Anzahl an Rezidiven erscheint eine statistische Analyse allerdings nicht sinnvoll.

*Tabelle 18 Tumorrezidive nach Nierenteilresektion bezogen auf die Tumortypen*

<b>Tumortyp</b>	<b>Häufigkeit<sup>1</sup></b>	<b>Rezidive</b>	<b>Prozent [%]</b>
Klarzellig	82	4	4,9
Papillär/chromophil	14	2	14,3
Chromophob	2	0	0,0
Nicht klassifizierbar	17	4	23,5

<sup>1</sup> Häufigkeit der Tumortypen unter den nachbeobachteten Patienten

Die Tabellen 19 und 20 zeigen eine Übersicht zu den Patienten mit einem Tumorrezidiv und den sich daraus ergebenden Konsequenzen.

*Tabelle 19 Patienten mit einem Lokalrezidiv nach elektiver Operation*

<b>Patient</b>	<b>Tumor</b>	<b>Operation</b>	<b>Rezidiv</b>	<b>Konsequenz</b>
Männlich 59 Jahre	T1 G2 links Zystenassoziertes RCC	1989	1994	Nicht im Hause weiterbehandelt
Männlich 64 Jahre	T1 G1 links Klarzelliges RCC	1996	2003  2007	Radikale Tumornephrektomie bei Rezidiv eines klarzelligen RCC  Chemotherapie bei multiplen Metastasen
Männlich 35 Jahre	T2 G2 links Papilläres RCC	1997	1998  1999  2000	Radikale Tumornephrektomie mit Resektion der 11. Rippe Immunochemotherapie Tumorstabilisierung  Bauchwandmetastase  Lokalrezidiv M. psoas, pulmonale Filiae palliative Therapie
Weiblich 58 Jahre	T1 Gx rechts Nicht klassi- fizierbares RCC	1998	2002	Nierenteilresektion, unklar ob Zweitumor oder Metastase
Männlich 69 Jahre	T3 G2 rechts Klarzelliges RCC	2000	2002	Tumornephrektomie

Tabelle 20 Patienten mit einem Lokalrezidiv nach imperativer Operation

Patient	Tumor	Operation	Rezidiv	Konsequenz
Weiblich 61 Jahre	T1 Gx rechts Klarzelliges RCC	1987 (Z. n. TN links)	1993	Tumornephrektomie
Männlich 63 Jahre	T1 G2 rechts chromophiles RCC	1995 (synchrones RCC)	2005	Nierenteilresektion bei Zweittumor eosinophiles RCC, auch Rezidiv möglich
Männlich 34 Jahre	T1 G2 rechts Papilläres RCC	2000 (Z. n. TN links)	2002	Tumornephrektomie bei mehreren Rezidivtumoren T3aN2G2
			2003	Lokalrezidiv oberer Pol
			2004	Hautmetastasen
Weiblich 73 Jahre	T1 G2 links Zystenassoziiert eosinophil	2002 (Niereninsuffizienz)	2007	Tumornephrektomie Klarzelliges RCC
Weiblich 69 Jahre	T1 G2 rechts Klarzelliges RCC multilokulär	2003 (Z. n. TN links)	2005	Nierenteilresektion R0
			2007	Nierenteilresektion R0
			2008	Nierenteilresektion R0

### Metastasen

Insgesamt werden in 9 Fällen, 3 von 90 Patienten (3,3%) in der elektiven und 6 von 25 Patienten (24%) in der imperativen Gruppe, im Verlauf Metastasen eines Nierenzellkarzinoms, als ossäre, pulmonale und kutane Filiae, beobachtet.

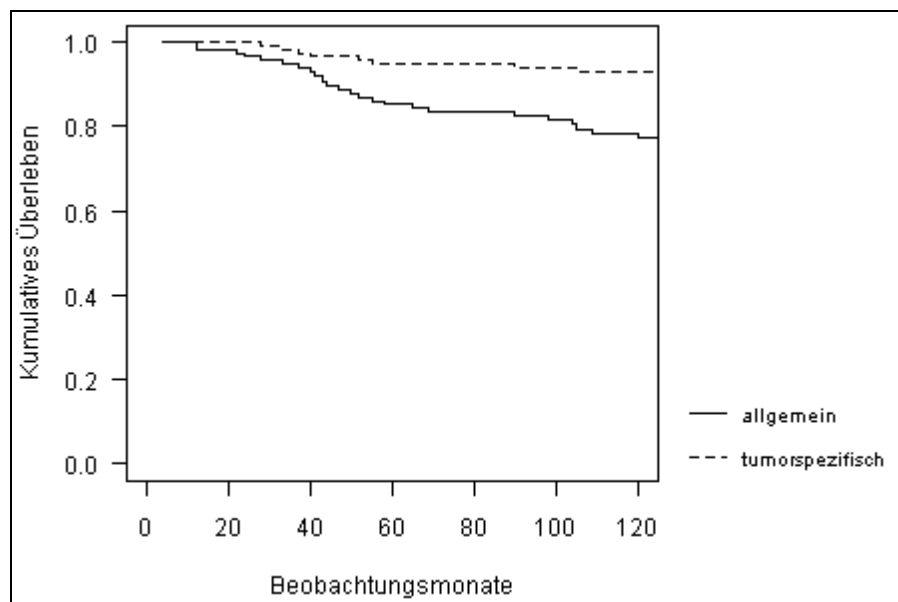


## 6.2.2 Überlebensraten

### **allgemeine und tumorspezifische Überlebensrate**

Die allgemeine Überlebensrate beträgt für 5 Jahre 81,7% und für 10 Jahre 62,3%, während die tumorspezifische Überlebensrate für 5 Jahre bei 92,9% und für 10 Jahre bei 87,7% liegt (vgl. Abbildung 5). Tabelle 21 enthält die relevanten allgemeinen und tumorspezifischen Überlebensraten sowie lokalrezidiv- und metastasenfremen Überlebensraten für 5 bzw. 10 Jahre unter der dort genannten Selektion des Patientenkollektivs.

*Abbildung 5 Allgemeines Überleben und tumorspezifisches Überleben*



Das Diagramm wurde mit der freien Statistiksoftware R 2.7.1 erstellt.

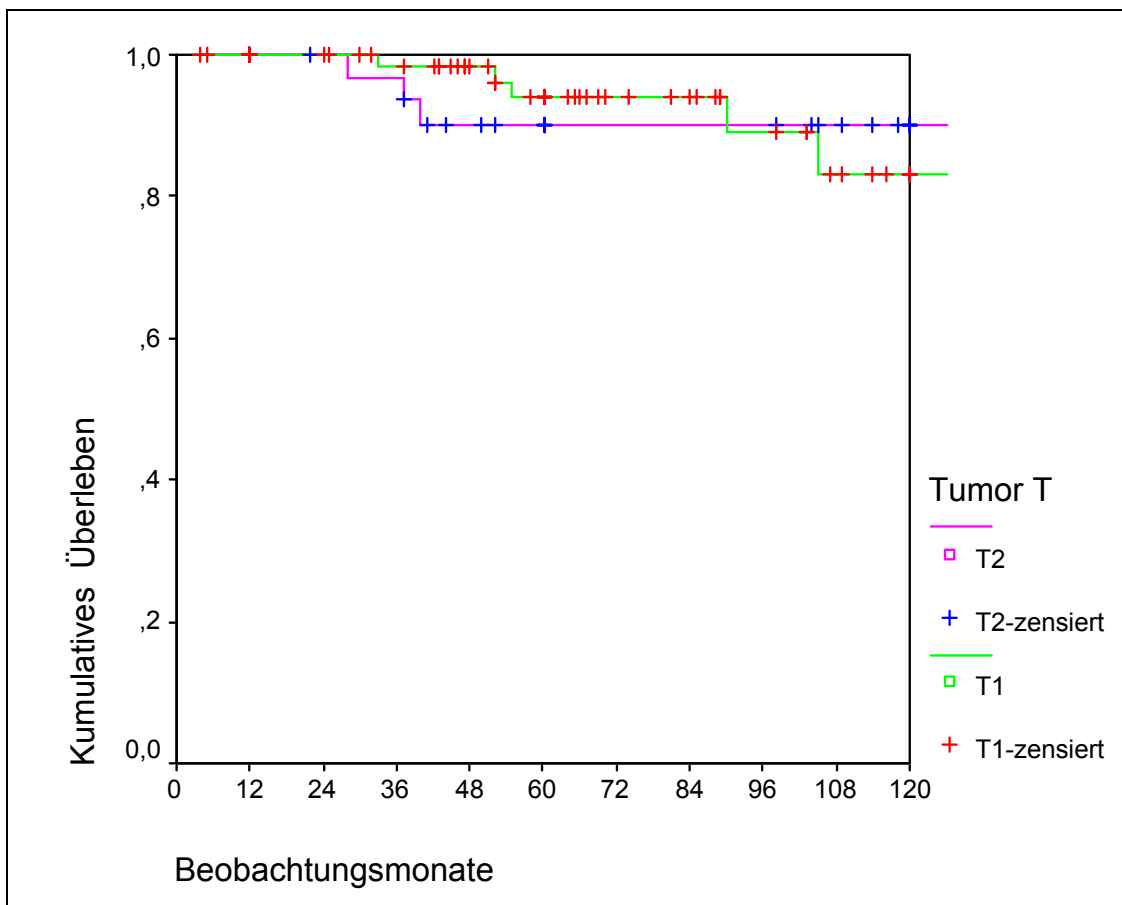
*Tabelle 21 Übersicht der allgemeinen und tumorspezifischen Überlebensraten [%] unter bestimmter Selektion*

Selektion n	allgemeine		tumorspezifische		lokalrezidivfreie		metastasenfreie	
	5-JÜR	10-JÜR	5-JÜR	10-JÜR	5-JÜR	10-JÜR	5 -JÜR	10-JÜR
Gesamt n=115	81,7	62,3	92,9	87,7	89,4	80,5	91,5	86,9
Elektiv n=90	87,0	63,3	94,3	87,6	91,7	91,7	96,6	90,1
Imperativ n=25	63,3	52,3	86,3	86,3	79,4	52,9	73,9	61,6
T1 Stadium n=106	82,8	62,1	94,8	89,1	91,2	81,0	93,3	88,1
T2, T3 n=6	37,5	-	37,5	-	0,0	-	0,0	-
T1a Stadium Elektiv n=72	89,1	62,9	98,3	89,9	95,5	95,5	100,0	91,7
T1b Stadium n=15	84,6	70,5	92,3	92,3	100,0	66,7	92,9	61,9

### T1 und T2 Tumoren

Zwischen T1 und T2 Tumoren der TNM-Klassifikation von 1997 ergibt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des tumorspezifischen Überlebens (Log-Rank-Test,  $p > 0,05$ , vgl. Abbildung 6).

Abbildung 6 Tumorspezifische Überlebensrate für T1 und T2 Tumoren

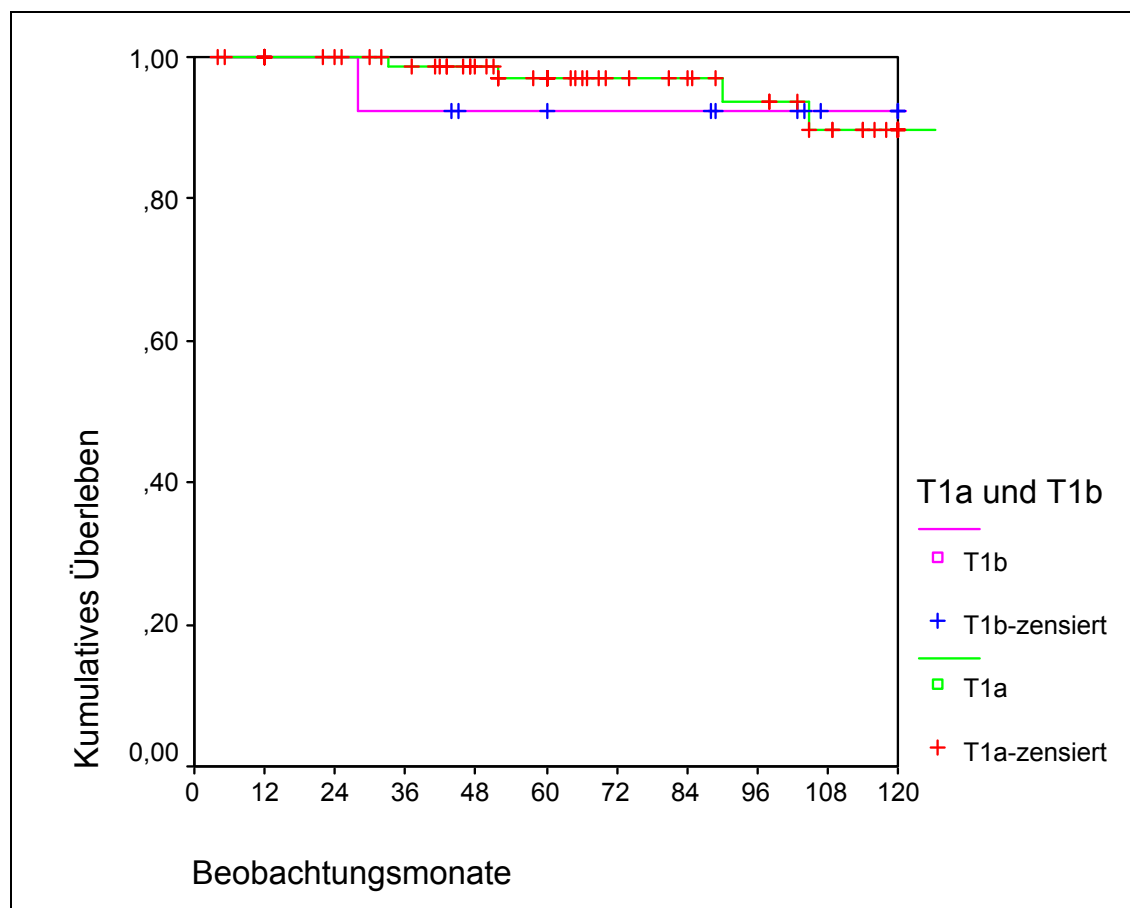


### T1a und T1b Tumoren

Für T1a Tumoren ( $\leq 4,0$  cm) beträgt die tumorspezifische Überlebensrate nach 5 Jahren 96,9% und nach 10 Jahren 89,5%. Bei elektiver Indikation steigern sich die Überlebensraten für dieses T-Stadium auf 98,3% bzw. 89,9%.

Für T1b Tumoren beträgt diese Rate bei 5 Jahren 92,3%, danach stirbt kein Patient aus dieser Gruppe tumorbedingt im Beobachtungszeitraum (vgl. Abbildung 7). Die tumorspezifischen Überlebensraten von T1a und T1b Tumoren sind nicht signifikant verschieden (Log-Rank-Test,  $p > 0,05$ ). Dies gilt auch für die Selektion elektiv operierter Patienten (Log-Rank-Test,  $p > 0,05$ ).

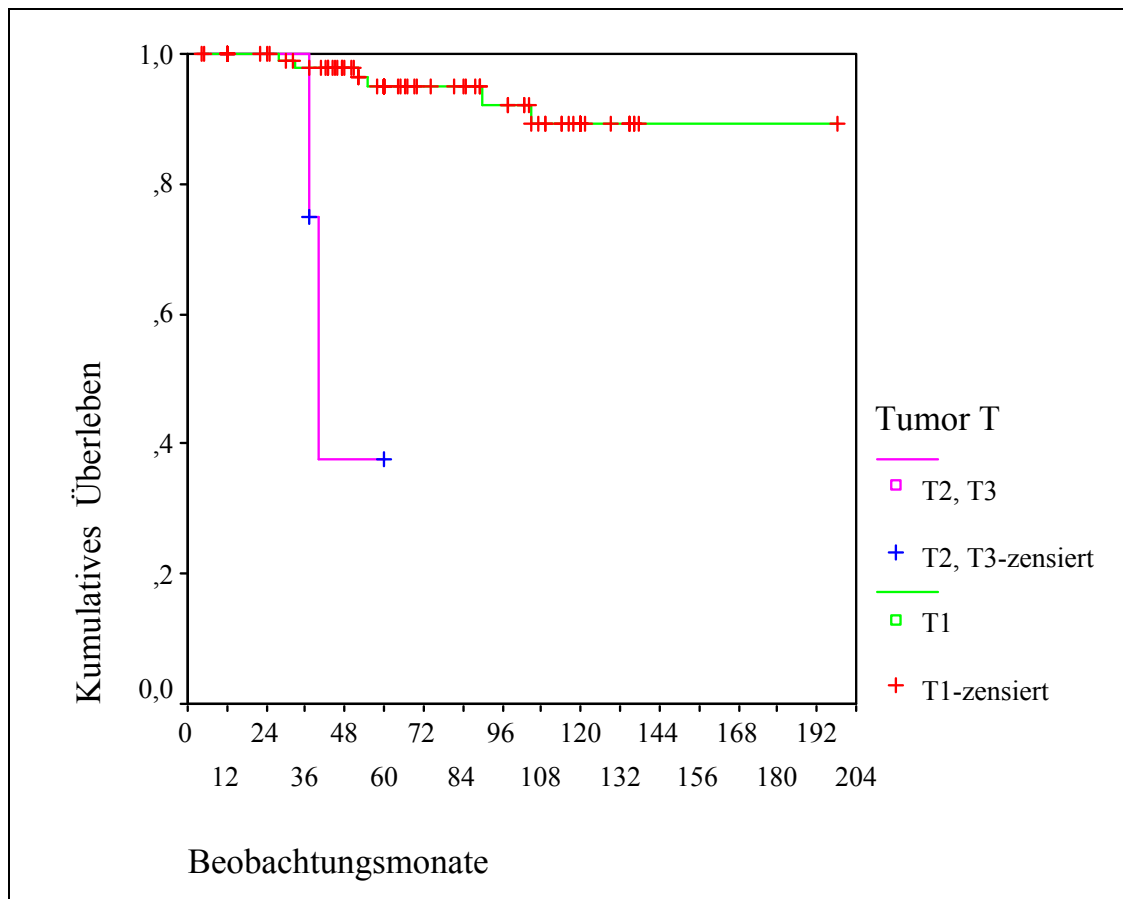
Abbildung 7 Tumorspezifisches Überleben für T1a und T1b Tumoren



### Höhere Tumorstadien

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für T1 Tumoren ist gegenüber der der restlichen Tumorstadien signifikant höher (Log-Rank-Test,  $p < 0,05$ , vgl. Abbildung 8). Während die 5-Jahres-Überlebensrate für T1 Tumoren 82,8% ( $n=106$ ) beträgt, liegt diese für Tumoren mit einer Größe  $> 7\text{cm}$  bei 37,5% ( $n=6$ ).

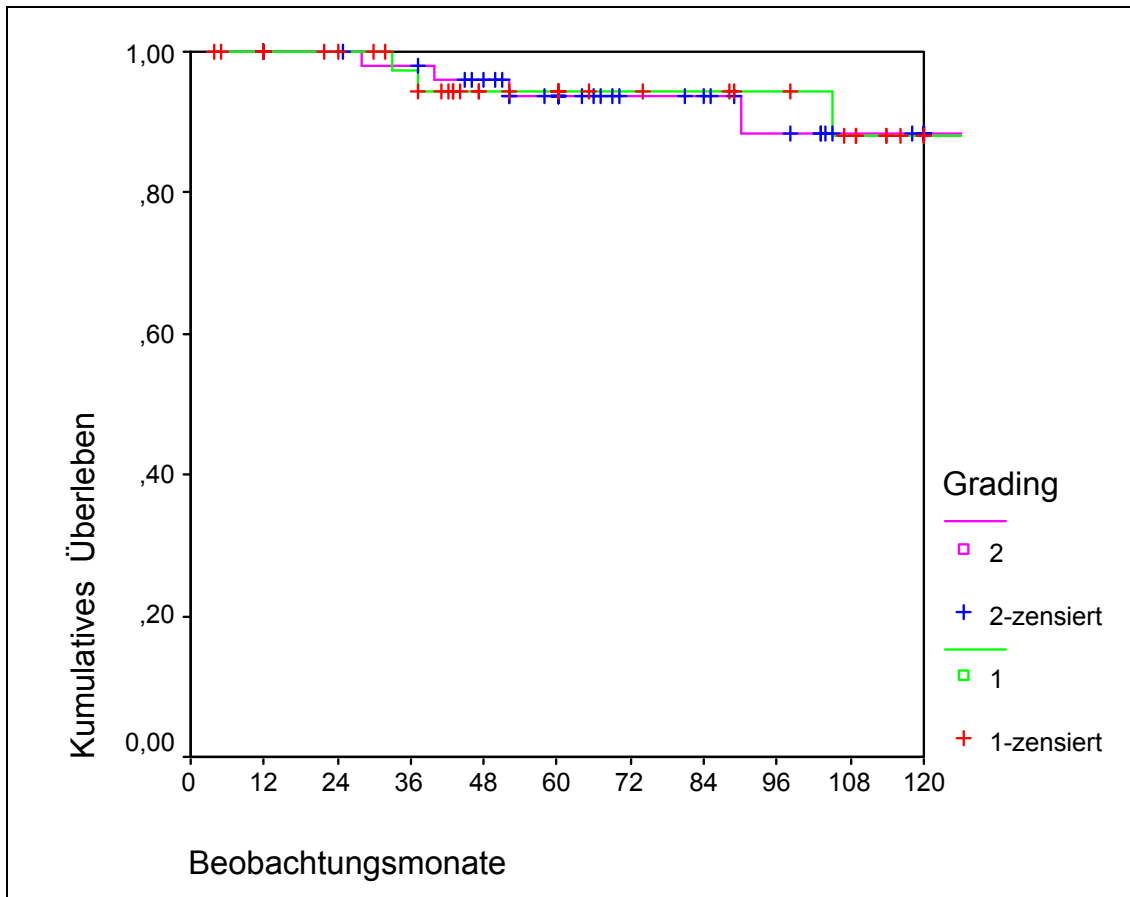
Abbildung 8 Tumorspezifisches Überleben für T1 Tumoren vs. T2 und T3 Tumoren



### Differenzierungsgrad

Die nach Differenzierungsgrad des Tumors unterteilten tumorspezifischen Überlebenskurven sind nicht signifikant verschieden (Log-Rank-Test,  $p > 0,05$ , vgl. Abbildung 9). Es treten im vorliegenden Patientenkollektiv ausschließlich G1 und G2 Tumoren eines Nierenzellkarzinoms auf.

Abbildung 9 Tumorspezifisches Überleben für G1 und G2 Tumoren

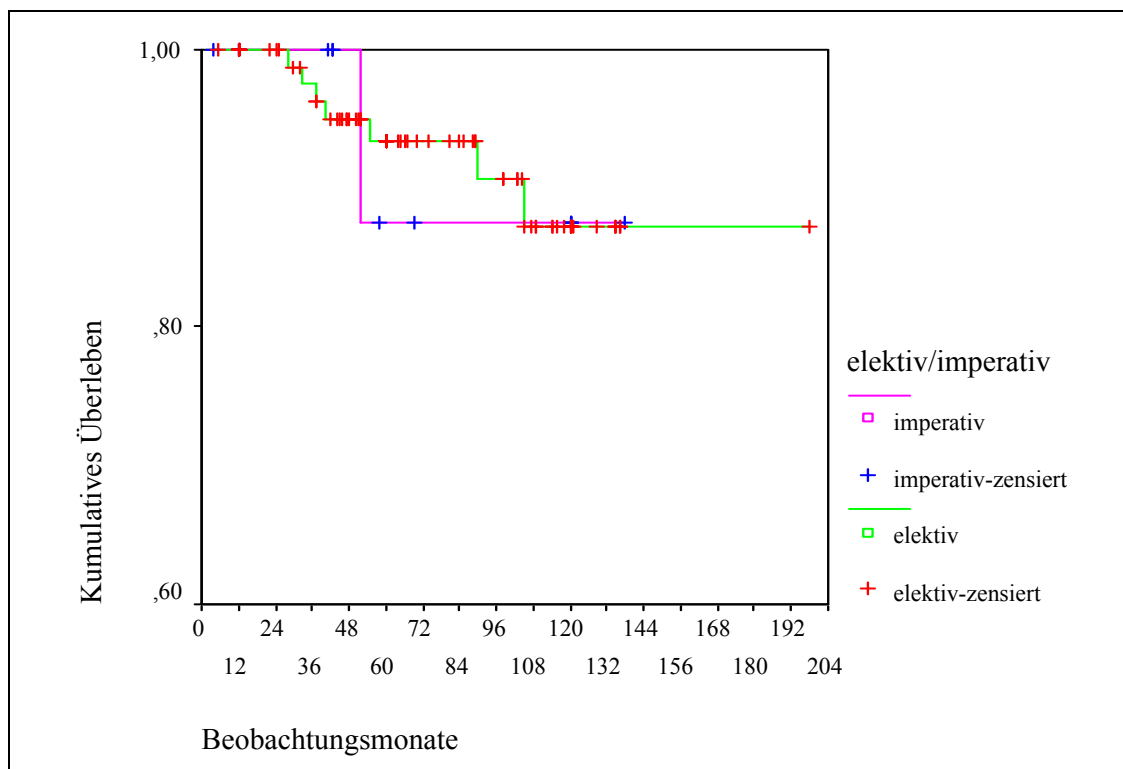


### Elektive vs. imperative Indikation

Von 115 Patienten, von denen Nachsorgetaten vorliegen, sind 90 mit einer elektiven und 25 mit einer imperativen Indikation nierenerhaltend operiert worden. Die allgemeine 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate beträgt für die elektive Gruppe 87,0% bzw. 63,3%. Die tumorspezifische 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate liegt für die elektiv operierten Patienten bei 94,3% bzw. bei 87,6%. Die allgemeine 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate liegt für die imperative Gruppe bei 58,8% bzw. 52,3%. Die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für die imperativ operierten Patienten 86,3%. Nach diesem 5-jährigen Beobachtungszeitraum sind bis 10 Jahre postoperativ keine Patienten an ihrem Tumorleiden verstorben, so dass auch die 10-Jahres-Überlebensrate 86,3% beträgt (vgl. Abbildung 10).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen lässt sich mittels Log-Rank-Test ( $p > 0,05$ ) für den mittleren Beobachtungszeitraum von knapp 6 Jahren weder für das allgemeine Überleben noch für das tumorspezifische Überleben herausstellen. Auch für eine Selektion von T1a Tumoren besteht zwischen den tumorspezifischen Überlebenskurven elektiv und imperativ operierter Patienten kein signifikanter Unterschied (Log-Rank-Test,  $p > 0,05$ ).

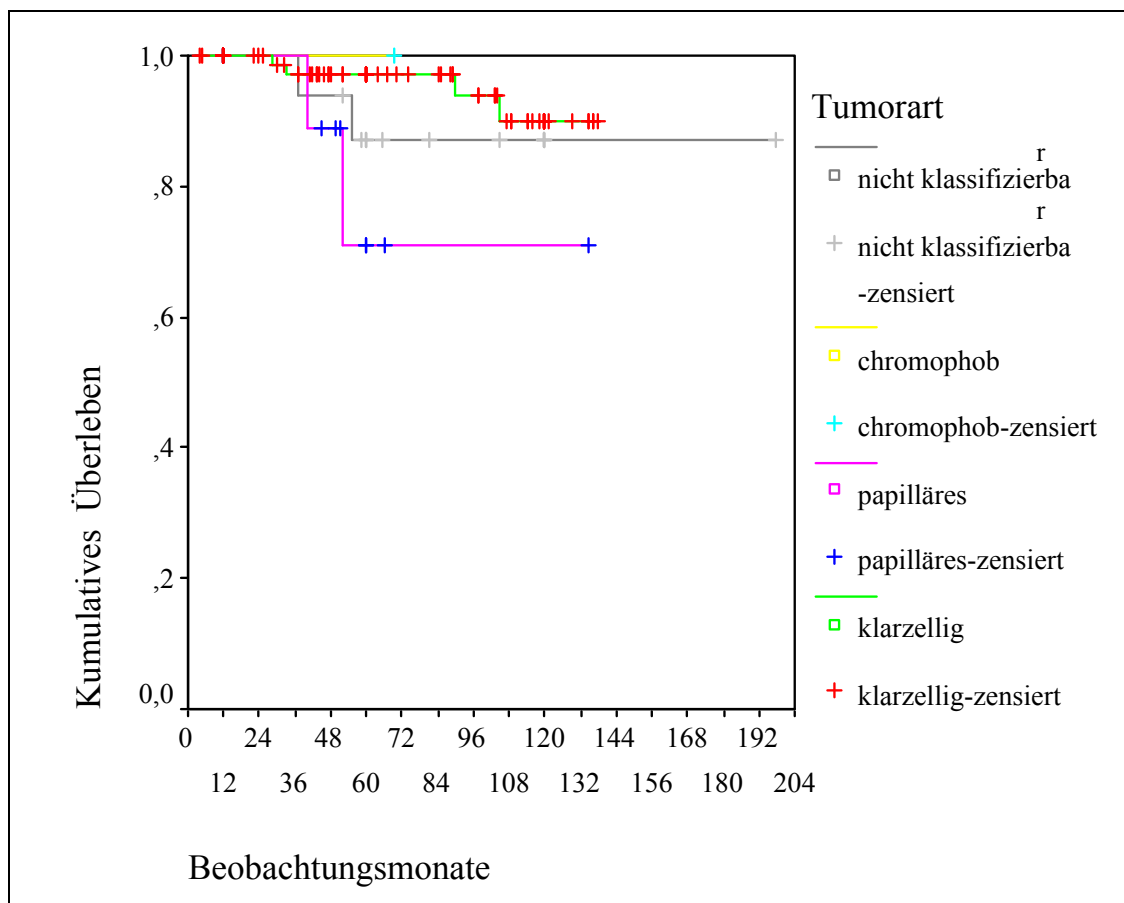
Abbildung 10 Tumorspezifisches Überleben für elektive und imperative Indikation



### Histologische Tumortypen

Beim Vergleich der Überlebenskurven bezüglich der histologischen Tumortypen ergibt sich kein signifikanter Unterschied (Log-Rank-Test,  $p > 0,05$ , vgl. Abbildung 11).

Abbildung 11 Tumorspezifisches Überleben für die histologischen Tumortypen



### Lokalisation

Bezüglich der Prognose für nierenbeckennahe gegenüber peripher gelegenen Tumoren besteht kein signifikanter Unterschied (Log-Rank-Test,  $p > 0,05$ ).

#### 6.2.3 Vergleich des T1 Stadiums des Nierenzellkarzinoms nach der TNM-Klassifikation von 1987 und 1997

Die Tumoren werden in unserer Untersuchung in das T Stadium der TNM-Klassifikation von 1997, z. T. nachträglich, eingeteilt. Das T1 Stadium von 1987



(Hermanek et al., 1989) erfasst organbeschränkte Tumoren bis zu einer Größe von 2,5 cm, während es 1997 auf Tumoren bis 7,0 cm ausgedehnt wird (Wittekind und Wagner, 1997).

Die Tumoren werden nun formal entsprechend ihrer Ausdehnung dem T Stadium der TNM-Klassifikation von 1987 und der von 1997 zugeordnet. Mittels Exaktem Test nach Fisher ( $p > 0,05$ ) kann für das Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied bezüglich des tumorspezifischen Überlebens ausgemacht werden.

#### 6.2.4 Nierenfunktion

Der mittlere Kreatininwert als Ausdruck der Nierenfunktion beträgt für alle nachbeobachteten Patienten 5 Jahre postoperativ 108,4  $\mu\text{mol/l}$  und 10 Jahre postoperativ 102,2  $\mu\text{mol/l}$  (präoperativer Ausgangswert 93,4  $\mu\text{mol/l}$ ). Für die elektiv operierten Patienten liegen die mittleren Kreatininwerte bei 90,9  $\mu\text{mol/l}$  bzw. bei 96,0  $\mu\text{mol/l}$  (präoperativer Ausgangswert 83,8  $\mu\text{mol/l}$ ). Zwischen dem Serumkreatinin präoperativ und 5 Jahre postoperativ sowie 10 Jahre postoperativ besteht laut Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben in der elektiven Gruppe kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ).

#### **Beispiele**

Ein Patient mit elektiver Indikation zur Nierenteilresektion wird im postoperativen Verlauf dialysepflichtig. 1994 wird der 69-jährige Mann organerhaltend an einem T1G2 Tumor operiert. 5 Jahre postoperativ wird ein Kreatininwert von 160  $\mu\text{mol/l}$  bestimmt und 2004 ist der Patient terminal niereninsuffizient.

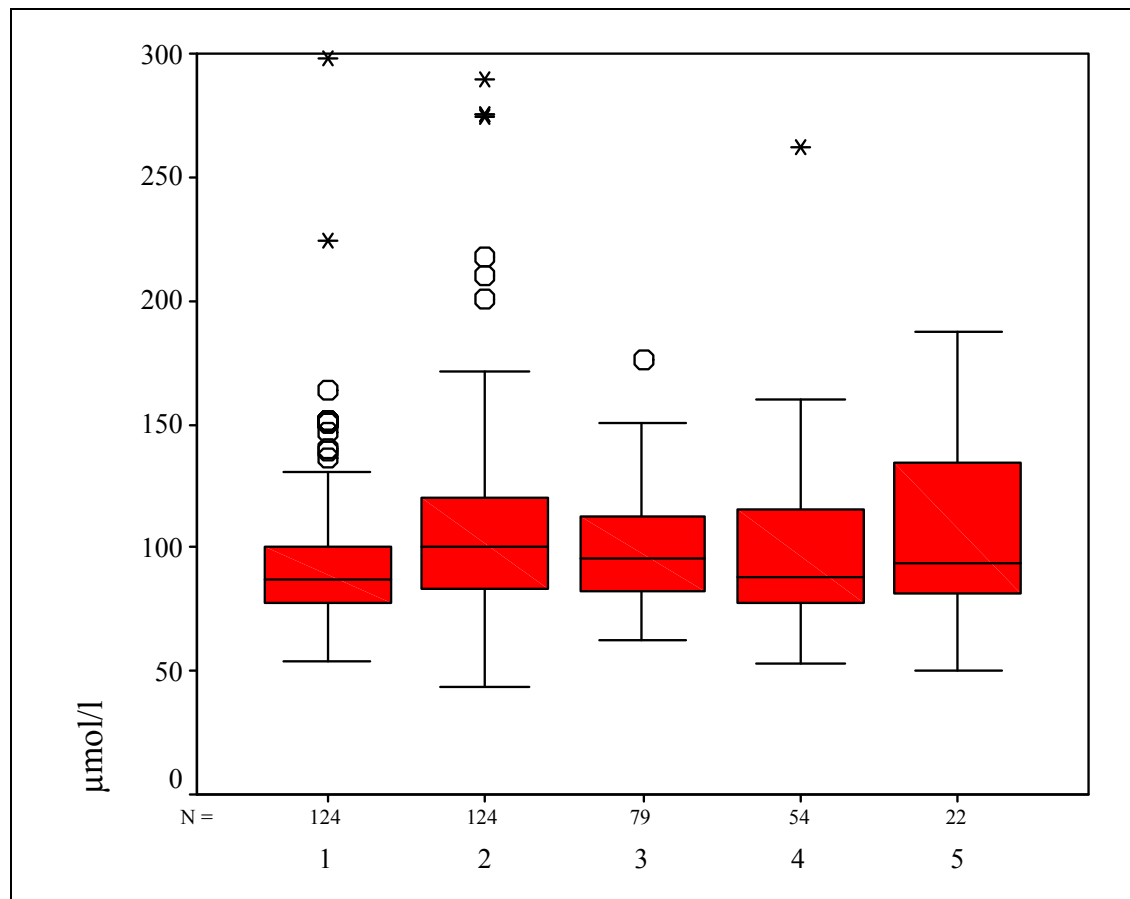
Bei einer 55-jährigen Patientin entwickelt sich nach Nierenteilresektion im Jahre 1998 bei T1G1 Tumor, die bei einer vorbestehenden Niereninsuffizienz im Stadium III imperativ indiziert war, nach 5 Jahren eine hochgradige Niereninsuffizienz mit einem Kreatininwert von 262  $\mu\text{mol/l}$  und einem Harnstoffwert von 16,2  $\text{mmol/l}$ .

Die Tabellen 22 bis 26 sowie Abbildungen 12 bis 15 zeigen eine Zusammenfassung der postoperativen Retentionsparameter im Verlauf für das gesamte Patientenkollektiv sowie unterteilt für die elektiv bzw. imperativ operierte Patientengruppe.

Tabelle 22 Serumkreatinin postoperativ für das gesamte Patientenkollektiv

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<i>Gesamtes Patientenkollektiv: Kreatinin [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</i>					
1 Jahr postoperativ	79	62,0	176,0	98,5	23,4
5 Jahre postoperativ	54	53,0	688,0	108,4	87,3
10 Jahre postoperativ	22	50,0	187,0	102,2	34,6

Abbildung 12 Serumkreatinin im Verlauf für das gesamte Patientenkollektiv

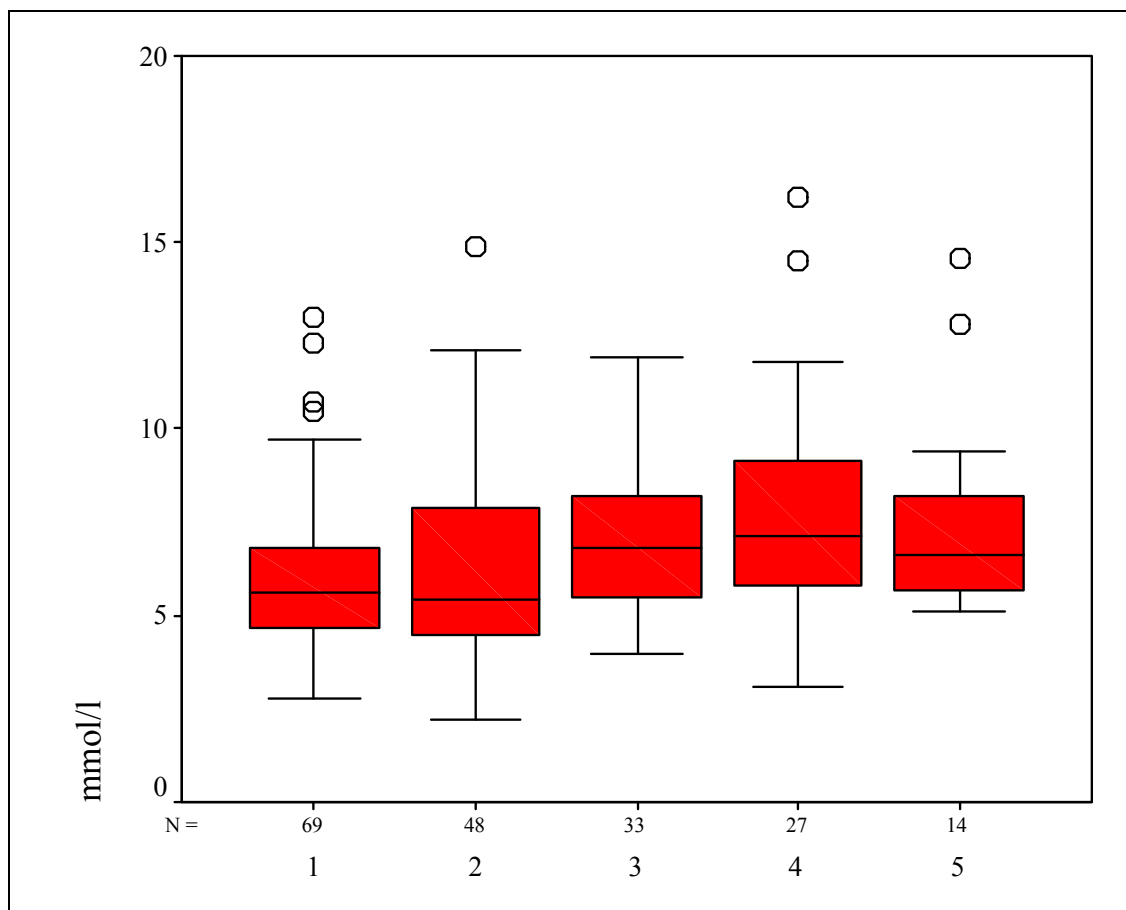


1 - präoperatives Kreatinin, 2 - postoperatives Kreatinin zum Zeitpunkt der Entlassung, 3 - Kreatinin 1 Jahr postoperativ, 4 - Kreatinin 5 Jahre postoperativ, 5 - Kreatinin 10 Jahre postoperativ, \* - Extremwerte (Das Kreatinin eines Patienten beträgt 5 Jahre postoperativ 688  $\mu\text{mol/l}$  und wird aus Anschauungsgründen vernachlässigt, geht aber in die Boxplotdarstellung ein), O - Ausreißer

Tabelle 23 Harnstoff-N postoperativ für das gesamte Patientenkollektiv

	<b>n</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<i>Gesamtes Patientenkollektiv: Harnstoff-N [mmol/l]</i>					
1 Jahr postoperativ	33	4,0	11,9	6,9	1,83
5 Jahre postoperativ	27	3,1	16,2	7,7	2,9
10 Jahre postoperativ	14	5,1	14,6	7,7	2,9

Abbildung 13 Harnstoff-N im Verlauf für das gesamte Patientenkollektiv

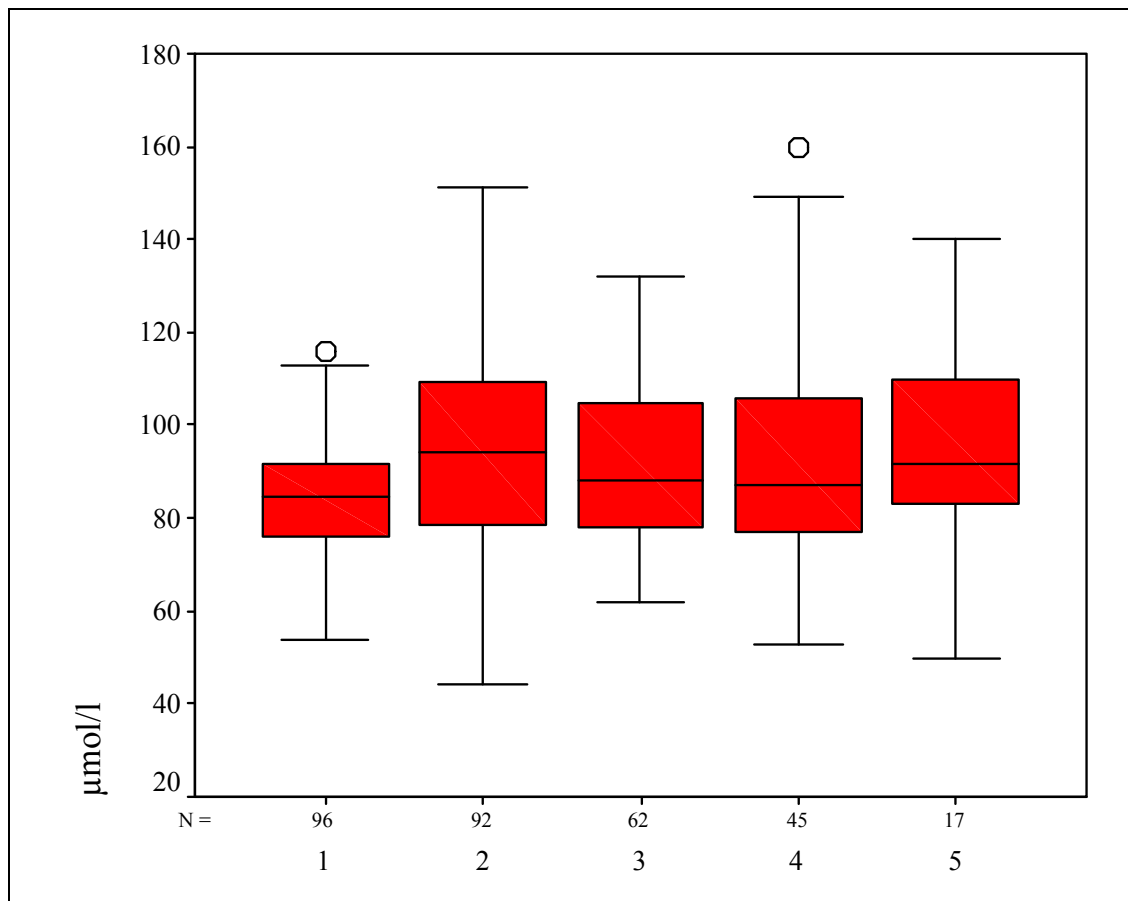


1 - präoperativer Harnstoff, 2 - postoperativer Harnstoff zum Zeitpunkt der Entlassung, 3 - Harnstoff 1 Jahr postoperativ, 4 - Harnstoff 5 Jahre postoperativ, 5 - Harnstoff 10 Jahre postoperativ, (Der Harnstoffwert eines Patienten beträgt präoperativ 43,3 mmol/l und wird aus Anschauungsgründen vernachlässigt, geht aber in die Boxplotdarstellung ein), O - Ausreißer

Tabelle 24 Serumkreatinin postoperativ für die elektive Gruppe

	<b>n</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<i>Bei elektiver Indikation zur Organerhaltung: Kreatinin [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</i>					
1 Jahr postoperativ	62	62,0	132,0	92,1	18,4
5 Jahre postoperativ	45	53,0	160,0	90,9	23,5
10 Jahre postoperativ	17	50,0	140,0	96,0	25,5

Abbildung 14 Serumkreatinin im Verlauf für die elektive Gruppe

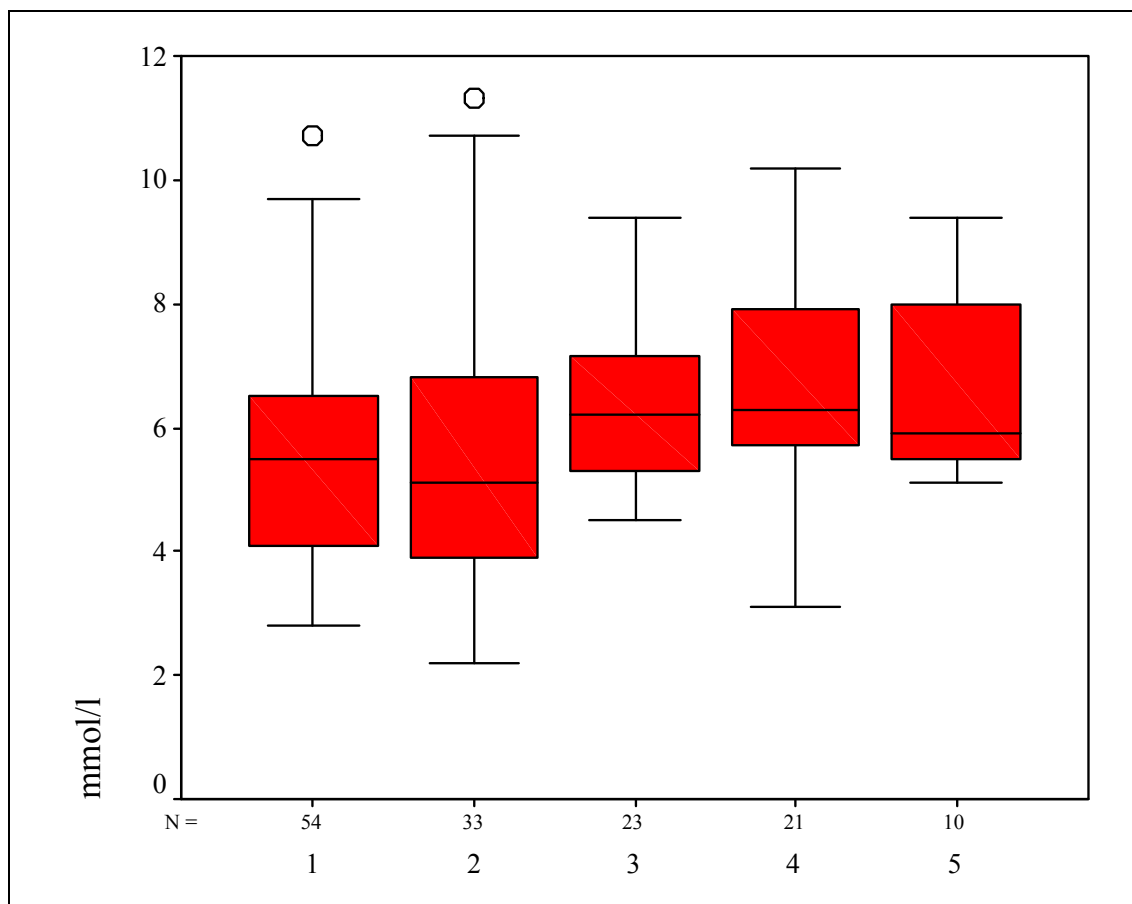


1 - präoperatives Kreatinin, 2 - postoperatives Kreatinin zum Zeitpunkt der Entlassung, 3 - Kreatinin 1 Jahr postoperativ, 4 - Kreatinin 5 Jahre postoperativ, 5 - Kreatinin 10 Jahre postoperativ, O - Ausreißer

Tabelle 25 Harnstoff-N postoperativ für die elektive Gruppe

	<b>n</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<i>Bei elektiver Indikation zur Organerhaltung: Harnstoff [mmol/l]</i>					
1 Jahr postoperativ	23	4,5	9,4	6,4	1,3
5 Jahre postoperativ	21	3,1	10,2	6,8	1,8
10 Jahre postoperativ	10	5,1	9,4	6,5	1,5

Abbildung 15 Harnstoff-N im Verlauf für die elektive Gruppe



1 - präoperativer Harnstoff, 2 - postoperativer Harnstoff zum Zeitpunkt der Entlassung, 3 - Harnstoff 1 Jahr postoperativ, 4 - Harnstoff 5 Jahre postoperativ, 5 - Harnstoff 10 Jahre postoperativ, O - Ausreißer

Tabelle 26 Retentionsparameter postoperativ für die imperative Gruppe

	<b>n</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<i>Bei imperativer Indikation zur Organerhaltung: Kreatinin [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</i>					
1 Jahr postoperativ	17	69,0	176,0	121,8	25,1
5 Jahre postoperativ	9	70,8	688,0	196,1	192,5
10 Jahre postoperativ	5	53,1	187,0	123,0	54,7
<i>Bei imperativer Indikation zur Organerhaltung: Harnstoff [<math>\text{mmol/l}</math>]</i>					
1 Jahr postoperativ	10	4,0	11,9	7,9	2,5
5 Jahre postoperativ	6	6,0	16,2	11,1	3,8
10 Jahre postoperativ	4	6,9	14,6	10,6	3,7

Auf eine Boxplot-Darstellung der Retentionsparameter für die imperative Gruppe wird aufgrund der geringen Patientenzahl verzichtet.

## 7 Diskussion

Inhalt der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Analyse von Patientendaten der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Greifswald bezüglich der organerhaltenden operativen Therapie bei Nierenzellkarzinom der Operationsjahrgänge 1983 bis 2003. Die gewonnenen Daten sollen durch Vergleich mit der Literatur im Sinne einer Qualitätskontrolle genutzt werden.

Im Folgenden werden die Fragestellungen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der statistischen Analysen beantwortet und in Hinblick auf Literaturangaben zur nierenerhaltenden Tumorchirurgie eingeordnet. Der Vergleich zu bisherigen Untersuchungen erfolgt unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Patientenkollektivs, der Operationsjahrgänge und des Beobachtungszeitraumes der vorliegenden Untersuchung. Zudem soll ein Vergleich gezogen werden, der organerhaltende Tumorchirurgie und Tumornephrektomie gegenüberstellt. Den Abschluss bildet eine zusammenfassende Bewertung dieser Studie.

### 7.1 Deskriptive Statistik

- 1) Bestätigen sich die epidemiologischen und tumorspezifischen Charakteristika des Nierenzellkarzinoms der Literatur in diesem Patientenkollektiv?

#### **Geschlecht**

Im oben genannten Zeitraum werden 153 Patienten unter dem Bild eines malignen Tumors nierenerhaltend operiert, wovon bei 134 ein Nierenzellkarzinom histologisch gesichert worden ist. Die Geschlechterverteilung des eigenen Patientenkollektivs entspricht der in der Literatur angegebenen (Krebs in Deutschland, 2004) mit einem Mann : Frau Verhältnis von 2:1. Ein signifikanter Unterschied in der Zuordnung der Tumortypen bezüglich des Geschlechtes besteht nicht.

#### **Alter**

Das mediane Alter der Patienten bei Diagnosestellung beträgt 61 Jahre. Hier wird in der Literatur eine fortlaufende Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes in Frühstadien der

Erkrankung (Mickisch, 1994) erkennbar, was sich auch in den eigenen Ergebnissen andeutet. Vor 1995 liegt der Diagnosezeitpunkt für das vorliegende Patientenkollektiv bei einem mittleren Alter von 61 Jahren, danach bei 59 Jahren. Auch die Tumorgöße verringert sich in den jüngeren Operationsjahrgängen.

### **Histologische Tumortypen**

Die Subtypen des Nierenzellkarzinoms sind von Interesse, da die prognostische Bedeutung unterschiedlich eingeschätzt wird. Störkel gibt in seiner Veröffentlichung „Epitheliale Tumoren der Niere. Pathologische Subtypisierung und zytogenetische Korrelation“ (Störkel, 1999) folgende Verteilung der histologischen Tumortypen für das Nierenzellkarzinom an: 73% klarzelliger, 12% chromophiler bzw. papillärer und 5% chromophober Grundzelltyp. Dementsprechend fällt die Untersuchung der eigenen Stichprobe aus: 73,1% klarzelliger, 11,9% chromophiler bzw. papillärer und 1,5% chromophober Grundzelltyp.

### **Präoperative Diagnostik**

Insgesamt hat in der Klinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald sowohl die Anzahl der Tumornephrektomien als auch die der Nierenteilresektionen zugenommen. Dies ist maßgeblich dem ubiquitären Einsatz des Abdominalultraschalls zuzuschreiben. Die zufällig entdeckten Nierenmalignome befinden sich eher in einem Frühstadium der Erkrankung als in der Gruppe symptomatischer Patienten (Porena et al., 1992). Während hierdurch die Inzidenzzahlen scheinbar steigen, nimmt die tumorbedingte Mortalität durch den frühen Einsatz der Therapie ab (Homma et al., 1995). Die Sensitivität des Ultraschalls für Läsionen ab 2,5 cm werden mit 100%, für 2,0 bis 2,5 cm mit 79% und für noch kleinere Raumforderungen ab 1,5 cm mit 58% angegeben (Jamis-Dow et al., 1996). Tosaka et al. finden unter 45.905 Patienten in der sonographischen Untersuchung der Nieren 19 (0,05%) asymptomatische und 16 (0,6%) symptomatische Nierenmalignome (Tosaka et al., 1990). Trotz dieser geringen Zahlen ist eine Ausweitung der Ultraschalldiagnostik zu fordern, da diese keine Nebenwirkungen für den Patienten birgt und relativ kostengünstig ist. Ein generelles Screening ist sicher aus gesundheitsökonomischer Sicht nicht zu gewährleisten, aber eine Mitbeurteilung der Nieren im Rahmen jeder Oberbauchsonographie möglich. Interessante Ergebnisse hierzu sind aus der Study of Health in Pomerania (SHIP) zu erwarten, die eine Ganzkörperuntersuchung mittels MRT beinhaltet.



Ein generelles Problem bleibt die präoperative Dignitätsbestimmung vor allem kleinerer renaler Raumforderungen. In der eigenen Untersuchung bestätigt sich in 9,2% der 153 Fälle kein Malignom. Hoang-Böhm et al. berichten bei 773 Patienten über benigne Läsionen von 5,5% (Hoang-Böhm et al., 1997) und Becker et al. bei 311 Patienten über 21,9% (Becker et al., 2006). Bei dieser nicht zu vernachlässigen Prozentspanne besteht demnach die Gefahr, dass ein gutartiger Prozess eine radikalen Nephrektomie zur Folge hat. Nur 50 - 60% aller zufällig diagnostizierten Raumforderungen sind Nierenzellkarzinome (Thoenes und Störkel, 1991; Sokoloff et al., 1996). Die derzeitige bildgebende Diagnostik kann gerade bei Läsionen bis 1,5 cm kaum eine sichere Aussage zur Dignität treffen. Für das Onkozytom scheint auch mittels MRT eine sichere Abgrenzung von einem Malignom ohne histologische Befundung unmöglich.

Eine präoperative Biopsie wird zwar zur histopathologischen Beurteilung eines Tumors empfohlen (Wunderlich et al., 2005), ist aber nur in seltenen Fällen angezeigt. Bei negativem histologischen Ergebnis kann ein maligner Tumor nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die präoperativen diagnostischen Möglichkeiten erscheinen demnach insbesondere bei zunehmender Anzahl an kleineren Nierentumoren häufig unzureichend, um einen Malignomverdacht auszuschließen bzw. zu erhärten. Die operative Freilegung ist indiziert (Hoang-Böhm et al., 1997; Israel und Bosniak, 2005) und sollte die Organerhaltung zum Ziel haben. Diese Behandlungsstrategie wird seit 1985 in der Klinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald konsequent verfolgt.

## 7.2 Nachbeobachtung

- 2) Stimmen die Ergebnisse der Nierenteilresektion in Greifswald bezüglich Lokalrezidiven sowie tumorspezifischer Überlebensrate mit den günstigsten in der Literatur überein?

### **Allgemeine und tumorspezifische Überlebensrate**

In unserer Studie wird für 115 Patienten bei einer mittleren Beobachtungszeit von 68,8 Monaten eine allgemeine 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate von 81,7% bzw. 62,3% ermittelt. Die tumorspezifische 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 92,9% bzw. 87,7%. Diese Daten sind identisch mit denen von Hafez et al. (Hafez et al., 1999, vgl. Tabelle 27).

### **Elektive vs. imperative Indikation**

Für die elektive Indikation zur organerhaltenden Operation erreicht die tumorspezifische 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate in der eigenen Studie 94,3% bzw. 87,6%. Für die imperative Indikation beträgt die tumorspezifische 5- und 10-Jahres-Überlebensrate 86,3%. Diese Ergebnisse sind mit der ebenfalls retrospektiv angelegten Studie von Humke et al. vergleichbar (Humke et al., 2001). Roos et al. erreichen bei elektiv operierten Patienten mit einer Tumorgröße  $\leq 4$  cm eine 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate von 97,9% bzw. 94,9% (Roos et al., 2008). Demgegenüber stehen unsere Ergebnisse für diese Patientengruppe mit 98,3% bzw. 89,9%. Tabelle 27 dient dem Vergleich zwischen anderen retrospektiven Studien und der eigenen bezüglich der Überlebensraten.

Tabelle 27 Vergleich der Überlebensraten der eigenen Studie mit der Studienlage

Arbeitsgruppe	n	Beobachtungs- monate	5-JÜR [%]		10-JÜR [%]	
			Allgemein	Tumorspez.	Allgemein	Tumorspez.
Hafez et al., 1999	485	47	81	92	53	80
Beldegrun et al., 1999	146	74	86	91	n. a.	n. a.
Fergany et al., 2000 <sup>1</sup>	107	104	77,0	88,2	45,0	73,0
Humke et al., 2001	248	75	83,0 <sup>3</sup>	98,5 <sup>3</sup>		
			58,0 <sup>4</sup>	81,2 <sup>4</sup>		
Ghavamian et al., 2002	76	n. a.	74,7	80,7	45,8	63,7
Becker et al., 2006 <sup>2</sup>	216	66	n. a.	97,8	n. a.	95,8
Roos et al., 2008a <sup>3</sup>	474	n. a.	n. a.	97,9 <sup>5</sup>	n. a.	95,4
Roos et al., 2008b <sup>4</sup>	124	n. a.	n. a.	78,2 <sup>5</sup>	n. a.	62,6
Eigene Studie	115	69	87,0 <sup>3</sup>	94,3 <sup>3</sup>	63,3 <sup>3</sup>	87,6 <sup>3</sup>
			58,8 <sup>4</sup>	86,3 <sup>4</sup>	52,3 <sup>4</sup>	86,3 <sup>4</sup>
			72 <sup>3,5</sup>	98,3 <sup>3,5</sup>		89,9 <sup>3,5</sup>

<sup>1</sup> Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Erkrankung wurden von der Studie ausgeschlossen.

<sup>2</sup> In diese Studie wurden nur Patienten mit elektiver Indikation zur Nierenteilresektion aufgenommen.

<sup>3</sup> betrifft Patienten mit elektiver Indikation zur Nierenteilresektion

<sup>4</sup> betrifft Patienten mit imperativer Indikation zur Nierenteilresektion

<sup>5</sup> betrifft Patienten mit einem Tumor  $\leq 4$  cm

### Lokalrezidive

Lokalrezidive treten eher bei einer imperativen Indikation zur Nierenteilresektion auf, was auf die zwangsläufig erweiterte Indikation auch bei größerer Ausdehnung des Tumors zurückzuführen ist. Ein Lokalrezidiv wird in der eigenen Untersuchung bei

20% der Patienten in der imperativen Gruppe diagnostiziert. In anderen Untersuchungen variieren die Lokalrezidivraten für die imperative Indikation zwischen 9% (Novick et al., 1989), 12% (Brkovic et al., 1994) und 20,1% (Roos et al., 2008b).

Lokalrezidive bei elektiver Indikation zur Nierenteilresektion beim nicht metastasierten Nierenzellkarzinom sind von besonderer Wichtigkeit zur Evaluierung der Methode. In der elektiven Gruppe der eigenen Untersuchung sind 5 von 90 Patienten (5,6%) von einem ipsilateralen Tumorrezidiv betroffen. Dies entspricht der Rezidivrate der Arbeitsgruppe von Becker (Becker et al., 2006). Roos et al. geben für ihre elektiv operierten Patienten eine Lokalrezidivrate von 4,3% an (Roos et al., 2008a). Ursächlich für unsere gering höhere Rezidivrate bei der elektiven Tumorsektion (5,6% vs. 4,3%) sehen wir hier die „größzügigere“ Entscheidung zur Nierenteilresektion. Der Organerhalt wird stets angestrebt.

Retrospektiv unter Berücksichtigung der Morphologie und des Tumortyps sowie des Operationsberichtes sind hier zwei Entscheidungen zur elektiven Operation, nämlich einmal bei einem 10 cm (pT2G2) und einmal bei einem 2,5 cm (pT3G1) großen Tumordurchmesser, als riskant einzuschätzen. So ist der Verlauf des Patienten mit dem T2 Tumor, intraoperativ als Tumor in einer Zyste imponierend, bei bestätigtem papillärem Karzinom zu diskutieren. Ein Jahr postoperativ wird bei diesem Patienten ein Lokalrezidiv festgestellt und eine radikale Tumornephrektomie vorgenommen. Im weiteren Verlauf finden sich Bauchwandmetastasen und pulmonale Filiae. Dagegen führt die Organerhaltung bei dem klarzelligem Karzinom mit Einbruch in eine Vene (pT3G1) lediglich zum Ergebnis der Nephrektomie. Von den übrigen drei T1 Tumoren (2,5 cm bis 5 cm im Durchmesser) der elektiven Gruppe mit Lokalrezidiv, erfordern zwei die sekundäre Tumornephrektomie und in einem Fall wird eine weitere Nierenteilresektion vorgenommen. Bei einem dieser Patienten wird 4 Jahre nach Tumornephrektomie eine Fernmetastasierung festgestellt.

Steinbach et al. berichten über eine Lokalrezidivrate in ihrer Untersuchung mit überwiegend elektiv operierten Patienten von 3%. Nach einer Zweitoperation sind die Patienten erneut tumorfrei und bieten keinen Anhalt für Metastasen (Steinbach et al., 1992).

Die Gesamtzahl der Tumorrezidive und die näheren Umstände im Verlaufe ihrer Behandlung bestärken die prinzipielle Richtigkeit des Therapiekonzeptes der Organerhaltung, fordern aber bei großem Tumor eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik zur Beurteilung der Tumordignität und der Schnittländer.

- 3) Besteht ein Unterschied im Follow-up der organerhaltenden Tumorresektion unter Berücksichtigung von imperativer bzw. elektiver Indikation?

Die elektiv operierte Patientengruppe unterscheidet sich bezüglich der Überlebenskurve nicht signifikant von der imperativ operierten Gruppe, sowohl alle Tumorstadien als auch allein das Stadium T1a betreffend. Hierbei ist zu beachten, dass sich in der Gruppe der elektiven Indikation 90 Patienten und in der Gruppe der imperativen Indikation nur 25 Patienten befinden, von denen Nachsorgedaten existieren. Trotz Insignifikanz ist erwartungsgemäß tendenziell eine schlechtere Prognose für die imperativ operierten Patienten festzustellen (vgl. Abbildung 10), was in der Literatur bestätigt wird (Brkovic et al., 1994; Hafez et al., 1999; Humke et al., 2001).

- 4) Bestehen Unterschiede im Follow-up der organerhaltenden Tumorresektion für T1a und T1b Tumoren, für T1 und Tumoren in einem höheren Stadium sowie für die histologischen Tumortypen?

In unserer Untersuchung beträgt die tumorspezifische Überlebensrate für T1a Tumoren ( $\leq 4,0$  cm) nach 5 Jahren 97,0% und nach 10 Jahren 89,9%. Bei elektiver Indikation steigern sich die Überlebensraten in der vorliegenden Untersuchung für dieses T-Stadium auf 98,3% bzw. 89,9%. Für T1b Tumoren (4,0 – 7,0 cm) beträgt die Überlebensrate nach 5 Jahren 92,3%, später verstirbt kein Patient aus dieser Gruppe tumorbedingt im Beobachtungszeitraum. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem tumorspezifischen Überleben von T1a und T1b Tumoren liegt nicht vor. Die Untersuchung von Hafez et al. ergibt ebenfalls keine Signifikanz im Vergleich dieser Tumorstadien vor (Hafez et al., 1999).

Das Outcome der T1 Tumoren unterscheidet sich erwartungsgemäß signifikant von höheren Tumorstadien des Nierenzellkarzinoms. Hafez et al. vergleichen die Prognose von Tumoren mit einer Größe bis 4 cm mit solchen, deren Größe 4 cm überschreitet und erhalten hier ebenfalls ein signifikant schlechteres Ergebnis für die größeren Tumoren.

Bezüglich der histologischen Tumortypen finden wir keine unterschiedlichen Überlebensraten. Insbesondere für das papilläre Nierenzellkarzinom, welches durch ein multifokales und bilaterales Wachstum gekennzeichnet ist (Bottaro und Linehan, 2005), können in der eigenen Studie aufgrund der geringen Anzahl (n=16) keine signifikante Häufung an Lokalrezidiven oder eine schlechtere Prognose festgestellt werden. Auch findet sich unter allen multilokulär wachsenden Tumoren (n=6) in dieser Untersuchung kein papilläres Nierenzellkarzinom. Allerdings fällt trotz Insignifikanz beim Betrachten der eigenen Rezidivzahlen der einzelnen Tumortypen tendenziell eine Lokalrezidivhäufung für das papilläre und für das nicht klassifizierbare Nierenzellkarzinom auf (vgl. Tabelle 18).

Die Rolle des papillären Tumortyps wird in anderen retrospektiven Analysen diskutiert. Krejci et al. können in ihrer Arbeit von 2003 auf 344 nierenerhaltend operierte Patienten verweisen, von denen ca. zwei Drittel an einem klarzelligen und ca. ein Drittel an einem papillären bzw. einem chromophoben Nierenzellkarzinom erkrankt waren. Für die Gruppe der klarzelligen Karzinome wurde eine signifikant schlechtere tumorspezifische Überlebensrate berechnet (Krejci et al., 2003). Aktuelle Ergebnisse von Becker et al. zeigen eine höhere Rate an synchron wachsenden bilateralen Tumoren für das papilläre Nierenzellkarzinom (Becker et al., 2008). Die Arbeitsgruppe empfiehlt insbesondere bei jungen Patienten einen Organerhalt anzustreben, da ein erhöhtes Risiko für einen bilateralen Tumorbefall besteht und demnach eine Dialysepflichtigkeit droht. Waldert et al. und Klatter et al. bestätigen ein häufigeres multifokales Wachstum des papillären Tumortyps (Klatter et al., 2007; Waldert et al., 2008). Combes et al. weisen darauf hin, dass gerade Patienten mit einem papillären Nierenzellkarzinom über das Risiko eines Rezidives aufgeklärt werden müssen und eine entsprechende Tumornachsorge erfolgen muss (Combes et al., 2005).

5) Wie verändert sich die Gesamtnierenfunktion postoperativ gemessen an den Retentionsparametern?

In der eigenen Untersuchung wird für die elektiv organerhaltend operierten Patienten, also bei gesunder kontralateraler Niere, 5 Jahre postoperativ ein durchschnittliches Serumkreatinin von 95,7  $\mu\text{mol/l}$  und 10 Jahre postoperativ von 95,2  $\mu\text{mol/l}$  ermittelt, während für die imperativ operierten Patienten ein Kreatininwert von 233,2  $\mu\text{mol/l}$  bzw. 133,5  $\mu\text{mol/l}$  bestimmt wird. Das mittlere 10-Jahres-Kreatinin der imperativen Gruppe, welches niedriger ist als der Vorwert, erklärt sich, da hochgradig niereninsuffiziente Patienten in diesem Zeitraum verstorben sind.

Es besteht bereits präoperativ ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen bezüglich des Serumkreatinins. Dies ist durch eine schon vor der Operation verminderte Nierenfunktion in der imperativen Gruppe zu erklären.

Das präoperative Serumkreatinin der elektiven Patientengruppe steigt im T-Test für gepaarte Stichproben 5 Jahre postoperativ zwar signifikant an, bleibt aber im Normbereich. In der imperativen Gruppe sehen wir keinen signifikanten Anstieg des Serumkreatinins gegenüber der Ausgangssituation. Kritisch anzumerken ist die niedrige Patientenzahl ( $n=5$ ) der ohnehin kleinen imperativen Gruppe, von denen 5 Jahre postoperativ Retentionsparameter vorliegen.

Frühere Bedenken gegen die organerhaltende Tumorchirurgie betreffen die langfristige Entwicklung der Nierenfunktion. Nach einer Nierenteilresektion bei einer Einzelniere ist nach Berichten in der Literatur (Solomon et al., 1985; Foster et al., 1991), aufgrund einer glomerulären Hyperfiltration, das Risiko für Entwicklung einer Proteinurie und Anstieg der Retentionsparameter erhöht. Bei elektiver Indikation ist dieses Argument laut unserer Datenlage nicht haltbar. In der elektiv operierten Gruppe befindet sich das Kreatinin sowohl 5 als auch 10 Jahre postoperativ im Referenzbereich. Zu diesem Ergebnis kommt auch die Arbeitsgruppe von Denzinger (Denzinger et al., 2007).

Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass die Nierenfunktionseinschränkung nach radikaler Nephrektomie erwartungsgemäß höher ist als bei einem Organerhalt. Das Risiko für eine Proteinurie nach Tumornephrektomie ist signifikant höher im Vergleich

zur organerhaltenden Operation (55,2% vs. 34,5%). 10 Jahre postoperativ ist die Inzidenz für eine chronische Niereninsuffizienz nach Entfernung des tumortragenden Organs doppelt so hoch (Lau et al., 2000).

- 6) Welches sind die aussagekräftigsten Prognosefaktoren bei einem Nierenzellkarzinom?

Die höchste Vorhersagekraft der Prognose eines Nierenzellkarzinoms liegt in der TNM-Klassifizierung (Chow et al., 2001; Krejci et al., 2003). Dies kann bei einem signifikanten Unterschied der tumorspezifischen Überlebensrate von T1 Tumoren gegenüber den anderen Tumorstadien auch anhand der eigenen Ergebnisse bestätigt werden.

Für das Grading kann dies in dieser Arbeit nicht herausgestellt werden. Zum einen treten nur G1 und G2 Tumoren auf, welche sich zum anderen bezüglich des Follow-ups nicht signifikant unterscheiden.

### **7.3 Nierenteilresektion vs. Tumornephrektomie beim nicht metastasierten Nierenzellkarzinom**

- 7) Ist die Nierenteilresektion bezüglich Lokalrezidiven und tumorspezifischer Überlebensrate der Tumornephrektomie ebenbürtig bzw. vorteilhafter?

Da in dieser Studie Daten zur Tumornephrektomie bei möglicher Organerhaltung nicht erhoben werden, muss das Outcome der organerhaltenden Tumorchirurgie mit den Nachsorgedaten für die radikale Tumornephrektomie in der Literatur verglichen werden, um eine mögliche Unter- bzw. Überlegenheit der Methode nachzuweisen. Die Follow-up-Daten nach Nierenteilresektion sind mit denen in der Literatur für die radikale Nephrektomie beschriebenen wie folgt vergleichbar.



Beldegrun et al. berichten 1999 über eine tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate nach radikaler Nephrektomie des Gesamtkollektivs von 91,2% (Beldegrun et al., 1999). In unserem Patientenkollektiv beträgt die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate nach Nierenteilresektion 92,9%. Für T1 Tumoren nach der TNM-Klassifikation von 1997 gibt die Arbeitsgruppe von Beldegrun eine tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 97,5% an, der 94,8% des eigenen Patientenkollektivs gegenüber stehen.

Lee et al. selektieren in ihrer 2000 veröffentlichten Arbeit die Patienten bezüglich der Tumorgröße und schließen nur Tumoren bis 4,0 cm (T1a) ein (Lee et al., 2000). Die tumorspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten betragen sowohl für die Patienten nach organerhaltender Chirurgie als auch nach radikaler Tumornephrektomie für diese kleineren Tumoren 95%. In unserer Studie wird, allein die organerhaltend operierten Patienten betreffend, eine Rate von 98,3% erreicht.

Das chirurgische Management des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms wird 1994 noch kontrovers diskutiert. Die radikale Tumornephrektomie wird als Goldstandardbehandlung für lokal begrenzte Tumoren bei gesunder kontralateraler Niere bezeichnet, obwohl bereits seit Mitte der 80er Jahre sehr gute Ergebnisse nach imperativer Organerhaltung bekannt waren. Die vordergründigen Vorteile der radikalen Tumornephrektomie liegen auf der Hand. Es handelt sich im Gegensatz zur organerhaltenden Operation um eine weniger anspruchsvolle Operation, der Tumor wird mit hoher Sicherheit R0 entfernt und kann postoperativ zuverlässig nach dem TNM-System klassifiziert werden (Mickisch, 1994).

Aus mehreren Gründen darf bezweifelt werden, dass die radikale Tumornephrektomie generell einen positiven Einfluss auf die Prognose von Patienten mit einem Nierenzellkarzinom hat. Auch die Schlussfolgerung, dass die einfache Nephrektomie der radikalen Nephrektomie unterlegen sei, beruht auf einer historischen Kontrollserie (Robson et al., 1969) und ist nicht durch eine prospektiv randomisierte Studie überprüft worden. Zudem gibt es deutliche Hinweise, dass die Art des operativen Zuganges und das Ausmaß der Resektion keinen Einfluss auf die Prognose besitzen, sondern lediglich die ohnehin geringe Anzahl von Lokalrezidiven senkt (Mickisch et al., 1990). Der

Vorteil einer gleichzeitigen Lymphadenektomie kann nicht sicher belegt werden (Blom et al., 1992).

Die Verbesserung der Prognose von Patienten mit Nierenzellkarzinom ist eher dem breiten Einsatz der bildgebenden Diagnostik, insbesondere der Sonographie und der damit verbundenen Früherkennung sowie rechtzeitigen Therapie, zuzuschreiben. Patienten, deren Tumorerkrankung als Zufallsbefund bei einer Ultraschall- oder CT-Untersuchung diagnostiziert wird und demnach symptomlos ist, haben somit eine bessere Prognose als Patienten mit tumorbedingten Symptomen, die zur Diagnostik geführt haben (Tosaka et al., 1990).

Bei Patienten mit drohender Dialysepflichtigkeit nach Tumornephrektomie ist ohnehin die organerhaltende Tumorchirurgie die Therapie der Wahl. Die Ergebnisse der Nierenteilresektionen sind bei dieser imperativen Indikation (bilaterale Tumoren, Tumor in einer Einzelniere, vorbestehende Niereninsuffizienz) trotz teilweise ungünstiger Prognosekriterien, wie ausgedehnte Tumorgröße und zentrale Lage, zufriedenstellend (Novick et al., 1989; Morgan und Zincke, 1990). Diese Daten berechtigen auch bei gesunder kontralateraler Niere eine Teilresektion aus elektiver Indikation vorzunehmen. Diese Entwicklung ist zudem der zunehmenden Anzahl von zufällig entdeckten asymptomatischen Nierentumoren im Rahmen von Sonographie- und CT-Untersuchungen zu verdanken. Diese inzidentell diagnostizierten Malignome weisen an sich eine bessere Prognose für den Patienten auf (Thompson und Peek, 1988), sodass die radikale Tumornephrektomie in diesen Fällen als eine Übertherapie gewertet werden muss.

Ein weiteres Argument für die organerhaltende Tumorchirurgie ist, dass in 1 - 2% der Fälle ein metachron wachsendes kontralaterales Malignom auftritt (Uzzo und Novick, 2001), was bei Zustand nach radikaler Tumornephrektomie der Gegenseite ein hohes Risiko für eine Dialysepflichtigkeit bedeutet.

Becker et al. berichten 2006 ausgezeichnete tumorspezifische Überlebensraten nach nierenerhaltender Operation bei den meist kleineren Tumoren und gesunder kontralateraler Niere (Becker et al., 2006). Aufgrund dieser Daten ist die elektive Nierenteilresektion bei Tumoren in frühen Stadien gerechtfertigt. In der Literatur wird

wiederholt diskutiert, bis zu welcher Tumorgröße eine Nierenteilresektion vertretbar ist (Licht et al., 1994; Hafez et al., 1999; Lee et al., 2000). So beschreiben Beldegrun et al. einen Überlebensvorteil für Patienten, die bis zu einer Tumorgröße von 4 cm Durchmesser organerhaltend operiert werden, gegenüber einer Tumornephrektomie (Beldegrun et al., 1999). Kritisiert wird, dass bei diesen guten Ergebnissen hauptsächlich T1a Tumoren eingeschlossen und die Patienten entsprechend selektiert werden. Die jüngeren Studien befürworten eine Nierenteilresektion auch für T1b Tumoren (4,0 – 7,0 cm). Es werden sogar je nach Patientenselektion bessere Ergebnisse präsentiert als für die radikale Nephrektomie. Die Patienten, die in die oben genannten Untersuchungen von Becker et al. aufgenommen wurden, sind eher jung (mittleres Alter 54 Jahre) und haben keine Beschwerden (87% der Patienten). Die mittlere Tumorgröße beträgt 5,0 cm, d. h. unweit der T1-Grenze. Die Tumoren befinden sich laut präoperativer Bildgebung peripher und sind organbegrenzt ohne Mitbeteiligung von Fettkapsel oder venösen Strukturen (Becker et al., 2006).

Gegen eine Ausweitung der elektiven Indikation zur nierenerhaltenden Operation für T1b Tumoren wird angeführt, dass mit der Größe des Tumors die Wahrscheinlichkeit für Multifokalität und Fernmetastasen steigt (Frank et al., 2003). Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass Satellitentumoren mit einer Häufigkeit von ca. 16 - 18,5% in einer tumorbefallenden Niere zu finden sind (Lee und Kim, 1994; Schlichter et al., 2000). Daraus resultierend wird die nierenerhaltende Tumorchirurgie kritisch betrachtet. Satellitentumoren können unentdeckt bleiben und zu einem Lokalrezidiv führen. Der Unterschied wird in der Arbeit von Leibovich et al. deutlich, in der 5,5% der Patienten mit T1b Tumoren nach Nierenteilresektion und nur 2,2% nach radikaler Tumornephrektomie ein Lokalrezidiv entwickeln, obwohl in der Tumornephrektomiegruppe 20,4% T3 und T4 Tumoren erfasst sind (Leibovich et al., 2004). In der Teilresektionsgruppe liegt trotz strenger Selektion der Patienten die Rate der Lokalrezidive deutlich über der der Tumornephrektomie (5,5% vs. 2,2%).

Aus der eigenen Untersuchung muss diesbezüglich ein Fall genannt werden, bei dem es sich um einen 10 cm großen, zystisch imponierenden Tumor handelt und histologisch ein papilläres Karzinom gesichert wird. Hier treten im Verlauf ein Lokalrezidiv mit der Konsequenz einer radikalen Tumornephrektomie, eine Bauchwandmetastasierung und pulmonale Filiae auf.

Als Ursache muss eine inkomplette Resektion aufgrund von Größe und ungünstiger Lage des Tumors sowie möglicher Satellitentumoren angenommen werden. Eine Nephrektomie könnte vermutlich die Lokalrezidivrate senken, geht aber mit den Problemen des Organverlustes einher.

Weitere Bedenken betreffen den Verzicht auf eine Lymphadenektomie und eine ipsilaterale Adrenalektomie wobei deren Benefit generell umstritten ist. Blom et al. können in einer Studie mit 637 Patienten keinen signifikanten Unterschied bezüglich Progressionshäufigkeit und Überlebenszeit mit und ohne Lymphadenektomie feststellen (Blom et al., 1992). Das Vorliegen einer adrenalen Metastase ist unabhängig von der Lokalisation des Tumors und ist laut der Arbeitsgruppe von Bülow nur im Stadium T3 zu finden (Bülow und Sebukat, 1991). Das Risiko adrenaler Metastasen bei Tumoren im Stadium T1 und T2 ist ohne Entfernung der Nebenniere demnach schwindend gering (De Sio et al., 2003).

Für die Nierenteilresektion im speziellen gilt als weiterer Nachteil eine höhere Anforderung für den Operateur. Die Literatur bestätigt zwar einen Rückgang von peri- und postoperativer Morbidität durch weiter verbesserte chirurgische Techniken. Steinbach et al. berichten noch bei 4 - 30% der Patienten über Komplikationen nach organerhaltender Operation, wie Milzverletzung, Urinfisteln, Niereninsuffizienz, Infektionen, Blutverlust und Revisionen (Steinbach et al., 1992). Diese Daten sind aktuell neu einzuschätzen und bestätigen sich in jüngeren Untersuchungen in diesem Ausmaß nicht (Lau et al., 2000).

Die Verbesserung der präoperativen Untersuchungsmethoden, wie der Einsatz des Spiral-CTs mit der Möglichkeit einer 3D-Rekonstruktion der tumortragenden Niere (Wunderlich et al., 2000) oder der Einsatz des MRTs mit koronarer Schnittführung sowie die intraoperative Sonographie mit Kontrastmittelgabe, erleichtern die Entscheidung für oder gegen eine Nierenteilresektion. Letztlich sollte die intraoperative Darstellung des Tumors und die Beurteilung seiner Resezierbarkeit für einen Organerhalt ausschlaggebend sein.

Unsere Ergebnisse nach nierenerhaltender Operation spiegeln die aufgeführten Risiken nicht wider. Für die eigenen Patienten mit einem T1a Tumor und einer elektiven Operationsindikation liegt nach organerhaltender Operation 10 Jahre postoperativ die

Wahrscheinlichkeit lokalrezidivfrei zu sein bei 95,5% bzw. metastasenfrem zu sein bei 91,7%. Herr et al. können auf ein Follow up nach Nierenteilresektion von 10 Jahren verweisen und berichten, dass 95,8% der Patienten kein Lokalrezidiv hatten und 97% frei von Metastasen waren (Herr, 1999). Becker et al. dokumentieren, dass 3 Patienten mit Lokalrezidiv nachträglich erfolgreich nephrektomiert wurden (Becker et al., 2006).

Die 5-Jahres-Überlebensraten unserer Patienten sind mit denen der Arbeitsgruppen von Hafez, Lau und Becker identisch, welche bei 90 – 100% liegen (Hafez et al., 1999; Lau et al., 2000; Becker et al., 2006). Die aktuellen Berichte zur organerhaltenden Nierentumorresektion und unsere eigenen Ergebnisse bestätigen die Richtigkeit dieses Therapiekonzeptes.

Zahlreiche retrospektive Studien vergleichen die Prognose nach einer Nierenteilresektion und nach einer radikalen Nephrektomie beim nicht metastasierten Nierenzellkarzinom. Lerner et al. können keinen signifikanten Unterschied beider Varianten bezüglich der tumorspezifischen Überlebenszeit herausarbeiten (Lerner et al., 1996). Dies zeigen auch Butler et al. 1995 insbesondere bei elektiver Indikation (Butler et al., 1995). Auch jüngere Untersuchungen kommen zu diesem Ergebnis für Tumoren bis 4 cm Größe (Lee et al., 2000). Demnächst folgt eine erste Auswertung einer prospektiven randomisierten Multi-Center-Studie der Arbeitsgruppe von Van Poppel, die das Outcome von radikaler Nephrektomie und Nierenteilresektion beim Nierenzellkarzinom vergleicht (Van Poppel et al., 2007). Entsprechend der bisherigen Ergebnisse der organerhaltenden operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms, einschließlich unserer eigenen Ergebnisse, ist eine solche prospektive Selektion aus Studiengründen ethisch nicht mehr gerechtfertigt.

Eine bessere Lebensqualität haben die Patienten mit einem größeren Anteil restlichen Nierenparenchyms (Clark et al., 2001). Das Risiko einer chronischen hochgradigen Niereninsuffizienz und Proteinurie ist nach radikaler Nephrektomie deutlich höher (Lau et al., 2000). Die Komplikationen, Kosten und Krankenhausaufenthaltsdauer betreffend berechneten Uzzo et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen den Methoden (Uzzo et al., 1999).

Die Tumornachsorge nach Nierenteilresektion ist von entscheidender Bedeutung, um Lokalrezidive oder eine Metastasierung zu erfassen und die notwendige Therapie einzuleiten. Hierfür sind klinische Leitlinien durch die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) bzw. die Europäische Gesellschaft für Urologie (EAU) verfasst worden (Janzen et al., 2003; Rübber, 2007), die u. a. auf den Untersuchungen von Hafez et al. beruhen. Die Inzidenz für postoperative Lokalrezidive bzw. Metastasen liegt für T1N0M0 Tumoren bei 0% bzw. 4,4%, für T2N0M0 Tumoren bei 2% bzw. 5,3%, für T3aN0M0 Tumoren bei 8,2% bzw. 11,5% und für T3bN0M0 Tumoren bei 10,6% bzw. 14,9%. Die meisten Rezidive werden bei T2 Tumoren nach 48 Monaten und bei T3 Tumoren im 6. bis 24. Monat entdeckt (Hafez et al., 1997). Die Daten erlauben entsprechend des initialen Tumorstadiums eine bedarfsgerechte Nachsorge. Für Patienten mit genetischer Prädisposition für ein Nierenzellkarzinom müssen individuelle Nachsorgekonzepte entwickelt werden.

Bei allen Tumorstadien sollte die erste Nachkontrolle 4 – 6 Wochen postoperativ erfolgen und eine körperliche Untersuchung sowie die Bestimmung von Serumkreatinin und Hämoglobin beinhalten. Bei präoperativ erhöhter alkalischen Phosphatase und/oder bei Knochenschmerzen sollte eine Verlaufskontrolle erfolgen, da Fernmetastasen vorliegen können (Kovacs, 1994).

Bei T1 und T2 Tumoren empfiehlt sich in den ersten fünf Jahren alle 6 Monate eine Anamnesenerhebung, eine körperliche Untersuchung und eine Nierenultraschalluntersuchung sowie eine Blutserumuntersuchung auf Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, alkalische Phosphatase und Leberwertstatus. Zudem ist in den ersten fünf Jahren eine jährliche Röntgenuntersuchung des Thorax erforderlich, um pulmonale Filiae auszuschließen. Insbesondere nach einer organerhaltenden Operation wird eine engmaschige Verlaufskontrolle mittels Sonographie und CT gefordert.

Bei höheren Tumorstadien sollte neben der halbjährlichen körperlichen Untersuchung und der jährlichen Thoraxaufnahmen alle zwölf Monate eine sonographische bzw. CT-Bildgebung erfolgen.

- 8) Gibt es für das tumorspezifische Überleben einen signifikanten Unterschied für dieses Patientenkollektiv bezüglich der TNM – Klassifikation von 1987 und der von 1997?

1997 wird das T1 Stadium für Tumoren von maximal 2,5 cm auf 7 cm Größe erweitert (Wittekind und Wagner, 1997). In unserer Studie kann kein signifikanter Unterschied bezüglich des tumorspezifischen Überlebens für das T1 Stadium von 1987 und 1997 ausgemacht werden. Hieraus schlussfolgern wir, dass im Stadium T1 nicht die Größe des Tumors, sondern dessen komplette Entfernung für die Prognose entscheidend ist.

#### **7.4 Kritik an der Studie**

Es handelt sich um eine retrospektive Studie zur organerhaltenden Chirurgie beim Nierenzellkarzinom. 75% der operierten Patienten sind nachbeobachtet worden mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten. Im Zeitraum von 1983 bis 2003 haben sich die präoperative Diagnostik und die Operationsbedingungen stark verändert. Die Zahl der organerhaltenden Operationen hat ständig zugenommen und dies insbesondere unter elektiver Indikation. Mit der Erfahrung der Operateure steigt auch die Sicherheit dieser Methode.

Der Fragebogen für die niedergelassenen Urologen und Hausärzte wurde bewusst reduziert gehalten, um den Kollegen Arbeit zu ersparen und um eine rasche Antwort zu erhalten. Hierbei sind die Nachsorgedaten in Abständen von 1, 5 und 10 Jahren abgefragt worden, was für die Feinheit der Überlebenskurven Abstriche bedeutet. Hingegen sind aber die 5- und 10- Jahres-Daten uneingeschränkt zu verwenden.

Auffällig ist, dass 5 Jahre postoperativ bei 28% der nachbeobachteten Patienten keine Retentionsparameter existieren. Diese wurden von den ambulanten Kollegen erfragt, was eine Diskussion zur Umsetzung der Leitlinien zur Folge hat.

## 7.5 Schlussfolgerung

Die Langzeitergebnisse von Patienten nach einer Nierenteilresektion bei Nierenzellkarzinom an der Klinik für Urologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald entsprechen bezüglich des tumorspezifischen Überlebens den Ergebnissen aktueller Studien.

Die individuelle Entscheidung für den Patienten bei dringendem Nierenmalignomverdacht ist nach Erfassung der Vorbefunde, der Bildgebung und der intraoperativen Darstellung des Tumors sowie des betreffenden Organs zu treffen. Voraussetzung für eine organerhaltende Nierentumorresektion ist die Entfernbarekeit des Malignoms im gesunden Gewebe. Eine intraoperative histologische Diagnostik des Tumors bzw. der Resektionsbasis ist insbesondere größeren Tumoren empfehlenswert. Zum einen kann die Malignität und die Entfernung im Gesunden bestätigt werden. Zum anderen erhält der Operateur die Information, um welchen histologischen Tumortyp es sich handelt. Bei Nachweis eines papillären Grundzelltyps muss sowohl mit der Häufung von ipsilateralen Satellitentumoren als auch mit kontralateralen Tumoren gerechnet werden, sodass eine radikale Tumornephrektomie zwar die Lokalrezidive weitestgehend verhindern könnte, aber bei möglichem kontralateralem Befall eine Notwendigkeit der chronischen Dialyse begünstigen würde.

Demnach ist das Konzept der Nierenerhaltung beim Nierenzellkarzinom nicht nur eine sichere Alternative zur radikalen Tumornephrektomie, sondern unter entsprechenden Selektionskriterien die Therapie der Wahl. Beispielsweise ist für einen 55-jährigen Patienten mit einem nicht metastasierten peripher gelegenen Nierentumor von 6 cm Größe mit einer guten Resezierbarkeit die organerhaltende Operation eine optimale Therapie, denn Nierenparenchym bedeutet Lebensqualität. Ein engmaschiges Tumordispensaire muss nach einer Nierenteilresektion gewährleistet sein.



## 8 Thesen zur öffentlichen Verteidigung

- I. Die radikale Tumornephrektomie ist als Therapie für das nicht metastasierte Nierenzellkarzinom abzulehnen, wenn eine Nierenteilresektion möglich erscheint.
- II. Für das nicht metastasierte Nierenzellkarzinom gilt, dass eine Nierenteilresektion sowohl für die imperative als auch für die elektive Indikation eine sichere Therapieoption darstellt.
- III. Die Entscheidung für eine Nierenteilresektion im T1 Stadium wird nicht von der Größe, sondern von der Resezierbarkeit des Tumors beeinflusst.
- IV. Das Auftreten ipsi- und kontralateraler metachroner Nierenzellkarzinome unterstreicht die Notwendigkeit einer organerhaltenden Therapiestrategie, da andernfalls eine terminale Niereninsuffizienz droht.
- V. Erhalt von Nierenparenchym bedeutet mehr Lebensqualität für den Patienten.
- VI. Die Rate von Lokalrezidiven steigt mit der „großzügigeren“ Entscheidung für eine Nierenteilresektion.
- VII. Die Tumornachsorge ist von entscheidender Bedeutung, um Lokalrezidive oder eine Metastasierung frühzeitig zu erfassen.
- VIII. Eine prospektive Selektion aus Studiengründen zum Vergleich von Nierenteilresektion und radikaler Tumornephrektomie ist ethisch nicht mehr gerechtfertigt.

## 9 Literaturverzeichnis

Amendola, M. A., Bree, R. L., Pollack, H. M., Francis, I. R., Glazer, G. M., Jafri, S. Z., et al. (1988). Small renal cell carcinoma: resolving a diagnostic dilemma. *Radiology*, 166, 637-641.

Atlas der Krebsinzidenz in der DDR 1961-1989, 1994. Berlin, Wiesbaden.

Baltarowich, O. H., & Kurtz, A. B. (1987). Sonographic evaluation of renal masses. *Urol Radiol*, 9(2), 79-87.

Basting, R. F., Djakovic, N., & Widmann, P. (2000). Use of water jet resection in organ-sparing kidney surgery. *J Endourol*, 14(6), 501-505.

Becker, F., Siemer, S., Humke, U., Hack, M., Ziegler, M., & Stöckle, M. (2006). Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: Long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol*, 49(2), 308-313.

Becker, F., Siemer, S., Hack, M., Humke, U., Ziegler, M., & Stöckle, M. (2006). Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm. *Eur Urol*, 49(6), 1058-1063; discussion 1063-1054.

Becker, F., Siemer, S., Tzavaras, A., Suttman, H., & Stöckle, M. (2008). Long-term survival in bilateral renal cell carcinoma: a retrospective single-institutional analysis of 101 patients after surgical treatment. *Urology*, 72(2), 349-353.

Belldegrun, A., Tsui, K. H., deKernion, J. B., & Smith, R. B. (1999). Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. *J Clin Oncol*, 17(9), 2868-2875.

Bichler, K. H., & Wechsel, H. W. (1999). The problematic nature of metastasized renal cell carcinoma. *Anticancer Research*, 19, 1463-1466.

Blacher, E., Johnson, D. E., & Haynie, T. P. (1985). Value of routine radionuclide bone scans in renal cell carcinoma. *Urology*, 26(5), 432-434.

Blackley, S. K., Ladaga, L., Woolfitt, R. A., & Schellhammer, P. F. (1988). Ex situ study of the effectiveness of enucleation in patients with renal cell carcinoma. *Journal of Urology*, 140, 6-10.

Blom, J. H. M., Schröder, F. H., & Sylvester, R. (1992). The therapeutic value of lymphadenectomy in conjunction with radical nephrectomy in non-metastatic renal cancer - results of an EORTC Phase III Study. *Journal of Urology*, 147, 422.

Boeminghaus, H. (1954). *Urologie - Operative Therapie - Klinik - Indikation* (Vol. 2. Auflage): Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing.

- Bono, A. V., & Lovisolo, J. A. (1997). Renal cell carcinoma--diagnosis and treatment: state of the art. *Eur Urol*, 31 Suppl 1, 47-55.
- Bosniak, M. A. (1997). The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol*, 157(5), 1852-1853.
- Bottaro, D. P., & Linehan, W. M. (2005). Multifocal renal cancer: genetic basis and its medical relevance. *Clin Cancer Res*, 11(20), 7206-7208.
- Brkovic, D., Riedasch, G., Waldherr, R., Röhl, L., & Staehler, G. (1994). Lokale Rezidive nach organerhaltender Nierentumorchirurgie. *Urologe A*, 33, 104-109.
- Bülow, H., & Sebukat, D. (1991). Ist die Adrenalectomie bei der Tumornephrektomie immer erforderlich? *Urologe A*, 30, 341-343.
- Butler, B. P., Novick, A. C., Miller, D. P., Campbell, S. A., & Licht, M. R. (1995). Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*, 45, 34.
- Campbell, S. C., Novick, A. C., Strem, S. B., Klein, E., & Licht, M. (1994). Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. *J Urol*, 151(5), 1177-1180.
- Chow, G. K., Myles, J., & Novick, A. C. (2001). The Cleveland Clinic experience with papillary (chromophil) renal cell carcinoma: clinical outcome with histopathological correlation. *Can J Urol*, 8(2), 1223-1228.
- Choyke, P. L. (1997). Detection and staging of renal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 5(1), 29-47.
- Chute, R., Soutter, L., & Kerr, W. S., Jr. (1949). The value of the thoracoabdominal incision in the removal of kidney tumors. *N Engl J Med*, 241(24), 951-960, illust.
- Clark, P. E., Schover, L. R., Uzzo, R. G., Hafez, K. S., Rybicki, L. A., & Novick, A. C. (2001). Quality of life and psychological adaptation after surgical treatment for localized renal cell carcinoma: impact of the amount of remaining renal tissue. *Urology*, 57(2), 252-256.
- Combes, F., Saidi, A., Delaporte, V., Lechevallier, E., Andre, M., Daniel, L., et al. (2005). [Tubulopapillary tumours of the kidney: prognostic value and therapeutic implications of the distinction between type 1 and type 2 based on a series of 58 cases]. *Prog Urol*, 15(6), 1062-1069.
- Corman, J. M., Penson, D. F., Hur, K., Khuri, S. F., Daley, J., Henderson, W., et al. (2000). Comparison of complications after radical and partial nephrectomy: results from the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *BJU Int*, 86(7), 782-789.
- De Sio, M., Autorino, R., Di Lorenzo, G., Damiano, R., Cosentino, L., De Placido, S., et al. (2003). Adrenalectomy: defining its role in the surgical treatment of renal cell carcinoma. *Urol Int*, 71(4), 361-367.

- Delahunt, B., Bethwaite, P. B., Nacey, J. N., & Ribas, J. L. (1993). Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: comparison with tumour grade, mitotic index, and silver-staining nucleolar organizer region numbers. *J Pathol*, 170(4), 471-477.
- Delahunt, B., & Eble, J. N. (1997). Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol*, 10(6), 537-544.
- Denzinger, S., Ganzer, R., Fink, A., Wieland, W. F., & Blana, A. (2007). Open partial nephrectomy for imperative and elective indications comparison of peri-operative data and long-term follow-up. *Scand J Urol Nephrol*, 41(6), 496-500.
- Fergany, A., Haez, K. S., & Novick, A. C. (2000). Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10 years followup. *Journal of Urology*, 163, 442-445.
- Fischer, C. G. (1999). [Etiology, pathogenesis and therapy of renal cell carcinoma]. *Radiologe*, 39(5), 343-349.
- Foley, F. B., Mulvaney, W. P., Richardson, E. J., & Victor, I. (1952). Radical nephrectomy for neoplasms. *J Urol*, 68(1), 39-49.
- Foster, M. H., Sant, G. R., Donohoe, J. F., & Harrington, J. T. (1991). Prolonged survival with a remnant kidney. *Am J Kidney Dis*, 17(3), 261-265.
- Frank, I., Blute, M. L., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Weaver, A. L., & Zincke, H. (2003). Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol*, 170(6 Pt 1), 2217-2220.
- Frank, I., Blute, M. L., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Weaver, A. L., Leibovich, B. C., et al. (2003). A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*, 170(6 Pt 1), 2225-2232.
- Ghavamian, R., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Weaver, A. L., Zincke, H., & Blute, M. L. (2002). Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *Journal of Urology*, 168, 454-459.
- Giuliani, L., Giberti, C., Martorana, G., & Rovida, S. (1990). Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol*, 143(3), 468-473; discussion 473-464.
- Gnarra, J. R., Tory, K., Weng, Y., Schmidt, L., Wei, M. H., Li, H., et al. (1994). Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet*, 7(1), 85-90.
- Grawitz, P. (1883). Die sogenannten Lipome der Niere. *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, 282, 724-736.

Greschner, M., Siegmund, M., & Alken, P. (1997). Genetische Grundlagen hereditärer urologischer Erkrankungen. Teil 2: Maligne Erkrankungen und Syndrome. *Akt. Urologe*, 28, 4-23.

Grossman, H. B., Sommerfield, D., Konnak, J. W., & Bromberg, J. (1994). Long-term assessment of renal function following nephrectomy for stage I renal carcinoma. *Br J Urol*, 74(3), 279-282.

Hafez, K. S., Novick, A. C., & Campbell, S. C. (1997). Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. *Journal of Urology*, 157, 2067.

Hafez, K. S., Fergany, A. F., & Novick, A. C. (1999). Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol*, 162(6), 1930-1933.

Harada, H., Furuya, M., Ishikura, H., Shindo, J., Koyanagi, T., & Yoshiki, T. (2002). Expression of matrix metalloproteinase in the fluids of renal cystic lesions. *J Urol*, 168(1), 19-22.

Hermanek, P., Scheibe, O., Spiessl, B., & Wagner, G. (1989). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Berlin: Akademie-Verlag.

Herr, H. W. (1999). Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year followup. *J Urol*, 161(1), 33-34; discussion 34-35.

Herring, J. C., Enquist, E. G., Chernoff, A., Linehan, W. M., Choyke, P. L., & Walther, M. M. (2001). Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. *J Urol*, 165(3), 777-781.

Herrlinger, A., Schrott, K. M., Schott, G., & Sigel, A. (1991). What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol*, 146(5), 1224-1227.

Herts, B. R., & Remer, E. M. (2000). The role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal and adrenal mass. *AUA Update Series* 2000, 19, 282-287.

Hoang-Böhm, J., Jünemann, K.-P., Krauschick, A., & Alken, P. (1997). Diagnostik und operatives Vorgehen bei vom Nierenzellkarzinom abweichenden Raumforderungen der Niere. *Aktuelle Urologie*, 28, 307-315.

Homma, Y., Kawabe, K., Kitamura, T., Nishimura, Y., Shinohara, M., Kondo, Y., et al. (1995). Increased incidental detection and reduced mortality in renal cancer--recent retrospective analysis at eight institutions. *Int J Urol*, 2(2), 77-80.

Humke, U., Siemer, S., Lindenmeir, T., & Ziegler, M. (2001). Langzeitergebnisse organerhaltender Nierentumor Chirurgie beim Nierenzellkarzinom. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*, 5, 7-12.

- Israel, G. M., & Bosniak, M. A. (2003). Follow-up CT of moderately complex cystic lesions of the kidney (Bosniak category IIF). *AJR Am J Roentgenol*, 181(3), 627-633.
- Israel, G. M., & Bosniak, M. A. (2005). An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*, 66(3), 484-488.
- Jamis-Dow, C. A., Choyke, P. L., Jennings, S. B., Linehan, W. M., Thakore, K. N., & Walther, M. M. (1996). Small (< or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology*, 198(3), 785-788.
- Janetschek, G., Daffner, P., Peschel, R., & Bartsch, G. (1998). Laparoscopic nephron sparing surgery for small renal cell carcinoma. *J Urol*, 159(4), 1152-1155.
- Janzen, N. K., Kim, H. L., Figlin, R. A., & Beldegrun, A. S. (2003). Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am*, 30(4), 843-852.
- Jensen, O. M., Esteve, J., Moller, H., & Renard, H. (1990). Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer*, 26(11-12), 1167-1256.
- Kardar, A. H., Arafa, M., Al Suhaibani, H., Pettersson, B. A., Lindstedt, E., Hanash, K. A., et al. (1998). Feasibility of adrenalectomy with radical nephrectomy. *Urology*, 52(1), 35-37.
- Klatte, T., Wunderlich, H., Patard, J. J., Kleid, M. D., Lam, J. S., Junker, K., et al. (2007). Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience. *BJU Int*, 100(1), 21-25.
- Kovacs, G. (1994). The value of molecular genetic analysis in the diagnosis and prognosis of renal cell tumors. *World Journal of Urology*, 12, 64-68.
- Kovacs, G. (1999). Molekulare Genetik und Diagnose der Nierenzelltumoren. *Der Urologe A*, 38, 433-441.
- Krebs in Deutschland. Saarbrücken: Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. (2004)
- Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends, 6. überarbeitete Aufl., Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2008)
- Krejci, K. G., Blute, M. L., Cheville, J. C., Sebo, T. J., Lohse, C. M., & Zincke, H. (2003). Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: clinicopathologic features predictive of patient outcome. *Urology*, 62(4), 641-646.
- Lackner, K., Koischwitz, D., Molitor, B., Vogel, J., & Schmidt, S. (1984). Treffsicherheit in der Diagnostik renaler Raumforderungen: Computertomographie, Sonographie, Urographie, Angiographie. *Fortschritt Röntgenstrahlung*, 140, 363-372.

Lamiell, J. M., Salaza, F. G., & Hsia, Y. E. (1989). Von Hippel-Lindau disease. Affecting 43 members of a single kindred. *Medicine*, 68, 1-29.

Lau, W. K., Blute, M. L., Weaver, A. L., Torres, V. E., & Zincke, H. (2000). Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc*, 75(12), 1236-1242.

Lee, S. E., & Kim, H. H. (1994). Validity of kidney-preserving surgery for localized renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 25(3), 204-208.

Lee, C. T., Katz, J., Shi, W., Thaler, H. T., Reuter, V. E., & Russo, P. (2000). Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol*, 163(3), 730-736.

Leibovich, B. C., Blute, M. L., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Weaver, A. L., & Zincke, H. (2004). Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol*, 171(3), 1066-1070.

Lerner, S. E., Hawkins, C. A., Blute, M. L., Grabner, A., Wollan, P. C., Eickholt, J. T., et al. (1996). Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol*, 155(6), 1868-1873.

Levey, A. S., Coresh, J., Greene, T., Marsh, J., Stevens, L. A., Kusek, J. W., et al. (2007). Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*, 53(4), 766-772.

Licht, M. R., Novick, A. C., & Goormastic, M. (1994). Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol*, 152(1), 39-42.

Lindblad, P., Mellemgard, A., Schlehofer, B., Adami, H.-O., McCredie, M., McLaughlin, J. K., et al. (1995). International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones. *International Journal of Cancer*, 61, 192-198.

Lindblad, P., et al. (1995). International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*, 61(5), 601-605.

Linehan, W. M., Walther, M. M., & Zbar, B. (2003). The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol*, 170(6 Pt 1), 2163-2172.

Mandel, J. S., McLaughlin, J. K., Schlehofer, B., Mellemgard, A., Helmert, U., Marberger, M. (1988). Organerhaltende Nierentumorexzision. *Aktuelle Urologie*, 19(2), 58-66.

Marberger, M., & Janetschek, G. (2007). [Renal cell carcinoma--developments in therapy]. *Urologe A*, 46(5), 475-477.

McCredie, M., Pommer, W., McLaughlin, J. K., Stewart, J. H., Lindblad, P., Mandel, J. S., et al. (1995). International renal-cell cancer study. II. Analgesics. *International Journal of Cancer*, 60, 345-349.

McLaughlin, J. K., Lindblad, P., Mellemegaard, A., McCredie, M., M., J.S., Schlehofer, B., et al. (1995). International renal cell cancer study. I. Tobacco use. *International Journal of Cancer*, 60, 194-198.

McNichols, D. W., Segura, J. W., & DeWeerd, J. H. (1981). Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *Journal of Urology*, 126, 17-23.

Klinisches Krebsregister in Mecklenburg-Vorpommern, 5. gemeinsamer Sachbericht 2005. Rostock. 2007

Mellemegaard, A., Lindblad, P., Schlehofer, B., Bergström, R., Mandel, J. S., McCredie, M., et al. (1995). International renal-cell cancer study III. Role of weight, height, physical activity and use of amphetamines. *International Journal of Cancer*, 60, 350-354.

Mickisch, G., Tschada, R., & Rassweiler, J. (1990). Das lokale Rezidiv nach Nierentumoroperation. *Akt. Urologe*, 21, 77-81.

Mickisch, G. H. (1994). Therapie des Nierenzellkarzinomes - Eine Aktualisierung notwendig? *Akt. Urologe*, 25, 77-83.

Mickisch, G., Carballido, J., Hellsten, S., Schulze, H., & Mensink, H. (2001). Guidelines on renal cell cancer. *Eur Urol*, 40(3), 252-255.

Moll, V., Becht, E., & Ziegler, M. (1993). Kidney preserving surgery in renal cell tumors: indications, techniques and results in 152 patients. *J Urol*, 150(2 Pt 1), 319-323.

Montie, J. E., & Novick, A. C. (1988). Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Journal of Urology*, 140, 129-130.

Morgan, W. R., & Zincke, H. (1990). Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended follow-up. *Journal of Urology*, 144, 852-857.

Mostofi, F. K., Davis, C. J., Sobin, L. H., & countries, a. p. i. s. (1998). Histological typing of kidney tumours. WHO International Histological Classification of Tumours.: Springer-Verlag.

Mukamel, E., Konichezky, M., Engelstein, D., & Servadio, C. (1988). Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. *J Urol*, 140(1), 22-24.

Novick, A. C., Strem, S., Montie, J. E., Pontes, J. E., Siegel, S., Montague, D. K., et al. (1989). Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients. *J Urol*, 141(4), 835-839.



- Ornstein, D. K., Lubensky, I. A., Venzon, D., Zbar, B., Linehan, W. M., & Walther, M. M. (2000). Prevalence of microscopic tumors in normal appearing renal parenchyma of patients with hereditary papillary renal cancer. *J Urol*, 163(2), 431-433.
- Paul, R., Mordhorst, J., Busch, R., Leyh, H., & Hartung, R. (2001). Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell cancer: a new algorithm. *J Urol*, 166(1), 59-62.
- Pavlovich, C. P., Schmidt, L. S., & Phillips, J. L. (2003). The genetic basis of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 30(3), 437-454, vii.
- Petritsch, P. H., Rauchenwald, M., Zechner, O., Ludvik, W., Pummer, K., Urlesberger, H., et al. (1990). Results after organpreserving surgery for renal cell carcinoma. An Austrian multicenter study. *European Urology*, 18(84-87).
- Pittman, K., & Selby, P. (1994). The management of renal cell carcinoma. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 16, 181-200.
- Pollack, H. M., Banner, M. P., Arger, P. H., Peters, J., Mulhern, C. B., Jr., & Coleman, B. G. (1982). The accuracy of gray-scale renal ultrasonography in differentiating cystic neoplasms from benign cysts. *Radiology*, 143(3), 741-745.
- Pomer, S. (1998). Diagnostische und therapeutische Standards in der Urologischen Onkologie. *Journal of Urology*, 138, 1379-1381.
- Porena, M., Vespasiani, G., Rosi, P., Costantini, E., Virgili, G., Mearini, E., et al. (1992). Incidentally detected renal cell carcinoma: role of ultrasonography. *J Clin Ultrasound*, 20(6), 395-400.
- Robson, C. J., Churchill, B. M., & Anderson, W. (1969). The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Journal of Urology*, 101, 297-301.
- Roos, F. C., Pahernik, S., Brenner, W., & Thüroff, J. W. (2008a). Elektive organerhaltende Nierentumorchirurgie bei normaler Gegenniere. *Urologe*, 47, 824-829.
- Roos, F. C., Pahernik, S., Elsäßer, A., Victor, A., Brenner, W., & Thüroff, J. W. (2008b). Imperative organerhaltende Nierentumorchirurgie bei Einzelniere bzw. bilateralen Tumoren. *Urologe*, 47, 818-823.
- Rosenthal, C. L., Kraft, R., & Zingg, E. J. (1984). Organ-Preserving Surgery in Renal Cell Carcinoma: Tumor Enucleation versus Partial Kidney Resection. *European Urology*, 10, 222-228.
- Rübber, H. (2007). Verfahrensanleitung zu den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) Nierenzellkarzinom 2007. Urologische Universitätsklinik Essen Westdeutschen Tumorzentrum Essen e.V. (WTZE) in Kooperation mit Sektion Leitlinien des Arbeitskreises - Uroonkologie Duisburg, Essen, Gelsenkirchen, Krefeld, Mönchengladbach, Mülheim, Neuss, Oberhausen, Troisdorf, Velbert.

- Schatz, S. M., & Lieber, M. M. (2003). Update on oncocytoma. *Curr Urol Rep*, 4(1), 30-35.
- Schiff, M., Bagley, D. H., & Lytton, B. (1979). Treatment of solitary and bilateral renal carcinoma. *Journal of Urology*, 121, 581-582.
- Schlichter, A., Wunderlich, H., Junker, K., Kosmehl, H., Zermann, D. H., & Schubert, J. (2000). Where are the limits of elective nephron- sparing surgery in renal cell carcinoma? *Eur Urol*, 37(5), 517-520.
- Schmidt, L., Duh, F. M., Chen, F., Kishida, T., Glenn, G., Choyke, P., et al. (1997). Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*, 16(1), 68-73.
- Shvarts, O., Tsui, K. H., Smith, R. B., Kernion, J. B., & Beldegrun, A. (2000). Blood loss and the need for transfusion in patients who undergo partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 164(4), 1160-1163.
- Siemer, S. (2006). Effektivität von Tachosil® als Hämostyptikum nach Nierenteilresektion. *MedReview*, 11, 7-8.
- Sobin, L. H., Wittekind, C., & Ackerley, W. (2002). UICC TNM classification of malignant tumours. Sixth edition. (Sixth Edition ed.). New York: Wiley and Sons.
- Sokoloff, M. H., deKernion, J. B., Figlin, R. A., & Beldegrun, A. (1996). Current management of renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin*, 46(5), 284-302.
- Solomon, L. R., Mallick, N. P., & Lawler, W. (1985). Progressive renal failure in a remnant kidney. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 291(6509), 1610-1611.
- Stahler, D., & Brkovic, D. (1999). Die chirurgische Therapie des Nierenzellkarzinoms. *Der Urologe A*, 38, 452-459.
- Steinbach, F., Stöckle, M., Müller, S.C., Thüroff, J.W., Melchior, S.W., Stein, R., Hohenfellner, R. (1992). Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience. *Journal of Urology*, 148, 24-29.
- Störkel, S. (1999). Epitheliale Tumoren der Niere. Pathologische Subtypisierung und zytogenetische Korrelation. *Der Urologe A*, 38, 425-432.
- Thoenes, W., & Storkel, S. (1991). [Pathology of benign and malignant renal cell tumors]. *Urologe A*, 30(6), W41-50.
- Thompson, I. M., & Peek, M. (1988). Improvement in survival of patients with renal cell carcinoma - the role of the serendipitously detected tumor. *Journal of Urology*, 140, 187-490.
- Tosaka, A., Ohya, K., Yamada, K., Ohashi, H., Kitahara, S., Sekine, H., et al. (1990a). Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *Journal of Urology*, 144, 1097-1099.

- Ueda, T., Yasumasu, T., Uozomi, J., & Naito, S. (1991). Comparison of clinical and pathological characteristics in incidentally detected and suspected renal carcinoma. *British Journal of Urology*, 68, 470-472.
- Uzzo, R. G., Wei, J. T., Hafez, K., Kay, R., & Novick, A. C. (1999). Comparison of direct hospital costs and length of stay for radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery in the management of localized renal cell carcinoma. *Urology*, 54(6), 994-998.
- Uzzo, R. G., & Novick, A. C. (2001). Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*, 166(1), 6-18.
- Van Poppel, H., Da Pozzo, L., Albrecht, W., Matveev, V., Bono, A., Borkowski, A., et al. (2007). A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 51(6), 1606-1615.
- Voogt, H. J. d. (1983). Bilateral renal adenocarcinoma. *Urologia Internationalis*, 38, 378-381.
- Waldert, M., Haitel, A., Marberger, M., Katzenbeisser, D., Ozsoy, M., Stadler, E., et al. (2008). Comparison of type I and II papillary renal cell carcinoma (RCC) and clear cell RCC. *BJU Int*.
- Wittekind, C., & Wagner, G. (1997). TNM-Klassifikation maligner Tumoren.
- Wunderlich, H., Schumann, S., Jantitzky, V., Moravek, P., Podhola, M., Kosmehl, H., et al. (1998). Increase of renal cell carcinoma incidence in central Europe. *Eur Urol*, 33(6), 538-541.
- Wunderlich, H., Reichelt, O., Schubert, R., Zermann, D. H., & Schubert, J. (2000). Preoperative simulation of partial nephrectomy with three-dimensional computed tomography. *BJU Int*, 86(7), 777-781.
- Wunderlich, H., Hindermann, W., Al Mustafa, A. M., Reichelt, O., Junker, K., & Schubert, J. (2005). The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol*, 174(1), 44-46.
- Zbar, B., Glenn, G., Lubensky, I., Choyke, P., Walther, M. M., Magnusson, G., et al. (1995). Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. *J Urol*, 153(3 Pt 2), 907-912.
- Zincke, H., & Sen, S. E. (1988). Experience with extracorporeal surgery and autotransplantation for renal cell and transitional cell cancer of the kidney. *Journal of Urology*, 140, 25-27.

## 10 Anhang

### 10.1 Fragebogen zur Erhebung der Nachbeobachtungsdaten

Name, Vorname	
geboren am	
Monat / Jahr der OP	

Ist der Patient verstorben?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wenn ja, wann? (Monat, Jahr)	
Woran?	<input type="checkbox"/> tumorbedingt <input type="checkbox"/> andere renale Ursache <input type="checkbox"/> andere Ursache

<b>1 Jahr postoperativ</b>	
Rezidiv?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
RCC der Gegenseite?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Metastasen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ]	
Harnstoff [ $\text{mmol/l}$ ]	

<b>5 Jahre postoperativ</b>	
Rezidiv?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
RCC der Gegenseite?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Metastasen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ]	
Harnstoff [ $\text{mmol/l}$ ]	

<b>10 Jahre postoperativ</b>	
Rezidiv?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
RCC der Gegenseite?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Metastasen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ]	
Harnstoff [ $\text{mmol/l}$ ]	

Untersuchung – Nierenteilresektionen – Klinik für Urologie – Prof. Klebingat

## **11 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

## 12 Lebenslauf

Stefan Tomschin, Assistenzarzt, 29 Jahre alt

### Schulbildung und Zivildienst

1986 – 1993	Grundschule und Orientierungsstufe, Binz
1993 – 1996	Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium Bergen, Außenstelle Binz
1996 – 1998	Ostseegymnasium Sassnitz
07 1998	Allgemeine Hochschulreife, Ostseegymnasium Sassnitz
1998 – 1999	Zivildienst, SANA Krankenhaus Bergen

### Hochschulstudium

1999 – 2006	Studium der Humanmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
03 2002	Ärztliche Vorprüfung
04 2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03 2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05 2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06 2006	Approbation als Arzt

### Weiterbildung

seit 08 2006	Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin, DRK Krankenhaus Grimmen
--------------	---

Greifswald, den 20. Mai 2009

Stefan Tomschin