

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

DISSERTATION

Laparoskopische versus offen-chirurgische Nierenteilresektion - ein
onkochirurgischer Vergleich

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Felix Menzel
aus Braunschweig

Datum der Promotion: 12.09.2014

Inhaltsverzeichnis

A. Abstrakt	1
A.1 Deutsch.....	1
A.2 Englisch.....	2
1. Einleitung	4
1.1 Epidemiologie.....	4
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	4
1.3 Symptome und Diagnostik.....	5
1.4 Klassifikationen.....	6
1.5 Therapie.....	8
1.6 Prognose.....	12
1.7 Tumornachsorge.....	12
1.8 Zielsetzung der Arbeit.....	13
2. Material und Methoden	15
2.1 Patientenkollektiv.....	15
2.2 Operationsmethoden.....	15
2.3 Datenakquise stationärer Aufenthalt.....	17
2.4 Datenakquise Tumornachsorge.....	19
2.5 Nachbearbeitung der Daten.....	20
2.6 Statistische Auswertung.....	21
3. Ergebnisse	22
3.1 Basisdaten und perioperative Ergebnisse.....	22
3.2 Nachbeobachtung.....	32
3.3 Gesamtüberleben.....	36
3.4 Tumorprogress.....	41

3.5 Karzinomspezifisches Überleben	43
3.6 Subgruppenanalyse T1a	44
4. Diskussion	50
4.1 Allgemeine Basischarakteristika	50
4.2 Onkologische Basischarakteristika.....	51
4.3 Perioperative Ergebnisse	53
4.4 Onkochirurgische Langzeitergebnisse.....	54
5. Literaturverzeichnis	61
6. Anhang	67
6.1 Charlson Comorbidity Score	67
6.2 Clavien-Dindo-Score.....	68
6.3 Cockcroft-Gault und MDRD Formel	69
6.4 Fragebogen postoperativer Verlauf	70
6.5 QLQ-C30.....	75
6.6 Basischarakteristika nachverfolgter vs. nicht nachverfolgter Fälle.....	77
6.7 Univariate Analyse auf Einflussfaktoren - Erstanalyse.....	79
6.8 Cox-Regression Gesamtüberleben I.....	80
6.9 Univariate Analyse auf Einflussfaktoren - Zweitanalyse	81
6.10 Subgruppe T1a - Univariate Analyse auf Einflussfaktoren.....	81
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	83
Eidesstattliche Versicherung	86
Lebenslauf	87
Danksagung.....	89

A. Abstrakt

A.1 Deutsch

Das derzeit einzige kurative Therapieverfahren des Nierenzellkarzinoms ist die operative Tumorentfernung [1, 2]. Die Nierenteilresektion erlangt bei ausgewählten Patienten gleichwertige onkochirurgische Ergebnisse, verglichen mit der radikalen Tumornephrektomie [1, 3, 4]. Standardverfahren ist die offen-chirurgische Nierenteilresektion [1]. Das Interesse an einer vermehrten Implementierung von minimal-invasiven Nierenteilresektionen nimmt zu [5], bisherige Studien konnten keine Unterschiede im onkochirurgischen Vergleich zwischen laparoskopischer und offen-chirurgischer Nierenteilresektion feststellen; die Ergebnisse bedürfen allerdings der Bestätigung [1, 3, 4].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist ein onkochirurgischer Vergleich der offen-chirurgischen und laparoskopischen Nierenteilresektion.

Hierzu ist ein Kollektiv von 452 Patienten, welche in den Jahren 1999 bis 2009 an den urologischen Kliniken der Charité - Universitätsmedizin Berlin aufgrund eines Nierenzellkarzinoms eine Nierenteilresektion erhielten, mittels Aktenkunde sowie durch Befragung der Patienten und weiterbehandelter Ärzte mittels Fragebögen untersucht worden.

Zu 283 der 452 Fälle (62,6%) konnten Nachbeobachtungsdaten erhoben werden mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 (6 - 135) Monaten (laparoskopisch) bzw. 68 (1 - 164) Monaten (offen-chirurgisch), $p=0,02$. Insgesamt traten 27 Todesfälle im Rahmen der Nachbeobachtung auf (offen: 16 (10,7%), laparoskopisch: 11 (8,2%), $p=0,546$). In der Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression zeigt sich kein statistischer Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS); die tatsächlichen Überlebensraten zum Zeitpunkt 60 Monate postoperativ betragen 84,3% (laparoskopisch) bzw. 90,1% (offen-chirurgisch), $p=0,419$. Als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das OS konnten synchrone Metastasen (RR: 9,01, 95% KI 2,44 - 33,75, $p=0,001$) sowie ein Charlson-Comorbidity-Score von >1 (RR: 16,093, 95% KI 2,26 - 126,72, $p=0,06$) identifiziert werden - ein Einfluss des OP-Verfahrens zeigte sich nicht (lap. vs. offen, $p=0,735$).

Tumorprogression (Rezidive und Metastasen) traten mit 6 Fällen (4,5%) im laparoskopischen Arm bzw. 14 Fällen (9,4%) im offen-chirurgischen Arm auf ($p=0,162$). Im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS) ist mittels Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Operationsmethoden nachweisbar. Nach multivariater Cox-Regression blieben als Einflussfaktoren auf das PFS ein T-Stadium $>T1b$ (RR: 2,28, 95% KI 1,03 - 5,05, $p=0,042$), synchrone Metastasen (RR: 5,09, 95%

KI: 1,37 - 18,86, $p=0,015$) sowie ein Charlson-Comorbidity-Score >1 (RR: 6,22, 95% KI: 2,41 - 16,07, $p<0,001$) statistisch signifikant nachweisbar; das OP-Verfahren zeigte keinen Einfluss (lap. vs. offen, $p=0,755$). Das karzinomspezifische Überleben (CSS) ist in beiden Operationsmethoden gleich verteilt (Kaplan-Meier-Analyse, Log-Rank: $p=0,852$); tatsächliche 5-Jahres-CSS-Raten betragen 95,6% (lap.) bzw. 95,3% (offen-chir.), $p=1,000$.

Eine Subgruppenanalyse des Tumorstadiums T1a zeigte ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Operationsmethoden im OS, PFS und CSS. Ein Einfluss tumorpositiver Resektionsränder auf OS und PFS oder ein häufigeres Auftreten in der laparoskopischen Gruppe waren nicht nachweisbar.

Die Ergebnisse bestätigen die bisher publizierten Daten, dass nach sorgfältiger Auswahl des Patientengutes der laparoskopische Ansatz eine onkologisch vergleichbare Alternative zur offen-chirurgischen Nierenteilresektion sein kann und unterstreichen den Einfluss des präoperativen Status auf das Gesamtüberleben der Patienten. Die Ergebnisse bedürfen allerdings weiterhin der Bestätigung, bestenfalls durch prospektive randomisierte Studien.

A.2 Englisch

Currently, surgical management is the the only curative approach for renal cell cancer (RCC) [1, 2]. In selected patients nephron-sparing-surgery (NSS) can reach similar oncological outcomes compared to radical nephrectomy [1, 3, 4]. Current standard is the open-surgical NSS [1]. To date, an increasing interest in minimal-invasive techniques can be stated [5]; current studies could not find any significant difference comparing laparoscopic and open-surgical NSS, yet these data need further confirmation [1, 3, 4].

The study-objective is a comparison of laparoscopic and open-surgical NSS concerning oncological outcomes. Therefore, a group of 452 patients, all of whom underwent NSS due to RCC in the time from 1999 to 2009 in the urological department of the Charité - Universitätsmedizin Berlin, has been identified. Data acquisition has been made researching hospital-files and via patient- and physician-interviews using questionnaires. Follow-up data of 283 of 452 patients (62,6%) could be acquired, showing a mean follow-up-time of 48 months, range: 6 - 135 (laparoscopic) and 68 months, range: 1 - 164 (open-surgical), respectively, $p=0,02$.

All in all, 27 cases of death occurred during follow-up period (open-surgical: 16 (10,7%), laparoscopic: 11 (8,2%), $p=0,546$). Kaplan-Meier-Analysis and Cox-Regression showed no statistically significant difference concerning overall survival (OS). Actual survival rates at a

follow-up of 60 months were 84,3% for the laparoscopic and 90,1% for the open-surgical group, respectively, $p=0,419$. Identified statistically significant factors influencing OS were synchronous metastasis (RR: 9,01, 95% CI 2,44 - 33,75, $p=0,001$) and a Charlson-Comorbidity-Score >1 (RR: 16,093, 95% CI 2,26 - 126,72, $p=0,06$) - there was no influence of the surgical method (lap. vs. open-surg., $p=0,735$).

Tumor progression occurred in 6 cases (4,5%) in the laparoscopic group and 14 cases (9,4%) in the open-surgical group, respectively ($p=0,162$). Concerning PFS Kaplan-Meier-Analysis and Cox-Regression showed no difference comparing the two surgical approaches. After Cox-Regression statistically significant factors influencing PFS were T-stadium $>T1b$ (RR: 2,28, 95% CI 1,03 - 5,05, $p=0,042$), synchronous metastasis (RR: 5,09, 95% CI: 1,37 - 18,86, $p=0,015$) and Charlson-Comorbidity-Score >1 (RR: 6,22, 95% CI: 2,41 - 16,07, $p<0,001$) - here, too, no influence of the surgical method was shown ($p=0,755$).

Cancer-specific survival (CSS) showed no significant difference (Kaplan-Meier-analysis, log-rank: $p=0,852$); actual 5-year-css-rates are 95,6% (lap.) and 95,3% (open-surg.), $p=1,000$ respectively.

Subgroup analysis of TNM-stadium T1a showed no difference in OS, PFS and CSS for both groups. An influence of positive surgical margins on OS and PFS or a higher incidence of positive surgical margins in the laparoscopic group was not found.

The results confirm the currently available data, showing that laparoscopic NSS can be a comparable approach treating RCC in selected patients. The influence of preoperative status has been underlined. Still, these data need further confirmation, preferably via prospective randomized clinical trials.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Maligne Nierentumoren sind im weltweiten Vergleich die dreizehnhäufigste maligne Neoplasie [6]. Das Nierenzellkarzinom (NZK) nimmt mitsamt seinen Subentitäten einen Anteil von 90% an dieser Gesamtzahl der renalen Malignome ein [7]. Den europäischen Kontinent betrachtend besagen aktuelle Zahlen, dass das Nierenzellkarzinom (NZK) die neunthäufigste Tumorentität darstellt; die männliche Population isoliert betrachtet, sogar das siebthäufigste Karzinom ist. Es tritt europaweit jährlich mit einer Zahl von ungefähr 88.400 Neuerkrankungen sowie 39.900 karzinomspezifischen Todesfällen auf [8]. In Deutschland waren im Jahr 2008 14.500 neue Fälle und 5101 karzinomspezifische Todesfälle zu verzeichnen. Die Prognose für das Kalenderjahr 2012 schätzt eine Anzahl an Neuerkrankungen von 15.100 [2]. Betrachtet man die Entwicklung der Inzidenz, so ist zu konstatieren, dass zuletzt in Europa eine jährliche Progredienz der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms von ungefähr 2% pro Jahr registriert werden konnte [8]. Darüber hinaus ist eine geschlechtsspezifische Verteilung zugunsten der männlichen Bevölkerung im Vergleich zur weiblichen Population festzustellen; das Verhältnis beträgt europaweit 1,5 : 1 [8]. Eine altersspezifische Spitze der Inzidenz wird in der sechsten bis siebten Lebensdekade erreicht – der Altersmedian bei Diagnosestellung beträgt in Europa 64 Jahre [8]. Die Mortalitätszahlen der Nierentumoren im Gesamten sind in Europa, und im Speziellen auch in Deutschland, in den letzten zwanzig Jahren rückläufig gewesen (aktueller Wert: 4,30 pro 100.000 männliche Einwohner in den Jahren 2000-2004) [9]. Aktuell belegt die Mortalitätsrate des Nierenzellkarzinoms damit Platz 13 der Malignome im Häufigkeitsvergleich in Europa [8].

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Tumoren der Niere weisen eine mehr als viermal so hohe Inzidenz in Ländern mit hohem Entwicklungsstand als in Ländern mit niedrigem Entwicklungsstand auf [10]. Dies lässt vermuten, dass sogenannte Lebensstil-assoziierte Risikofaktoren neben den bekannten hereditären Faktoren (s.u.) eine nicht unerhebliche Rolle spielen. Die derzeit etablierten und weitgehend als statistisch haltbar angenommenen Risikofaktoren aus diesem Bereich umfassen:

- erhöhtes Körpergewicht bzw. Adipositas [11]
- Zigarettenkonsum/-abusus [12]
- arterielle Hypertonie [13].

Für den Zigarettenkonsum konnte beispielsweise ein eindeutiges statistisches Risiko für die Entstehung renaler Karzinome identifiziert werden - das relative Risiko beträgt gegenüber Nichtrauchern, die nie geraucht haben, 1,38. Hier konnte ebenfalls eine dosisabhängige Komponente nachgewiesen werden mit relativen Risiken von 1,6-2,0 bei männlichem und 0,98-1,58 bei weiblichem Patientengut, je nach Dosis [12]. Die arterielle Hypertonie betrachtend wiesen Weikert et al. nach, dass ein erhöhtes Risiko an einem NZK zu erkranken unabhängig von Geschlecht und antihypertensiver Medikation vorliegt – eine mögliche Risikoreduktion durch effektive Medikation wird derzeit vermutet [14].

An hereditären Risikofaktoren bzw. genetisch bedingten Karzinomvarianten sind die folgenden Entitäten bekannt: von-Hippel-Lindau Syndrom (vHL), hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom, Birt-Hogg-Dube-Syndrom, hereditäre Leiomyomatose, tuberöse Sklerose sowie konstitutionelle Chromosom-3-Translokation [15]. Unabhängig von diesen Entitäten zeigte sich, dass erstgradig Verwandte eines Patienten mit NZK ein statistisch etwa doppelt so hohes Risiko aufweisen, ein Karzinom im renalen Bereich zu entwickeln als die Normalbevölkerung [16].

1.3 Symptome und Diagnostik

Klinisch präsentiert sich das NZK stadienabhängig sehr unterschiedlich; die Frühstadien verbleiben meist asymptomatisch, während in fortgeschrittenen Stadien Symptome wie Flankenschmerz oder Makrohämaturie und in metastasierten Stadien charakteristische Beschwerden der Metastasen im Vordergrund stehen [17].

Vor der großflächigen Implementierung der sonographischen Routinediagnostik in den klinischen Alltag wurden weniger als 10 Prozent der NZK per Ultraschall diagnostiziert [18]. Über 80 Prozent präsentierten sich mit dem als „klassische Symptomtrias“ bezeichneten Symptomkomplex: Makrohämaturie, Flankenschmerz und palpabler Tumor. Der entscheidende Nachteil dieser (damals nicht anders möglichen) Diagnosefindung anhand klinischer Symptome war eine Rate von 20-40% metastasierten NZK bei Erstdiagnose mit entsprechend infauster Prognose [19]. Mit Einführung der Sonographie in die Routinediagnostik nahezu aller medizinischer Fachgebiete in den 1980er Jahren stieg die Anzahl zufällig diagnostizierter NZK kontinuierlich [20]. Zum heutigen Zeitpunkt erfolgt ein Großteil der NZK-Diagnosen als Zufallsdiagnose bei asymptomatischen Patienten oder Patienten, die Symptome nachweislich anderer Ursache beklagen [1]. Diese als „Inzidentalome“ bezeichneten Tumoren weisen in aller

Regel, im Vergleich zu symptomatisch gewordenen NZK, niedrigere Tumorstadien mit entsprechend anderen Therapieoptionen und besseren prognostischen Aussichten auf [21-23].

Allerdings fallen ein gewisser Anteil der NZK symptomatisch auf, beziehungsweise werden diese Karzinome erst mit Eintritt der Beschwerden vom Patienten den diagnostischen Prozessen zugeführt. Von diesen Symptomen sind aktuell vorrangig folgende zu nennen:

Flankenschmerz, Makrohämaturie, palpabler Tumor, Symptome durch venöse Kompromittierung (Varikozele, Beinödeme), paraneoplastische Symptome, Symptome durch Metastasen (vor allem Knochenschmerz und Husten) [24].

Zu Beginn der diagnostischen Aufarbeitung eines karzinomverdächtigen Patienten steht die klinische Diagnostik, welche die oben genannten klinischen Symptome und Befunde eruieren soll. Ergänzt wird die klinische Diagnostik durch radiologische Verfahren. Hier ist gemäß aktueller Leitlinien die Sonographie an erster Stelle genannt, da sie nicht invasiv ist, keine Strahlenbelastung beinhaltet und vielfach verfügbar sowie günstig ist. Mittels dieser können Morphologie, lokale Ausdehnung sowie der Tumorstatus der kontralateralen Nieren erhoben werden [1]. Zur obligaten weiteren Diagnostik gehört nachfolgend eine Schnittbildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Anhand derer ist es möglich, Hinweise auf Dignität (u.a. anhand Kontrastmittel-Enhancement), lokale und regionale Tumorausdehnung zu erhalten, sowie ein Staging inkl. Metastasensuche durchzuführen [25]. Zerebrale Metastasen im Speziellen treten entsprechend aktuellem Kenntnisstand nur mit Symptomen auf, weshalb eine zerebrale Bildgebung mittels CT und/oder MRT nur im symptomatischen Fall empfohlen wird [1].

Eine bioptische Untersuchung des Nierengewebes mit histopathologischer Gewebebeurteilung kann gegebenenfalls in Erwägung gezogen werden - in Fällen mit angestrebter operativer Therapie wird dies allerdings nicht empfohlen [1].

1.4 Klassifikationen

Die Einteilung der Nierenzellkarzinome erfolgt anhand unterschiedlicher Klassifikationssysteme. Allen voran sei hier die TNM-Klassifikation mit Stadieneinteilung der *International Union Against Cancer* (UICC) in der 7. Auflage von 2010 genannt, welche in den Tabellen 1 und 2 dargestellt ist [26]. Die TNM-Klassifikation wird regelmäßig überarbeitet und bietet daher eine dem aktuellen Kenntnisstand entsprechende Einteilung des Ausprägungsgrades des jeweiligen Tumors und wird ebenfalls zur prognostischen Einschätzung herangezogen [1].

T - Primärtumor	
Tx	Beurteilung nicht möglich
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Tumor auf die Niere begrenzt, ≤ 7 cm in größter Ausdehnung
T1a	Tumor ≤ 4 cm in größter Ausdehnung
T1b	Tumor > 4 cm aber < 7 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor auf die Niere begrenzt, > 7 cm in größter Ausdehnung
T2a	Tumor > 7 cm aber < 10 cm
T2b	Tumor > 10 cm
T3	Tumor infiltriert das perirenale Fettgewebe oder größere Venen, nicht die ipsilaterale Nebenniere oder Gerota-Faszie
T3a	Tumorausdehnung in Nierenvene, deren segmentale Äste oder perirenales Fettgewebe
T3b	Tumorausdehnung in Vena cava unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumorausdehnung in Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder die Venenwand
T4	Tumorausdehnung über Gerota-Faszie hinaus (inkl. ipsilateraler Nebenniere)
N - Lymphknotenstatus	
Nx	Beurteilung nicht möglich
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 1: nach TNM-Klassifikation Nierenzellkarzinom, 7. Auflage, 2010 [26].

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Stadium IV	T4	jedes N	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tab. 2: TNM Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation Nierenzellkarzinom, 7. Auflage, 2010 [26].

Nierenzellkarzinome sind charakterisiert als eine Gruppe maligner Tumoren ausgehend von den unterschiedlichen Epithelzellverbänden des renalen Tubulusapparates. Es existieren histopathologische Klassifikationssysteme, um diese Subentitäten des NZK zu differenzieren. Derzeit erfolgt dies anhand der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2004 (s. Tabelle 3) [27]. Die drei häufigsten Entitäten sind das klarzellige, das papilläre sowie das chromophobe NZK, welche zusammen 85-95% aller Nierenzellkarzinome ausmachen [27].

Histologischer Subtyp	Häufigkeit
klarzelliges Nierenzellkarzinom	70-80%
papilläres Nierenzellkarzinom	10%
chromophobes Nierenzellkarzinom	5%
Ductus-Bellini-Karzinom	1%
medulläres Nierenzellkarzinom	<1%
muzinös-tubulär / Spindelzellkarzinom	<1%
Karzinom mit Xp11.2-Translokation	
nicht klassifizierbare Nierenzellkarzinome	4-7%

Tab.3: WHO-Klassifikation der Nierenzellkarzinome, 2004 [27].

Zum papillären Nierenzellkarzinom sei angemerkt, dass 2 Subtypen existieren:

- Typ 1, ein niedrig-gradiges Karzinom mit chromophilem Zytoplasma und besserer Prognose
- Typ 2, ein meist hochgradiges Karzinom mit eosinophilem Zytoplasma und starker Neigung zur Metastasierung [1].

Darüber hinaus ist ein histopathologisches Grading der Tumorzellen möglich. Aktuell empfohlen ist dies mittels nuklearem Grading nach Fuhrman durchzuführen, welches 4 Grade unterscheidet (s. Tabelle 4) [28]. Die Fuhrman-Klassifikation hat sich trotz vom Untersucher abhängigen Ergebnisdiskrepanzen vor allem als prognoserelevante Graduierung etabliert [1, 29].

Tumorgrad	Zellkern Durchmesser	Form des Zellkerns	Nucleoli
I	klein (10µm)	rund, uniform	fehlend
II	größer (15µm)	mit Irregularitäten im Rand	sichtbar in 400x Vergrößerung
III	noch größer (20µm)	mit offensichtlichen Irregularitäten	sichtbar in 100x Vergrößerung
IV	wie Grad III	wie Grad III	bizarr, mehrgelappt mit Spindelzellen

Tab. 4: Fuhrman-Grading der Nierenzellkarzinome. Nach [28].

1.5 Therapie

1.5.1 Lokal begrenztes Nierenzellkarzinom

Der derzeit einzig als kurativ angesehene Ansatz ist die chirurgische Tumorentfernung [1, 3]. Eine Übersicht über die aktuell empfohlenen chirurgischen Therapiemaßnahmen entsprechend der TNM-Stadien gibt Tabelle 5.

T-Stadium	OP-Verfahren	OP-Zugang	Empfehlung
T1	Nierenteilresektion	offen-chirurgisch	empfohlener Therapiestandard
		laparoskopisch	optional in erfahrenen Zentren
	radikale Nephrektomie	laparoskopisch	sobald keine Nierenteilresektion möglich
		offen-chirurgisch	optional wenn keine Nierenteilresektion möglich
T2	radikale Nephrektomie	laparoskopisch offen-chirurgisch	empfohlener Therapiestandard adäquat, aber mit höherer postop. Morbidität als Laparoskopie
	Nierenteilresektion		empfohlen bei ausgewählten Patienten in erfahrenen Zentren
T3, T4	radikale Nephrektomie	offen-chirurgisch	empfohlener Therapiestandard für die meisten Patienten
		laparoskopisch	möglich bei ausgewählten Patienten

Tab.5: Chirurgische Therapieempfehlungen entsprechend T-Stadien. Nach: [1].

Noch vor 10 Jahren war der Goldstandard der chirurgischen Tumorentfernung die radikale Nephrektomie [30]. Im Laufe der Zeit stellte sich aber heraus, dass mittels nierenerhaltender OP-Verfahren die Nierenfunktion langfristig besser zu sein scheint als nach radikaler Nephrektomie – ebenso scheint hieraus ein verbessertes Langzeitüberleben nierenteilresezierter Patienten zu resultieren [3, 31-33]. Hinsichtlich der onkochirurgischen Ergebnisse wird die Nierenteilresektion derzeit als gleichwertig gegenüber der radikalen Nephrektomie angesehen; hier liegen verlässliche Daten vor allem für Tumoren <4cm vor [1, 3, 4].

Die Indikationsstellung für eine nierenerhaltende Therapie wird gemäß den aktuellen europäischen Leitlinien der EAU aus dem Jahre 2010 folgendermaßen unterteilt (s.Tab.6):

Indikation	Beschreibung
absolut	anatomisch oder funktionale Einzelniere
relativ	funktionale kontralaterale Niere ist in einer Verfassung, die die Nierenfunktion zukünftig negativ beeinflussen könnte
elektiv	lokal begrenztes unilaterales NZK mit gesunder kontralateraler Niere

Tab. 6: Indikationsstellung zur nierenerhaltenden Therapie, nach: [1].

Nachteile der nierenerhaltenden Therapie zeigen sich in einer geringgradig erhöhten Komplikationsrate [34].

Dies wird aber derzeit als tolerabel gegenüber dem oben genannten Benefit angesehen [1]. Vor allem die Nierenteilresektion nach *absoluter* Indikationsstellung scheint allerdings mit einer erhöhten Komplikationsrate sowie einem höheren Risiko, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, assoziiert zu sein [35, 36].

Die Laparoskopie hat in den vergangenen Jahrzehnten Einzug in viele operative Fachgebiete gehalten. Auch zur Therapie des NZK ist sie ein mittlerweile etabliertes Verfahren: sie kommt zurzeit als Standardtherapie in Form der radikalen Nephrektomie im Tumorstadium T2 zum Einsatz [1]. Es stellt sich folglich die Frage, ob die laparoskopische Chirurgie nicht nur für die radikale Nephrektomie, sondern auch für Nierenteilresektionen möglich ist und zur Anwendung kommen kann. Damit einhergehend muss die Frage beantwortet werden, ob sie vergleichbare Ergebnisse, vor allem onkochirurgischer Art erzielt sowie die bereits in anderen Bereichen nachgewiesenen Vorteile der Laparoskopie erhalten bleiben.

Bisherige Studien zeigen hierzu vergleichbare onkologische Ergebnisse von offen-chirurgischer versus laparoskopischer Nierenteilresektion [3, 4]. Beispielsweise konnten größere Studien von Gill et al. und Marszalek et al. im Vergleich beider Verfahren rezidivfreie Intervalle von 97 % vs. 98 % bzw. Lokalrezidivraten von 1,4 % vs. 1,5 % feststellen [3, 37, 38].

Die perioperative Morbidität vergleichend zeigen sich auch hier die Vorteile der laparoskopischen Operationsverfahren [5]:

- Klinikaufenthalt kürzer bei Laparoskopie
- Tendenz zu geringerem Blutverlust bei Laparoskopie
- Gleichwertige Ergebnisse hinsichtlich langfristiger Nierenfunktion
- Gleichwertige Ergebnisse hinsichtlich Komplikationen wie Lungenembolie, Pneumonie sowie postoperativer Mortalität
- Ergebnisse hinsichtlich Nachblutungen aktuell inkonsistent

Die Frage nach der Notwendigkeit einer Adrenalektomie und/oder einer ausgiebigen Lymphknotendissektion, die jahrelang als Routinemaßnahmen die Nierenteilresektion begleiteten, kann die aktuelle Studienlage nicht klar beantworten [4]. Blom et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine ausgedehnte oder radikale Lymphknotendissektion keinen Einfluss auf das Langzeit-Überleben der Patienten zu haben scheint [39]. Bezüglich der Adrenalektomie zeigten Lane et al. in ihrer Arbeit Anhalte dafür, dass diese nicht notwendig scheint, solange die präoperative Diagnostik eine unauffällige Nebenniere zeigt und diese intraoperativ keinen Anhalt für eine tumorbedingte Beeinträchtigung zeigt [40]. Entsprechend dieser Ergebnisse sehen die aktuellen Empfehlungen eine Beschränkung der Lymphadenektomie auf die hiläre Region sowie metastasenverdächtige Lymphknoten vor und empfehlen eine Adrenalektomie nur bei tumorsuspektem Befund [1].

Alternativtherapien zur Chirurgie:

Trotz dass die Chirurgie die einzig als kurativ angesehene Therapiemethode ist, können nicht alle Patienten chirurgisch therapiert werden. Faktoren wie fortgeschrittenes Alter, schlechter klinischer Status, hohes OP-Risiko und andere Kontraindikationen für eine operative Therapie machen alternative Therapieoptionen notwendig. Derzeit stehen dafür ablativ Verfahren (Radiofrequenzablation (RFA), Kryoablation und Mikrowellenablation) die Tumorembolisation sowie die alleinige Beobachtung zur Diskussion [1]. Die ablativen Verfahren zeigen ein schlechteres onkologisches Outcome als operative Verfahren; nach kryoablativer Behandlung scheinen Patienten weniger Nachbehandlungen als nach RFA zu benötigen - die Datenlage hierzu bedarf aber noch weiterer Ausweitung [41]. Ein konservativ-beobachtender Ansatz scheint, so zeigen die Daten von Rais-Bahrami et al., im Fall von kleinen Tumoren (< 4cm) mit niedrigem Metastasierungsrisiko eine praktikable Alternative in der ersten Zeit nach Diagnosestellung zu sein, sofern sich bei Progressionsnachweis eine adäquate weitere Therapie anschließt [42]. Tumorembolisationen kommen dem derzeitigen Kenntnisstand entsprechend nur zur Symptomkontrolle bei Makrohämaturie und Flankenschmerz sowie präoperativ vor der Resektion ossärer Metastasen in Frage [1].

Eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie mittels Radiatio und/oder systemischer Therapie hat entsprechend der Leitlinienaussagen bisher keine erfolgsversprechenden Ergebnisse erzielt, sie ist im Rahmen von Studien aber Gegenstand der aktuellen Forschung [1].

1.5.2 Therapie metastasierter Nierenzellkarzinome

Chirurgische Therapieverfahren können auch im Fall von Metastasen mit einem kurativen Ansatz praktiziert werden, allerdings nur, wenn sämtliche Tumor- und Metastasenanteile komplett reseziert werden können [43]. Ist dies nicht der Fall, dienen chirurgische Verfahren alleinig der Palliation. In dieser Hinsicht zeigte sich darüber hinaus, dass die Tumornephrektomie in Kombination mit einer Immuntherapie mittels INF-alpha bessere onkologische Ergebnisse als eine alleinige INF-alpha-Therapie erzielt [44].

Voraussetzung für die Metastasenchirurgie ist neben der Resezierbarkeit vor allem ein präoperativ guter klinischer Status [1].

Auf die Darstellung der medikamentösen Therapieoptionen bei metastasierten NZK wird in dieser Arbeit aus Gründen der Übersicht verzichtet.

1.6 Prognose

Die Prognose der Patienten mit NZK ist entsprechend der Stadien unterschiedlich. Eine Abschätzung der Prognose in Abhängigkeit von den Prognosefaktoren der TNM-Klassifikation ist in Tabelle 7 dargestellt.

Prognosefaktoren	entspr. TNM-Stadium (2002)	5-Jahres-Überlebensrate (%)
Organbegrenzt (insgesamt)	T1-T2, N0, M0	70-90
≤4cm	T1a, N0, M0	90-100
>4cm und <7cm	T1b, N0, M0	80-90
>7cm	T2, N0, M0	70-80
Tumorinfiltration ins perirenale Fettgewebe	T3a, N0, M0	60-80
Tumorinfiltration in die Nebenniere	T3a, N0, M0	0-40
Tumorinfiltration in das Venensystem (inkl. V. cava)	T3b-c, N0, M0	40-60
Lokal fortgeschritten	T4, N0, M0	0-20
Infiltration in lymphatisches Gewebe	jedes T, N1-2, M0	0-20
Systemische Metastasierung	jedes T, N1-2, M1	0-10

Tab. 7: Nierenzellkarzinom, 5-Jahres Überlebensraten in Abhängigkeit der TNM-Stadien. Aus: [17].

Verlässliche und etablierte Parameter zur Prognoseabschätzung im individuellen Fall sind derzeit die TNM-Klassifikation, die histologische WHO-Klassifikation sowie das Fuhrman-Grading [1]. Darüber hinaus scheinen klinische Faktoren wie die „klinische Performance“, lokalisierte Symptome, Kachexie, Anämie und Thrombozytenzahl einen Einfluss auf die Prognose der Patienten zu haben. Es gelang bisher nicht durch Untersuchung molekularer Faktoren wie vEGF (vaskulär endothelialer Wachstumsfaktor), p53, CD44, E-Cadherin, Carboanhydrase (CaIX) und anderen, einen verlässlichen Tumormarker zur Verlaufskontrolle und Prognoseabschätzung zu identifizieren [1]. Gemäß der aktuellen Fachliteratur metastasieren Nierenzellkarzinome in absteigender Häufigkeit in folgende Regionen: Lunge, Knochen, Gehirn, Leber, mit grundsätzlicher Möglichkeit eines Befalls aller Organe [17]. In den Angaben zur Häufigkeit von Metastasierungen finden sich Zahlen bis zu 30-50% nach Primäroperation [17].

1.7 Tumornachsorge

Eine risikoadaptierte Nachkontrolle in regelmäßigen Follow-Up-Untersuchungen dient der frühzeitigen Erkennung bzw. Kontrolle folgender Parameter:

- Postoperative Komplikationen
 - u.a.: Wundinfektionen, Nachblutungen, Narbenprobleme

- Nierenfunktion
- Auftreten von Lokalrezidiven
- Auftreten von kontralateralen Rezidiven
- Metastasierung

Hierzu bedarf es verschiedener diagnostischer Instrumente. Derzeit werden folgende Untersuchungsmethoden in der klinischen Routine benutzt und empfohlen [1, 17]:

- Klinische Untersuchung
- Laborchemische Kontrolle (v.a. der Nierenfunktion)
- Bildgebende Verfahren
 - Sonographie
 - Röntgen-Thorax
 - Computertomographie / Magnetresonanztomographie

Die Intensität der Nachbeobachtung inklusive der Häufigkeit, Dauer und Intervalle der Nachuntersuchungen sollten entsprechend dem individuellen Risiko einer Tumorprogression angewendet werden. Hierdurch können für den Patienten unnötige Untersuchungen und ggf. schädliche Strahlung vermieden werden. Um eine Einschätzung des notwendigen Nachbeobachtungszeitraums und der jeweiligen Untersuchungen vorzunehmen existieren diverse validierte Systeme zur Risikostratifizierung, welche sich in den aktuellen Leitlinien der EAU wiederfinden [1].

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Wie die aktuelle systematische Review-Arbeit zum chirurgischen Management von lokal begrenzten NZK von Imamura et al. zeigt, kann dem derzeitigen Kenntnisstand entsprechend nicht klar konstatiert werden, ob der laparoskopische Ansatz einer nierenerhaltenden Operation ein besseres, beziehungsweise gleichwertiges Outcome hinsichtlich Gesamtüberleben, Progressionsfreiheit bzw. karzinomspezifischem Überleben gegenüber dem offen-chirurgischen Zugangsweg zeigt [3].

Der Vergleich der laparoskopischen und offen-chirurgischen Nierenteilresektion an sich ist bereits erfolgt; vor allem peri- und postoperative Morbidität wurden vielfach untersucht [5]. In dieser Arbeit soll nun der Fokus auf den onkologischen Ergebnissen liegen. Diese werden vergleichend über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum untersucht. Anhand der Parameter Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben soll die Qualität der onkologischen

Versorgung der beiden OP-Verfahren im Langzeitverlauf verglichen werden. Bisherige Daten zeigen hier wenig bis keine Unterschiede; allerdings sind die Ergebnisse durch kurze Nachbeobachtungszeiten und teilweise kleine Kollektive limitiert [4].

Ebenso sollen die unmittelbaren onkochirurgischen Ergebnisse der Operationsmethoden dargestellt werden, was vor allem mittels der Frage nach tumorpositiven Resektionsrändern erfolgt. In bisherigen Publikationen zu dieser Fragestellung wurde eine Tendenz zu einer höheren Rate an tumorpositiven Resektionsrändern seitens der Laparoskopie festgestellt, allerdings konnten nur Gill und Kollegen hierzu eine statistische Signifikanz klarstellen [37].

Schließlich soll diese Arbeit mittels Regressionsanalysen mögliche Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in den beiden Operationsverfahren untersuchen und aufdecken.

Zusammenfassend lassen sich somit folgende Fragestellungen für die vorliegende Arbeit formulieren:

1. Unterscheiden sich die untersuchten Operationsmethoden hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben?
2. Unterscheiden sich die Verfahren hinsichtlich der Rate positiver Resektionsränder?
3. Welche Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben lassen sich identifizieren?

2. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Datenanalyse; folgende Unterpunkte skizzieren Material und Methodik:

2.1 Patientenkollektiv

Zu Beginn dieser retrospektiven Studie wurden anhand von Datenbanken alle Patienten identifiziert, welche im Zeitraum 01.01.1999 bis 31.12.2009 eine offene oder laparoskopische Nierenteilresektion in den urologischen Kliniken des Campus Benjamin Franklin (bis 2005 „Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin“) sowie des Campus Charité Mitte, der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhalten haben. Anhand folgender Ein- und Ausschlusskriterien wurde das für die Studie relevante Patientengut ausgewählt (s. Tabelle 8).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Nierenteilresektion	Angiomyolipom, Onkozytom oder andere nicht maligne Raumforderungen
histologisch gesichertes Nierenzellkarzinom	Nierenteilresektion als Sekundäreingriff (Rezidiv- / Metastasenchirurgie)
	Hereditäre NZK-Formen

Tab. 8: Ein- und Ausschlusskriterien.

Da die Fälle der hereditär bedingten Nierenzellkarzinome (im untersuchten Zeitraum 7 Patienten) sehr divergente Verläufe und schlecht vergleichbare Faktoren gegenüber dem übrigen Kollektiv aufwiesen (multiple Rezidive und multiple Teilresektionen, selten Primär-OP in den teilnehmenden Kliniken), wurden diese Fälle von der Auswertung ausgeschlossen.

2.2 Operationsmethoden

Die beiden hier untersuchten Operationsmethoden, die offen-chirurgische sowie die laparoskopische Nierenteilresektion, werden im Folgenden skizziert, um Ablauf und Ausführung der OPs im untersuchten Zeitraum in den beteiligten Kliniken deutlich zu machen:

2.2.1 Offen-chirurgische Nierenteilresektion

Zu Beginn des Eingriffs erfolgte in allen Fällen die Einlage eines Harnblasen-Dauerkatheters. Der Zugang zum Nierenbett wurde in der offen-chirurgischen Teilresektion sowohl transperitoneal als auch primär retroperitoneal geschaffen. Die zur Anwendung kommenden Schnittführungen hierbei waren Flankenschnitt, Rippenbogenrandschnitt sowie Chevronschnitt. Je nach Zugangsweg erfolgten zunächst eine intraperitoneale Adhäsiolyse bzw. das Abschieben des Peritoneums. Nach Eingang in das Retroperitoneum und Eröffnung der Gerota'schen Faszie folgten die Freilegung der Niere und Präparation der Hilusgefäße inklusive des Ureters. Je nach Operateur wurde dann die Resektion des tumortragenden Nierenteils mit oder ohne Ischämie durchgeführt. Teilweise wurde bei Resektionen in renaler Ischämie eine Kühlung mit Eiswasser durchgeführt (Kaltischämie). Die anschließende Blutstillung der Resektionsfläche fand mittels Gefäßligaturen und Umstechungen sowie Behandlung der Wundflächen durch hämostatische Präparate (u.a. Fibrinkleber, FLOseal™, Tabotamp®) statt. Wenn erforderlich wurde eine Rekonstruktion des Hohlsystems durchgeführt. Zur Sicherung der Resektion im Gesunden wurde in vielen Fällen eine Schnellschnittdiagnostik durchgeführt. Abschließend erfolgte eine sorgfältige Untersuchung des Resektionsgebietes auf Blutungsfreiheit. Nach Einlage einer Robison-Wunddrainage sowie Naht der Fettkapsel wurden die Eingriffe durch schichtweisen Wundverschluss und sterilen Wundverband beendet.

2.2.2 Laparoskopische Nierenteilresektion

Laparoskopische Nierenteilresektionen erfolgten in allen Fällen transperitoneal. Nach sorgfältiger Hautdesinfektion und Lagerung des Patienten begannen diese Eingriffe mit dem umbilikalen Zugang zum Peritoneum mittels Verres-Kanüle und anschließender Etablierung des Pneumoperitoneums. Hierauf folgte der Austausch der Kanüle gegen einen 10mm Optik-Trokar und anschließend eine orientierende peritoneale Inspektion des Situs durch die eingeführte Kamera. Arbeitstrokare wurden anschließend im Oberbauch auf Höhe der Medioclavicularlinie (5mm) sowie pararektal im Unterbauch (12mm) eingeführt. Nach intraperitonealer Mobilisation des Intestinums wurde eine laterokolische Inzision durchgeführt und das Kolon abgeschoben. Mittels 10mm Flankenport wurde meist die Leber (rechts) beziehungsweise Darm und Milz (links) aus dem Operationsgebiet gehalten.

Der Nierenhilus wurde anschließend präpariert und ein geeigneter Zugang zum Anbringen einer Endo-Bulldog-Klemme zum Ausklemmen der Arteria renalis geschaffen. Die Vena renalis wurde dargestellt und geschont.

Hiernach erfolgte die Inzision der Fettkapsel. Die Niere wurde in der Regel nach Darstellung der Oberfläche mobilisiert und in eine für die Resektion optimale Position gebracht. Nach Markierung der Resektionslinie mittels monopolarer Schere folgte anschließend in der Regel die Unterbrechung der Blutzufuhr durch Ausklemmen der Arteria renalis und die teils scharfe, teils stumpfe Resektion des tumortragenden Nierenanteils. Es folgte die Blutstillung mithilfe von Umstechungen und Lahodny-Nähten sowie der Applikation von hämostatischen Präparaten (u.a. FLOseal™, Tabotamp®) im Tumorbett. Falls erforderlich wurde zusätzlich das Hohlsystem durch Nähte verschlossen. Nach Wiedereröffnen der ausgeklemmten Arteria renalis wurden die Wundflächen auf Blutungsfreiheit kontrolliert. Das Resektat wurde, soweit notwendig unter Erweiterung der Unterbauchinzision, mittels Bergebeutel geborgen und in vielen Fällen der Schnellschnittdiagnostik durch die Pathologie zugeführt. Nach dortiger Kontrolle der Schnittträger auf Tumorfreiheit erfolgte gegebenenfalls eine Nachresektion. Abschließend wurde das Operationsgebiet nochmals auf Blutungsfreiheit kontrolliert und das Retroperitoneum verschlossen, die Trokare unter Sicht entfernt und die Bauchinzisionen schichtweise verschlossen.

2.3 Datenakquise stationärer Aufenthalt

In Kooperation mit den Archiven der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde versucht, möglichst sämtliche Akten der entsprechenden stationären Aufenthalte zum Zeitpunkt der Operationen zugänglich zu machen und auszuwerten. Berücksichtigt wurden aus den Akten vor allem OP-Berichte, Anästhesie-/ Narkoseprotokolle, Entlassungsbriefe, Befundberichte der Pathologie und Radiologie sowie Stations- und Visitenkurven. Folgende Parameter wurden bei der Auswertung der Akten erhoben und in eine Microsoft-Excel®-Datenbank eingetragen.

2.3.1 Stammdaten:

- Name, Geschlecht, Alter bei OP, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Kontaktdaten
- OP-Datum, stationäre Verweildauer (Zeit OP bis Entlassung)
- Ggf. Todesdatum mit -ursache

2.3.2 Präoperativer Status:

- Klinische Symptomatik (konkrete Symptome, Zufallsbefund)

- Primärdiagnostik (Sonographie oder CT/MRT)
- Komorbiditäten (Einzelerfassung sowie mittels Charlson Comorbidity Score - s. Anhang 6.1) und Zweitmalignome
- Status hereditärer NZK (von-Hippel-Lindau, etc.)
- Hämoglobin- und Kreatininwerte im Serum bei Aufnahme
- arterieller Blutdruck bei Aufnahme (tatsächliche Werte, Therapiestatus)

2.3.3 OP-Daten:

- Art der Operation (offen-chirurgisch, laparoskopisch)
- OP-Zugang (retroperitoneal, transperitoneal)
- Schnittführung bei offener OP
- Konversion zu offen bei laparoskopischer OP
- OP-Dauer (Zeitpunkt Schnitt bis Naht)
- Ischämie (ja / nein, warm / kalt, Dauer)
- Lymphadenektomie, Adrenalektomie
- Blutverlust, intraoperative Gabe von Blutkonserven (qualitativ und quantitativ)
- intraoperative Komplikationen (Verletzung von Darm / Pleura / Milz / Leber / Gefäßen, Splenektomie, Eröffnung Nierenbecken-Kelchsystem, Einlage Ureterschleife intraoperativ, akzidentielle Peritonealeröffnung, sonstige)

2.3.4 Daten des Primärtumors inkl. Histopathologie:

- Tumorseite
- Tumorage (Ober-/Mittel-/Unterpole, zentral oder peripher)
- maximaler Tumordurchmesser
- Metastasenstatus bei OP
- Entität des Primärtumors (nach WHO, 2004) mit Wachstumsmuster
- TNM-Stadium, histopathologisches Grading nach Fuhrmann, Resektionsränder (R-Status), Lymphgefäßkarzinose (L-Status) und Gefäßkarzinose (V-Status)

2.3.5 Postoperativer Frühverlauf:

- Komplikationen mit Zeitpunkt (Wundheilungsstörungen, akutes Nierenversagen, Hämodialyse inkl. Dauer, Urinom/Nierenbeckenleckage, Nachblutung, Harnwegsinfekt, Subileus, Pneumonie, akute Lungenarterienembolie, sonstige)

- Clavien-Dindo-Score (s.Anhang 6.2)
- Hämoglobinverlauf (niedrigster postoperativer Wert sowie letzter Wert vor Entlassung)
- Verlauf von Kreatinin und errechneter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR, nach MDRD und Cockroft-Gault – (s. Anhang 6.3), jeweils postoperativ höchster Kreatinin- bzw. niedrigster GFR-Wert sowie letzter Wert vor Entlassung)
- postoperative Gabe von Blutkonserven (mit Datum, Anzahl und Art der Konserven)
- Revisions-OP (Anzahl, Art, Datum und Grund)
- Ureterschieneneinlage und –entfernung mit Datum
- letzter arterieller Blutdruckwert vor Entlassung

2.4 Datenakquise – Tumornachsorge

Nach Vervollständigung der ersten Phase war nun das Ziel mittels einer Follow-Up Datenerhebung aktuelle Daten zu den Patienten und ihren Statūs zu erhalten. Hierzu wurde ein Fragebogen entworfen, welcher die relevanten Items abfragt (s.Anhang 6.4). Im Fragebogen enthalten war der validierte Fragebogen zur Lebensqualität (Quality-Of-Life-Questionnaire, QLQ-C30, s. Anhang 6.5). Die Follow-Up Erhebung wurde im Zeitraum März 2011 bis November 2012 anhand der Fragebögen mittels telefonischem Interview der Patienten (bzw. Angehörigen im Todesfall), per schriftlichem Fragebogenversand und ergänzend mittels Fax-Abfrage der behandelnden niedergelassenen ärztlichen Kollegen durchgeführt.

Der Fragebogen lässt sich in folgende Unterpunkte unterteilen (ein kompletter Fragebogen ist in Anlage 6.4 zu finden):

- Basisdaten (Name, Art der OP, aktuelle ärztliche Behandlung)
- Klinischer Verlauf (Kreatinin im Serum, arterielle Hypertonie mit Medikation, Komorbidität mittels Charlson-Comorbidity-Score, operationsbedingte Folgeerscheinungen)
- Onkologischer Verlauf (Metastasen-/ Rezidivstatus inkl. Lokalisation und Diagnosezeitpunkt, Tumortherapien (chirurgisch, systemisch, Radiatio, ablativ Therapien mit Zeitpunkt und genauer Beschreibung), aktuelle tumorbedingte Beschwerden)
- Tumornachsorge (letzte ärztliche Untersuchung, letzte Bildgebung)
- Todesdatum und –ursache (NZK-abhängig, unabhängig und unbekannt)

- Lebensqualität (mittels QLQ-C30)

2.5 Nachbearbeitung der Daten

2.5.1 TNM-Aktualisierung

Im Zeitraum von Beginn der erfassten Operationen 1999 bis zur Verfassung dieser Arbeit 2012/2013 sind einige Aktualisierungen der TNM-Klassifikation veröffentlicht und implementiert worden. Um eine einheitliche Auswertung nach aktuellem Standard zu gewährleisten wurden die histopathologischen Befundparameter der Tumoren (Größe, Ausdehnung) einzeln erhoben und die entsprechenden TNM-Stadien an die aktuelle 7. Auflage der UICC aus dem Jahr 2010 angepasst .

2.5.2 OP-Konversion

In 9 Fällen wurde eine primär laparoskopische Operation im Verlauf zu einer offen-chirurgischen konvertiert. Für die Auswertung wurden diese Fälle als offen-chirurgische Operationen gewertet.

2.5.3 Ordinalskalierung

Zur statistischen Auswertung, vor allem für Überlebens- und Regressionsanalysen, sind Variablen mit offenen Skalen ordinalskaliert worden. Nachfolgend sind die entsprechenden Variablen mit den zugehörigen Kriterien, nach denen dies erfolgte, genannt:

1. **Body-Mass-Index:** anhand der Adipositaskategorien der WHO [45].
2. **Arterielle Hypertonie:** anhand der Kategorien aus den Leitlinien zur arteriellen Hypertonie der Deutschen Hochdruckliga [46].
3. **Alter:** entsprechend den jeweiligen Lebensdekaden.
4. **Maximaler Tumordurchmesser:** anhand der Größeneinteilung der TNM-Stadien [26].
5. **Hämoglobin am Aufnahmetag:** anhand aktuellen labormedizinischen Grenzwerten [47]:
 - ♀: Anämie (<12 g/dl), normwertig (12-16 g/dl), Polyglobulie (>16 g/dl)
 - ♂: Anämie (<14 g/dl), normwertig (14-18 g/dl), Polyglobulie (>18g/dl)
6. **Errechnete GFR nach MDRD am Aufnahmetag:** anhand der GFR-Kategorien der aktuellen Leitlinien zur chronischen Niereninsuffizienz der KDIGO [48].
8. **Charlson Comorbidity Index:** je eine Kategorie für die Werte 0 – 5 sowie >5.

Etwaige weitere Nachkategorisierungen zu Zwecken der Auswertung sind separat an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil genannt.

2.6 Statistische Auswertung

Nach Vervollständigung der Microsoft-Excel®-Datenbank wurde diese stichprobenartig durch 3 an der Studie beteiligte Personen auf Konsistenz der Daten und Plausibilität überprüft. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung mittels der Software IBM® SPSS® Statistics für Windows in der Version 21.0.

Es erfolgte zunächst eine erste deskriptive Auswertung, in welcher Vergleiche mittels Kreuztabellen und explorativer Datenanalyse Anwendung finden. Statistische Tests in diesem Teil sind vornehmlich der Chi-Quadrat-Test nach Pearson sowie der Mann-Whitney-U-Test. Im zweiten komparativen Teil der Ergebnisse finden sich Kaplan-Meier-Analysen zur Darstellung von Überlebensanalysen. Untersucht wurden das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben sowie ergänzend das karzinomspezifische Überleben. Zur Untersuchung von Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben kamen zunächst unifaktorielle Kaplan-Meier-Analysen zur Anwendung. Hierbei als signifikant identifizierte Faktoren (Signifikanzniveau: $p\text{-Wert} < 0,1$) wurden anschließend mittels multifaktorieller Regressionsanalysen per Cox-Regression untersucht.

Sofern für die Überlebensanalyse die Möglichkeit einer Schätzung der Überlebensraten mittels Kaplan-Meier-Analyse nicht möglich war, wurden für entsprechend angegebene Zeitpunkte tatsächliche Überlebensraten berechnet.

In der vorliegenden Arbeit ist jeder statistischen Berechnung die Monte-Carlo-Signifikanz mit einem Konfidenzintervall von 99% zugrunde gelegt worden; andere Konfidenzintervalle sind explizit genannt. Die entsprechend zur Anwendung gekommenen statistischen Tests sind in den jeweiligen Tabellen und Abbildungen genannt.

3. Ergebnisse

3.1 Basisdaten und perioperative Ergebnisse

Im Zeitraum von 1999 bis 2009 wurden an der Klinik für Urologie der Charité am Campus Charité Mitte und Campus Benjamin Franklin insgesamt 686 laparoskopische und offen-chirurgische Nierenteilresektionen durchgeführt. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnte ein für diese Arbeit relevantes Patientenkollektiv von 452 Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden. Die Verteilung der beiden untersuchten Operationsverfahren zeigt Abbildung 1.

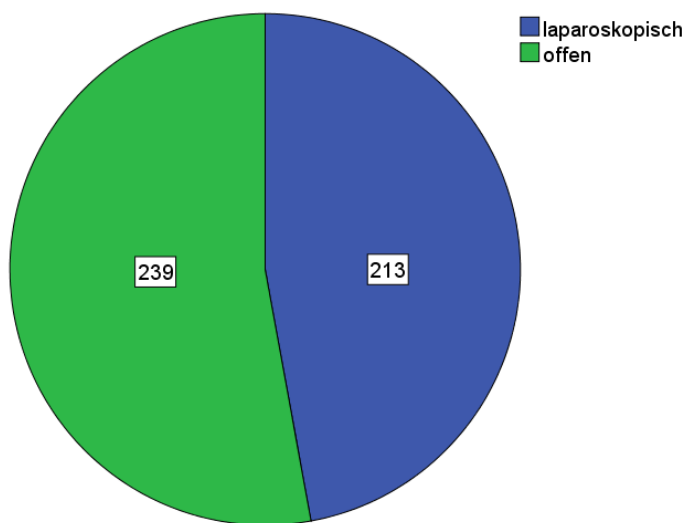


Abb. 1: Häufigkeitsvergleich der Operationsverfahren, absolute Zahlen.

Eine Übersicht der Basischarakteristika des Patientenkollektivs ist in Tabelle 9a dargestellt. Weitere Basisdaten wie Liegedauer, Symptomatik sowie Basisdaten der OP-Verfahren finden sich in Tabelle 9b.

	laparoskopisch (n=213)	offen-chirurgisch (n=239)	p-Wert	Testverfahren
Alter Median (Range) [y]	63 (26 - 79)	63 (28 - 87)	0,836	Mann-Whitney-U
25.Perzentile	53	55		
75.Perzentile	68	68		
Geschlecht Anzahl männlich / weiblich (%)	167 / 46 (78,4 / 21,6)	168 / 71 (70,3 / 29,7)	0,049	Chi-Quadrat
Body-Mass-Index (BMI) Median (Range) [kg/m ²]	27,1 (17,2 - 45,8)	26,8 (16,1 - 41,0)	0,171	Mann-Whitney-U
25. Perzentile	25,1	24,2		
75. Perzentile	29,7	29,5		

Charlson-Comorbidity-Score präoperativ				
Median (Range)	2 (0-8)	2 (0-9)	0,615	Mann-Whitney-U
25. Perzentile	0	0		
75. Perzentile	2	2		
Nierenfunktion präoperativ				
Median (Range)				
Kreatinin i.S. [mg/dl]	0,93 (0,58 - 13,17)	1,00 (0,43 - 3,26)	0,021	Mann-Whitney-U
25. Perzentile	0,82	0,84		
75. Perzentile	1,08	1,20		
GFR (n. Cockcroft-Gault) [ml/min]	93,91 (5,83 - 227,31)	83,21 (24,28 - 172,27)	0,002	Mann-Whitney-U
25. Perzentile	75,59	64,51		
75. Perzentile	110,18	106,10		
GFR (n. MDRD) [ml/min/1,73m ²]	83,04 (4,21 - 127,20)	76,56 (20,02 - 180,28)	0,003	Mann-Whitney-U
25. Perzentile	70,00	61,17		
75. Perzentile	94,97	91,47		
arterielle Hypertonie präop.				
Anzahl (%)			0,540	Chi-Quadrat
optimal	16 (9,9)	21 (9,0)		
normal	31 (19,3)	55 (23,5)		
hoch normal	33 (20,5)	43 (18,4)		
leichte Hypertonie	60 (37,3)	75 (32,1)		
mittelschwere Hypertonie	16 (9,9)	35 (15,0)		
schwere Hypertonie	5 (3,1)	5 (2,1)		
fehlende Angabe	52	5		

Tab. 9a: Patienten-Basischarakteristika des Gesamtkollektivs

	laparoskopisch (n=213)	offen-chirurgisch (n=239)	p-Wert	Testverfahren
Primärdiagnose Anzahl (%)				
Zufallsbefund	186 (87,3)	203 (84,9)	0,498	Chi-Quadrat
symptomatisch	27 (12,7)	36 (15,1)		
Art der Symptomatik Anzahl (%) (inkl. Mehrfachnennungen)				
	n=20	n=38		
Flankenschmerz	10 (4,7)	10 (4,2)	0,792	Chi-Quadrat
Gewichtsverlust	0 (0,0)	1 (0,4)	0,345	Chi-Quadrat
Rückenschmerz	0 (0,0)	6 (2,4)	0,020	Chi-Quadrat
Fieber	0 (0,0)	4 (1,7)	0,058	Chi-Quadrat
Mikrohämaturie	1 (0,5)	4 (1,7)	0,222	Chi-Quadrat
Makrohämaturie	10 (4,7)	6 (2,5)	0,210	Chi-Quadrat
Sonstige	8 (3,8)	10 (4,2)	0,816	Chi-Quadrat
Liegedauer Median (Range) [d]				
	6 (3 - 97)	8 (4 - 84)	< 0,001	Mann-Whitney-U

primäre Bildgebung Anzahl (%)			0,822	Chi-Quadrat
Sonographie	141 (66,5)	160 (67,5)		
CT/MRT	71 (33,5)	77 (32,4)		
OP-Dauer Median (Range) [min]				
	205 (75 - 480)	165 (55 - 600)	< 0,001	Mann-Whitney-U
25.P.	160	130		
75.P.	245	210		
Art der Ischämie Anzahl (%)				
			< 0,001	Chi-Quadrat
warme Ischämie	187 (95,4)	1 (0,5)		
kalte Ischämie	0 (0,0)	0 (0,0)		
Ischämie unbekannter Art	0 (0,0)	162 (76,8)		
keine Ischämie	9 (4,6)	48 (22,7)		
fehlende Angabe	17	28		
Ischämie-Dauer [min]				
	n=187	n=163	0,049	Mann-Whitney-U
Median (Range)	25 (2 - 134)	23 (2 - 95)		
25. Perzentile	19	17		
75. Perzentile	34	30		
OP-Zugangswege Anzahl (%)				
			< 0,001	Chi-Quadrat
retroperitoneal	0 (0)	166 (70,6)		
transperitoneal	213 (100)	66 (28,1)		
thorakoabdominal	0 (0)	3 (1,3)		
fehlende Angabe	0	4		
OP-Konversion laparoskopisch auf offen-chirurgisch Anzahl (%)				
ja	9 (4,3)	-		
nein	201 (95,7)	-		
Schnittführung bei offen-chirurgischer Teilresektion Anzahl (%)				
Flankenschnitt	-	146 (64,0)		
Rippenbodenrandschnitt	-	78 (34,2)		
Chevronschnitt	-	4 (1,8)		
fehlende Angabe	-	11		

Tab. 9b: Weitere Basisdaten.

Eine Übersicht über die aufgetretenen intraoperativen Komplikationsraten zeigt Tabelle 10.

	laparoskopisch (n=213) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=239) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
Darmverletzung			0,104	Chi-Quadrat
ja	3 (1,4)	0		
nein	210 (98,6)	239 (100)		
Pleuraverletzung			0,345	Chi-Quadrat
ja	0	1 (0,4)		
nein	213 (100)	238 (99,6)		
Milzverletzung			0,345	Chi-Quadrat
ja	0	1 (0,4)		
nein	213 (100)	238 (99,6)		
Leberverletzung			0,345	Chi-Quadrat
ja	0	1 (0,4)		
nein	213 (100)	238 (99,6)		
Gefäßverletzung			0,376	Chi-Quadrat
ja	1 (0,5)	4 (1,7)		
nein	212 (99,5)	235 (98,3)		
Nierenbeckeneröffnung			0,066	Chi-Quadrat
ja	29 (13,6)	19 (7,9)		
nein	184 (86,4)	220 (92,1)		
Nierenbeckenleckage/Urinom			0,51	Chi-Quadrat
ja	3 (1,4)	6 (2,5)		
nein	210 (98,6)	233 (97,5)		

Tab. 10: Operative Komplikationen.

Es finden sich eine höhere Anzahl Eröffnungen des Nierenbecken-Kelch-Systems in der laparoskopischen Gruppe. Im Gesamtkollektiv erreicht dieser Unterschied keine statistische Signifikanz. In der Subgruppenanalyse für das Tumorstadium T1a ist hier ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar (s. Tabelle 11). Postoperativ führte dies allerdings zu keiner erhöhten Anzahl an Nierenbeckenleckagen.

	laparoskopisch (n=172) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=146) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
Darmverletzung			0,253	Chi-Quadrat
ja	3 (1,7)	0		
nein	169 (98,3)	146 (100)		
Pleuraverletzung			0,459	Chi-Quadrat
ja	0	1 (0,7)		
nein	172 (100)	145 (99,3)		
Milzverletzung			-	
ja	0	0		
nein	172 (100)	146 (100)		

Leberverletzung			0,459	Chi-Quadrat
ja	0	1 (0,7)		
nein	172 (100)	145 (99,3)		
Gefäßverletzung			0,184	Chi-Quadrat
ja	1 (0,6)	4 (2,7)		
nein	172 (99,4)	142 (97,3)		
Nierenbeckeneröffnung			0,002	Chi-Quadrat
ja	25 (14,5)	6 (4,1)		
nein	147 (85,5)	140 (95,9)		
Nierenbeckenleckage/Urinom			0,664	Chi-Quadrat
ja	2 (1,2)	3 (2,1)		
nein	170 (98,8)	143 (97,9)		

Tab. 11: Operative Komplikationen. Subgruppe T1a.

3.1.1 Onkologische Basisdaten

Tumorentitäten

Im Vergleich der untersuchten OP-Verfahren fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten (s. Tab. 12).

Die unter der Angabe „sonstige“ subsummierten Entitäten (1,3% im Gesamtkollektiv) waren im Wesentlichen chromophile, unklassifizierte oder entdifferenzierte Karzinome sowie nicht klassifizierbare Mischformen. Im Kollektiv fanden sich keine Fälle medullärer Karzinome oder Ductus-Bellini-Karzinome.

	laparoskopisch (n=213) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=239) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
Tumorentitäten			0,267	Chi-Quadrat
klarzellig	142 (67,3)	167 (71,7)		
papillär	53 (25,1)	42 (18,0)		
chromophob	14 (6,6)	20 (8,6)		
sonstige	2 (0,9)	4 (1,7)		
fehlende Angabe	2	6		

Tab.12: Tumorentitäten, Vergleich beider Studiengruppen [Prozent (n)].

TNM-Stadium und Tumorgröße

Die einzelnen Bestandteile der TNM-Klassifikation wurden separat ausgewertet. Das T-Stadium betrachtend zeigt sich, dass der größte Anteil beider Gruppen zum Operationszeitpunkt ein niedriges Tumorstadium aufweist – so sind in beiden Gruppen über 80% der Fälle im Tumorstadium 1a oder 1b operiert wurden. Die Verteilung der T-Stadien war statistisch

signifikant unterschiedlich in beiden Studienkohorten im Sinne eines häufigeren Auftretens fortgeschrittener Tumorstadien im offen-chirurgisch operierten Kollektiv sowie signifikant mehr Fälle des Tumorstadiums T1a in der laparoskopischen Gruppe. Insgesamt fanden sich aber in beiden Gruppen in weniger als 1% Tumorstadien größer als T3a. Details können der Tabelle 13 entnommen werden.

Die Auswertung des maximalen Tumordurchmessers zeigte eine im Vergleich statistisch signifikant unterschiedliche Verteilung in den untersuchten Studienkohorten (p-Wert: <0,001, Mann-Whitney-U-Test). Der maximale Tumordurchmesser im laparoskopischen Arm zeigt einen Median von 2,7cm (Range: 0,5cm - 8,5cm). Die offen-chirurgisch operierte Gruppe weist einen Median von 3,5cm (Range: 0,8cm – 20,5cm) auf. Die Verteilung im Vergleich beider Gruppen ist in Abbildung 2 dargestellt.

Das M-Stadium betrachtend zeigt sich eine statistisch gleiche Verteilung an Metastasierungen zum OP-Zeitpunkt in beiden Gruppen. Eine Übersicht der onkologischen Basischarakteristika zeigt Tabelle 13.

	laparoskopisch (n=213) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=239) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
Tumorstadium T (nach TNM 2010)			< 0,001	Chi-Quadrat
T1a	172 (80,8)	146 (61,6)	< 0,001	
T1b	30 (14,1)	54 (22,6)	0,022	
T2a	1 (0,5)	9 (3,8)	0,022	
T2b	0 (0,0)	3 (1,3)	0,251	
T3a	8 (3,8)	17 (7,1)	0,150	
T3b	0 (0,9)	1 (0,4)	1,000	
T3c	0 (0,0)	0 (0,0)	-	
T4	0 (0,0)	0 (0,0)	-	
Tx	2 (0,9)	9 (3,8)	0,067	
Tumorstadium N (nach TNM 2010)			0,145	Chi-Quadrat
N0	17 (8,0)	29 (12,1)		
N1	0 (0,0)	0 (0,0)		
Nx	196 (92,0)	210 (87,9)		
Tumorstadium M (nach TNM 2010)			0,820	Chi-Quadrat
M0	210 (98,6)	235 (98,3)		
M1	3 (1,4)	4 (1,7)		
V-Status			< 0,001	Chi-Quadrat
V0	139 (65,3)	40 (16,7)	< 0,001	
V1	4 (1,9)	4 (1,7)	1,000	

Vx	70 (32,9)	195 (81,6)	< 0,001	
L-Status			< 0,001	Chi-Quadrat
L0	131 (61,5)%	33 (13,8)	< 0,001	
L1	0 (0,0)	3 (1,3)	0,251	
Lx	82 (38,5)	203 (84,9)	< 0,001	
Grading			0,106	Chi-Quadrat
G1	39 (19,1)	38 (17,4)		
G2	152 (74,5)	153 (69,9)		
G3	13 (6,4)	26 (11,9)		
G4	0 (0,0)	2 (0,9)		
fehlende Angabe	9	20		
max. Tumordurchmesser, Stadien				
klein (≤ 4 cm)	186 (87,3)	174 (72,8)	<0,001	Chi-Quadrat
mittelgroß (>4cm und <7cm)	26 (12,2)	51 (21,3)	0,012	Chi-Quadrat
groß (>7cm und <10cm)	1 (0,5)	11 (4,6)	0,007	Chi-Quadrat
sehr groß (>10cm)	0 (0)	3 (1,7)	0,251	Chi-Quadrat

Tab. 13: Onkologische Basischarakteristika Gesamtkollektiv.

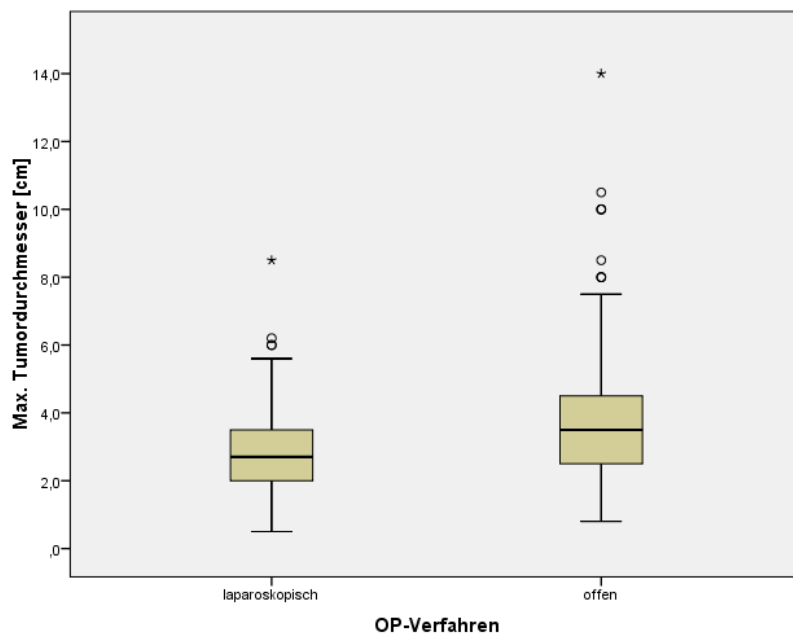


Abb. 2: Maximaler Tumordurchmesser in cm. Box-Whiskers-Plot ($p < 0,001$).

Die Lokalisation der synchron zum chirurgischen Eingriff vorhandenen Metastasen ist mitsamt den absoluten Zahlen der jeweiligen Gruppe in Tabelle 14 dargestellt.

	laparoskopisch (n=3)	offen-chirurgisch (n=4)
Metastasenort		
Lunge	1	2
Nebenniere	1	2
Gehirn	1	0

Tab. 14: Lokalisation synchroner Metastasen. Absolute Zahlen.

Tumorlokalisierung

Die untersuchten Lokalisationen sind vergleichend in Tabelle 15 sowie Abbildung 3 dargestellt. Die Untersuchung hinsichtlich einer zentralen oder peripheren Lage ergab ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von zentralen Tumoren im offen-chirurgischen Arm sowie eine signifikant größere Anzahl von peripher gelegener Tumoren sowie von Tumoren am Nierenunterpol in der laparoskopisch operierten Gruppe

	laparoskopisch (n=213) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=239) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
Tumorseite			0,706	Chi-Quadrat
rechts	113 (53,1)	121 (51,5)		
links	100 (46,9)	116 (48,9)		
bilateral	0 (0)	0 (0)		
fehlende Angabe	0	2		
Tumorlokalisierung			0,305	Chi-Quadrat
unilokulär	208 (97,7)	228 (95,8)		
multilokulär	5 (2,3)	10 (4,2)		
fehlende Angabe	0	1		
Tumurlage				
Lage Oberpol	61 (28,8)	60 (25,4)	0,533	Chi-Quadrat
Lage Mittelpol	86 (40,6)	82 (34,7)	0,261	Chi-Quadrat
Lage Unterpol	65 (30,6)	94 (39,8)	0,030	Chi-Quadrat
fehlende Angabe	1	3		
Tumurlage				
zentrale Lage	42 (20,3)	82 (34,7)	0,001	Chi-Quadrat
periphere Lage	165 (79,7)	154 (65,3)	0,001	Chi-Quadrat
fehlende Angabe	6	3	0,235	Chi-Quadrat

Tab. 15: Vergleich Tumorlokalisierung im Gesamtkollektiv.

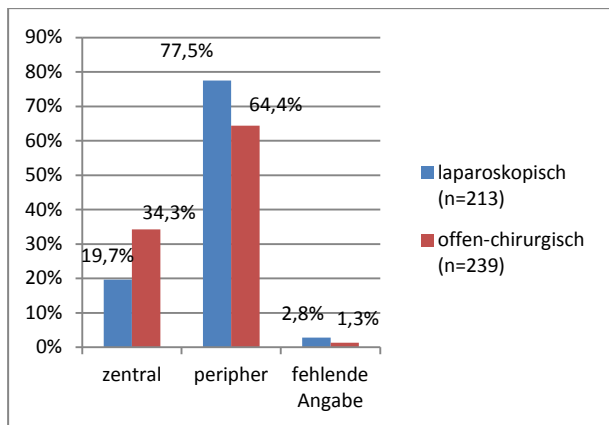


Abb. 3: Zentrale und periphere Tumortypen (für beide Vergleiche: p-Wert = 0,001).

Maligne Zweittumoren

Die Erfassung von malignen Zweittumoren (synchron und metachron) zum operierten Nierenzellkarzinom zeigte folgende Häufigkeitsverteilung und Lokalisationen (s. Tabelle 16):

	laparoskopisch (n=213) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=239) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
Zweittumoren			0,180	Chi-Quadrat
ja	33 (15,5)	49 (20,5)		
nein	180 (84,5)	190 (79,5)		
Lokalisation			0,272	Chi-Quadrat
Niere	1 (0,5)	6 (2,5)		
Prostata	8 (3,8)	10 (4,2)		
Mamma	5 (2,3)	3 (1,3)		
Kolon	2 (0,9)	5 (2,1)		
Urothel	1 (0,5)	6 (2,5)		
hämatologisch	4 (1,9)	3 (1,3)		
sonstige	12 (5,6)	16 (6,7)		
kein Tumor	180 (84,5)	190 (79,5)		

Tab. 16: Zweittumoren.

Zweittumoren der Niere sind Malignome anderer Entität, welche in keinem nachweisbaren Zusammenhang zum hier operierten Primarius standen. Die unter dem Begriff „Sonstige“ subsumierten Karzinome waren Einzelfälle anderer Malignome wie z.B. kutanes Basalzellkarzinom, Lungenkarzinom, Schilddrüsenkarzinom oder Aderhautmelanom. Die als „hämatologisch“ gekennzeichnete Gruppe Zweitmalignome beinhaltet Lymphome sowie andere Malignome des hämatopoetischen Systems.

3.1.2 Chirurgische Ergebnisse

Resektionsränder

Die aus den pathologischen Befundberichten entnommenen Angaben zum Tumornachweis in den Resektionsrändern der Tumorexzidate zeigt folgende Verteilung im Gesamtkollektiv:

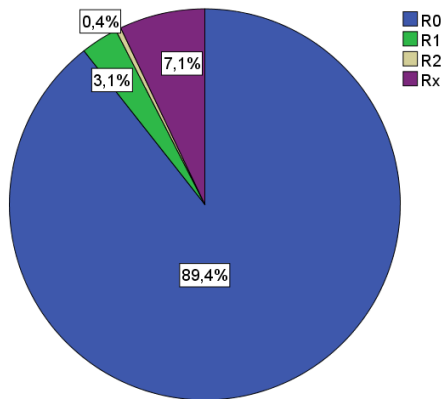


Abb. 4: Resektionsstatus im Gesamtkollektiv. Relative Werte.

Vergleicht man nun den R-Status in Bezug auf die Verteilung in den beiden Operationsmethoden, findet sich kein statistisch nachweisbarer signifikanter Unterschied. Eine Darstellung der Verteilung ist der Tabelle 17 zu entnehmen.

	laparoskopisch (n=213) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=239) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
R-Status			0,135	Chi-Quadrat
R0	197 (92,5)	207 (86,6)		
R1	6 (2,8)	8 (3,3)		
R2	0 (0,0)	2 (0,8)		
Rx	10 (4,7)	22 (9,2)		

Tab. 17: Resektionstatus im Vergleich.

In der Gruppe der Fälle mit initial tumorpositiven Resektionsrändern erfolgte in zwei Fällen der laparoskopischen Gruppe eine Revisions-Operation zur Entfernung der verbliebenen Tumorreste (zu den Zeitpunkten 4 bzw. 17 Tage postoperativ). In beiden Fällen war der R-Status *post revisionem* R0, diese Fälle werden hier als R0-kodierte Fälle behandelt.

Adrenalektomie

Die Anzahl an durchgeführten Adrenalektomien in der vorliegenden Studienpopulation war verhältnismäßig gering und verteilte sich folgendermaßen auf die beiden untersuchten OP-Verfahren:

	laparoskopisch (n=213) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=239) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
Adrenalektomie	3 (1,4)	4 (1,7)	0,815	Chi-Quadrat

Tab. 18: Adrenalektomie im Vergleich.

3.2 Nachbeobachtung

Im Zeitraum bis November 2012 konnten im Rahmen der Follow-Up Datenakquise zu insgesamt 283 von 452 Fällen Langzeitdaten erhoben werden; dies entspricht einem Anteil von 62,6% des Gesamtkollektivs. Hieraus resultiert ein Verlust der Fälle ohne Nachbeobachtungsdaten im Gesamtkollektiv von 169 Fällen, entsprechend 37,4%. Die Verteilung dieser Verluste zwischen den beiden untersuchten Operationsmethoden zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert=0,901, Chi-Quadrat-Test). Abbildung 5 zeigt eine Übersicht dieses Verhältnisses in beiden Gruppen.

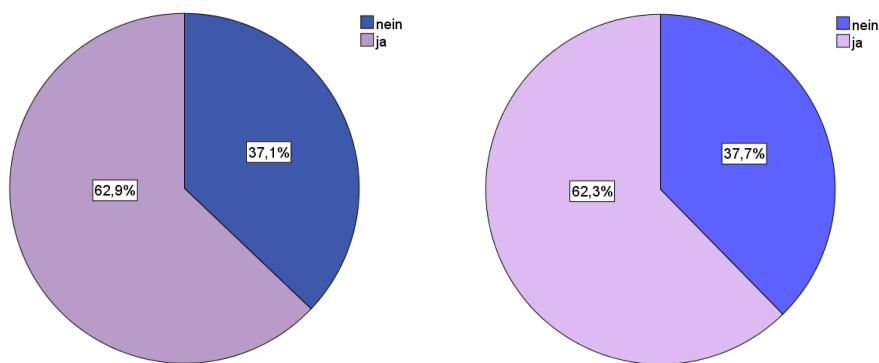


Abb. 5: Vollständige Nachbeobachtung. Links: laparoskopisch. Rechts: offen-chirurgisch (p = 0,901).

Um die Charakteristika der für die Langzeitauswertung nicht verfügbaren Fälle besser einschätzen zu können wurden die Gruppen mit und ohne Nachbeobachtung verglichen. Ein Vergleich der onkologisch relevanten Basischarakteristika findet sich in Tabelle 38 (Anhang 6.6). Als statistisch signifikant unterschiedlich sind hierbei die Altersverteilung und die Verteilung der TNM-Stadien gefunden worden.

Der Zeitraum von der Primäroperation bis zum letzten Zeitpunkt, zu welchem Follow-Up Daten vorliegen, spiegelt sich in der Nachbeobachtungszeit wider. Für das Kollektiv von 283 Fällen mit vollständigen Follow-Up Daten ergibt sich ein statistisch signifikant unterschiedlicher Nachbeobachtungszeitraum in beiden Kohorten. Details hierzu sind in Tabelle 19 und Abbildung 6 dargestellt.

	laparoskopisch (n=133)	offen-chirurgisch (n=147)	p-Wert	Testverfahren
Nachbeobachtungszeit (m)				
Median (Range)	48 (6 - 135)	68 (1 - 174)	0,002	Mann-Whitney-U

Tab. 19: Nachbeobachtungszeitraum.

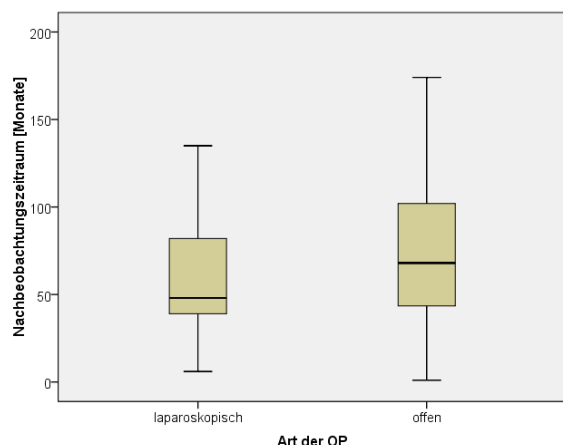


Abb. 6: Nachbeobachtungszeitraum. Box-Whiskers-Plot (p = 0,002).

3.2.1 Basischarakteristika im nachverfolgten Kollektiv

Um exaktere Aussagen zum Vergleich der Operationsmethoden im nachverfolgten Kollektiv machen zu können, ist hier eine Testung auf Gleichheit onkologisch relevanter Basischarakteristika durchgeführt worden. Ergebnisse dieses Vergleiches finden sich in Tabelle 20. Eine statistisch signifikant ungleiche Verteilung konnte für den maximalen Tumordurchmesser sowie die Geschlechtsverteilung in beiden OP-Gruppen gefunden werden. Diese Basischarakteristika sind Grundlage für die Berechnung der Ergebnisse zum Überleben und zur Tumorprogression ab Kapitel 3.3.

	laparoskopisch (n=134) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=149) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
Alter bei OP [Jahre]				
Median (Range)	65 (37 - 79)	64 (36 - 87)	0,259	Mann-Whitney-U
25. Perzentile	59	55		
75. Perzentile	69	69		
Alterskategorien [Jahre]				
			0,541	Chi-Quadrat
30 - 39	2 (1,5)	5 (3,4)		
40 - 49	10 (7,5)	15 (10,1)		
50 - 59	25 (18,7)	34 (22,8)		
60 - 69	66 (49,3)	68 (45,6)		
>=70	31 (23,1)	27 (18,1)		
Geschlecht				
			0,019	Chi-Quadrat
männlich	110 (82,1)	104 (69,8)		
weiblich	24 (17,9)	45 (30,2)		
Charlson Comorbidity Score präoperativ				
Median (Range)	1 (0 - 8)	2 (0 - 9)	0,46	Mann-Whitney-U
25. Perzentile	0	0		
75. Perzentile	2	2		
Charlson Comorbidity Score				
			0,971	Chi-Quadrat
0	48 (35,8)	46 (30,9)		
1	20 (14,9)	22 (14,8)		

2	41 (30,6)	53 (35,6)		
3	16 (11,9)	17 (11,4)		
4	3 (2,2)	4 (2,7)		
5	1 (0,7)	2 (1,3)		
>5	5 (3,7)	5 (3,4)		
Tumorentitäten				
			0,281	Chi-Quadrat
klarzellig	90 (67,2)	111 (75,5)		
papillär	32 (23,9)	23 (15,6)		
chromophob	10 (7,5)	9 (6,1)		
sonstige	2 (1,5)	4 (2,7)		
fehlende Angabe	0	2		
T-Stadium				
			0,06	Chi-Quadrat
T1a	108 (80,6)	96 (64,4)	0,03	Chi-Quadrat
T1b	18 (13,4)	30 (20,1)	0,155	Chi-Quadrat
T2a	1 (0,7)	8 (5,4)	0,038	Chi-Quadrat
T2b	0 (0)	3 (2,0)	0,249	Chi-Quadrat
T3a	7 (5,2)	8 (5,4)	1,000	Chi-Quadrat
T3b	0 (0)	1 (0,7)	1,000	Chi-Quadrat
T3c	0 (0)	0 (0)	-	Chi-Quadrat
T4	0 (0)	0 (0)	-	Chi-Quadrat
Tx	0 (0)	3 (2,0)	0,249	Chi-Quadrat
N-Stadium				
			0,457	Chi-Quadrat
N0	13 (9,7)	19 (12,8)		
N1	0 (0,0)	0 (0,0)		
Nx	121 (90,3)	130 (87,2)		
M-Stadium				
			0,374	Chi-Quadrat
M0	133 (99,3)	145 (97,3)		
M1	1 (0,7)	4 (2,7)		
Grading				
			0,193	Chi-Quadrat
G1	24 (18,9)	24 (17,9)		
G2	95 (74,8)	92 (68,7)		
G3	8 (6,3)	16 (11,9)		
G4	0 (0)	2 (1,5)		
fehlende Angabe	7	15		
Tumordurchmesser				
Median (Range) [12]	2,9 (0,5 - 8,5)	3,5 (0,8 - 20,5)	<0,001	Mann-Whitney-U
25. Perzentile	2,0	2,5		
75. Perzentile	3,5	4,5		
klein (≤4cm)	118 (88,1)	110 (73,8)	0,003	Chi-Quadrat
mittelgroß (>4cm und <7cm)	15 (11,2)	30 (20,1)	0,05	Chi-Quadrat
groß (>7cm und <10cm)	1 (0,7)	6 (4,0)	0,124	Chi-Quadrat
sehr groß (>10cm)	0 (0)	3 (2,0)	0,249	Chi-Quadrat
R-Status				
			0,649	Chi-Quadrat
R0	124 (92,5)	134 (89,9)		
R1	3 (2,2)	5 (3,4)		
R2	0 (0)	2 (1,3)		
Rx	7 (5,2)	8 (5,4)		

Zweittumoren			0,364	Chi-Quadrat
ja	22 (16,4)	31 (20,8)		
nein	112 (83,6)	118 (79,2)		
Clavien-Dindo-Score				
			0,083	Chi-Quadrat
Grad 0	103 (76,9)	94 (63,1)		
Grad 1	11 (8,2)	14 (9,4)		
Grad 2	11 (8,2)	28 (18,8)		
Grad 3a	2 (1,5)	3 (2,0)		
Grad 3b	5 (3,7)	4 (2,7)		
Grad 4	2 (1,5)	6 (4,0)		
Art. Hypertonie präop.				
			0,225	Chi-Quadrat
Optimal	11 (10,2)	14 (9,7)		
Normal	16 (14,8)	37 (25,5)		
Hoch normal	23 (21,3)	26 (17,9)		
leichte Hypertonie	42 (38,9)	48 (33,1)		
mittelschw. Hypertonie	11 (10,2)	18 (12,4)		
schwere Hypertonie	5 (4,6)	2 (1,4)		
fehlend	26	4		
Hämoglobin i.S. präop.				
			1,000	Chi-Quadrat
Anämie	21 (15,7)	24 (16,3)		
normwertig	111 (82,8)	121 (82,3)		
Polyglobulie	2 (1,5)	2 (1,4)		
fehlende Angabe	0	2		
präop. Nierenfunktion (GFR nach MDRD)				
			0,523	Chi-Quadrat
G1	40 (31,3)	35 (24,8)		
G2	69 (53,9)	74 (52,2)		
G3a	11 (8,6)	19 (13,5)		
G3b	5 (3,9)	9 (6,4)		
G4	3 (2,3)	4 (2,8)		
fehlende Angabe	6	8		
Median (Range) [ml/min/1,73m ²]	79,9 (23,7 - 127,2)	75,9 (20,0 - 180,3)	0,064	Mann-Whitney-U
25. P.	67,1	59,9		
75. P.	93,1	89,6		
Art der Primärdiagnose				
symptomatisch / Zufallsbefund (%)			0,083	Chi-Quadrat
	13 / 121 (9,7/ 90,3)	26 / 123 (17,4 / 82,6)		

Tab. 20: Vergleich Basischarakteristika der OP-Methoden mit vollständigem Follow-Up.

3.3 Gesamtüberleben

3.3.1 Todesfälle

Die Analyse des vorliegenden Kollektivs auf Todesfälle im Nachbeobachtungszeitraum ergab eine absolute Gesamtzahl von 27 Todesfällen unter den 283 nachbeobachteten Fällen (relativ: 6,0 %). Zwischen den untersuchten Operationsmethoden ist hier statistisch kein signifikanter Unterschied festzustellen (s. Tabelle 21).

	laparoskopisch (n=134) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=149) Anzahl (%)	p-Wert	Testverfahren
Status			0,546	Chi-Quadrat
tot	11 (8,2)	16 (10,7)		
lebend	123 (91,8)	133 (89,3)		

Tab. 21: Todesfälle.

3.3.2 Todesursachen

Die Todesursachen der genannten Fälle wurden gruppiert in Nierenzellkarzinom-abhängige, /-unabhängige und unbekannte Ursachen. Deren Verteilung ist in Tabelle 22 dargestellt.

	laparoskopisch (n=11) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=16) Anzahl (%)	p-Wert	Testverfahren
Todesursache			0,657	Chi-Quadrat
NZK-abhängig	4 (36,4)	7 (43,8)		
unabhängig	6 (54,5)	9 (56,3)		
unbekannt	1 (9,1)	0 (0,0)		

Tab. 22: Todesursachen.

3.3.3 Kaplan-Meier-Analyse

Grundlage zur Analyse des Gesamtüberlebens sind *per definitionem* Todesfälle jeglicher Art. Die Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens im Patientenkollektiv zeigt keine Unterschiede zwischen den beiden Operationsmethoden, wie in Abbildung 7 dargestellt. Eine Schätzung der Mediane für die Überlebenszeit ist aufgrund der geringen Ereigniszahlen (hier: Todesfälle) im Gesamtkollektiv im statistischen Verfahren nicht möglich.

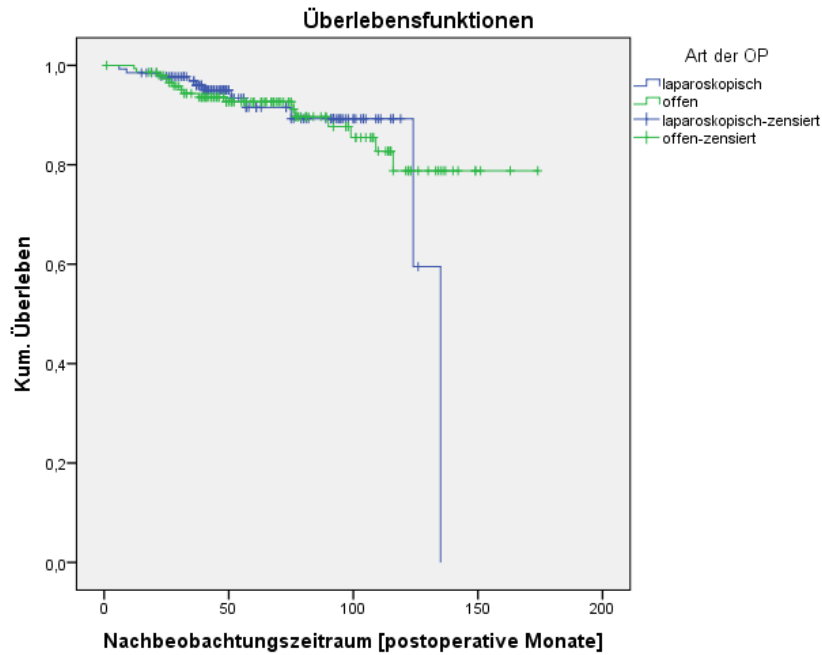


Abb. 7: Gesamtüberleben aller nachverfolgten Fälle. Kaplan-Meier-Analyse, Log-Rank: $p=0,935$.

Auch für die Subgruppen mit einem Minimum-Follow-Up von 12 Monaten ($n=$ lap.: 132, offen: 148) bzw. 60 Monaten ($n=$ lap.: 46, offen: 88) zeigt sich kein Unterschied in den Überlebensfunktionen für das Gesamtüberleben (s. Abbildungen 8 und 9).

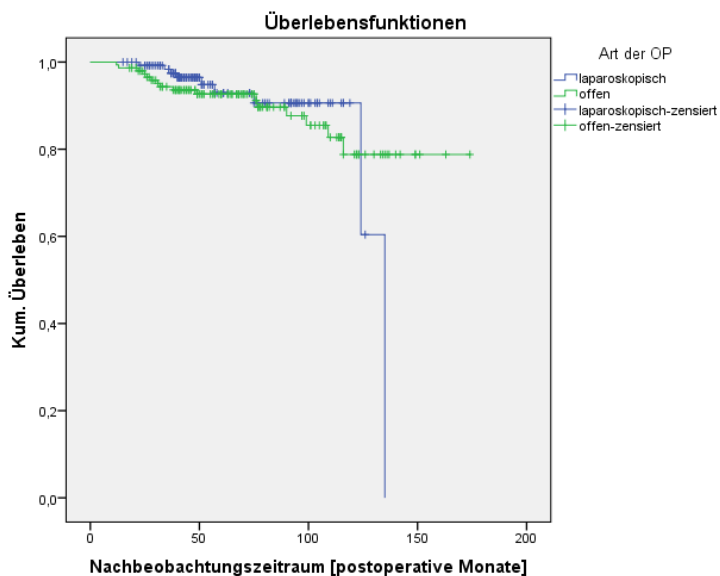


Abb. 8: Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberleben, Minimum-Follow-Up 12 Monate. Log-Rank: $p=0,723$.

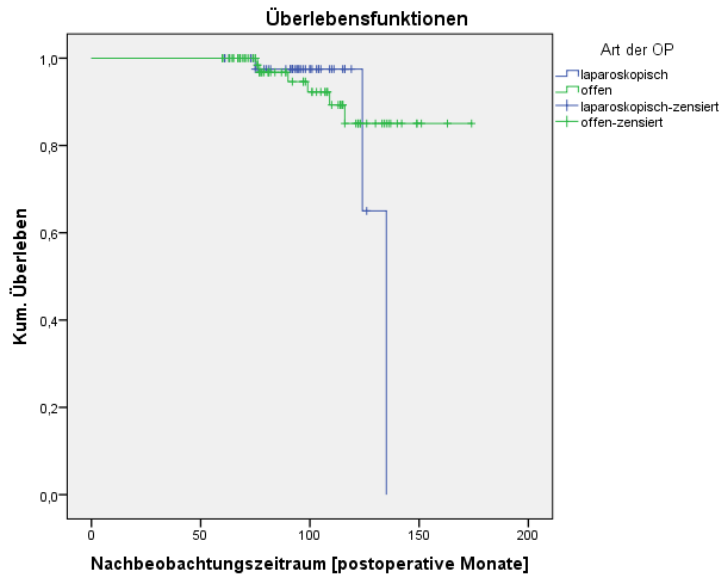


Abb. 9: Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberleben, Minimum-Follow-Up 60 Monate. Log-Rank: p=0,754.

3.3.4 Überlebensraten

In den Kaplan-Meier-Analysen sind aufgrund der geringen Ereigniszahlen keine geschätzten medianen Überlebensraten zu erheben. Um dennoch eine annäherungsweise Abschätzung durchzuführen sind nachfolgend, analog zu einigen Vergleichsstudien, tatsächliche Überlebensraten zum Zeitpunkt von 60 Monaten postoperativ dargestellt. Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden OP-Gruppen.

	laparoskopisch (n=51)	offen-chirurgisch (n=91)	p-Wert	Testverfahren
60 Monate postop. [n (%)]			0,419	Chi-Quadrat
lebend	43 (84,3)	82 (90,1)		
Tod im Nachbeobachtungszeitraum	8 (15,7)	9 (9,9)		

Tab. 23: Überlebensraten, tatsächliche Zahlen, 60 Monate postoperativ.

3.3.5 Einflüsse auf das Gesamtüberleben I

Zunächst ist eine detaillierte Untersuchung mittels unifaktorieller Kaplan-Meier-Analysen des Gesamtkollektivs auf mögliche Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben durchgeführt worden. Diese ergab folgende statistisch signifikante Faktoren (Grenze p-Wert <0,1) (vgl. Tabelle 39, Anhang 6.7):

- präoperative Nierenfunktion
- präoperative arterielle Hypertonie

- präoperative Anämie
- Charlson Comorbidity Score
- Zweittumoren
- TNM-Stadium T2b
- synchrone Metastasen (M-Stadium M1)
- histopathologisches Grading G3
- histopathologischer R-Status
- histopathologischer L-Status
- Tumorgröße (sehr große Tumoren)
- Clavien-Dindo-Score

Diese Faktoren sind anschließend mittels Cox-Regression einer multifaktoriellen Analyse unterzogen worden. Als statistisch signifikante Kovariaten ($p < 0,05$, KI: 95%) mit Einfluss auf das Gesamtüberleben blieben nach Regressionsanalyse noch nachweisbar (vgl. auch Tabelle 40, Anhang 6.8):

- Tumorstadium T2b vs. andere Tumorstadien ($p < 0,05$; RR 2008,40; 95% KI: 38,99 - 103433,72)

3.3.6 Einflüsse auf das Gesamtüberleben II

Für die Analyse der Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben wurde die Kategorisierung der Basischarakteristika weiter zusammengefasst, um eine ausreichende Power für die statistische Analyse zu erreichen. In Tabelle 24 sind die zusammengefassten Basischarakteristika im Vergleich dargestellt. Es ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede zu den detailliert kategorisierten Variablen.

	laparoskopisch (n=134) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=149) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
T-Stadium			0,006	Chi-Quadrat
T1a	108 (80,6)	86 (64,4)		
T1b	18 (13,4)	30 (20,1)		
>T1b	8 (6,0)	23 (15,4)		
M-Stadium			0,374	Chi-Quadrat
M0	133 (99,3)	145 (97,3)		
M1	1 (0,7)	4 (2,7)		
R-Status			0,3421	Chi-Quadrat
R0	124 (97,6)	134 (95,0)		

R>0	3 (2,4)	7 (5,0)		
fehlend	7	8		
Charlson Comorbidity Score				
			0,406	Chi-Quadrat
0-1	68 (50,7)	68 (45,6)		
>1	66 (49,3)	81 (54,4)		
Clavien-Dindo-Score				
			0,658	Chi-Quadrat
0-2	125 (93,3)	136 (91,3)		
>2	9 (6,7)	13 (8,7)		
Hämoglobin präoperativ				
			1,000	Chi-Quadrat
anäm	21 (15,7)	24 (16,1)		
nicht anäm	113 (84,3)	125 (83,9)		
Arterielle Hypertonie				
			0,311	Chi-Quadrat
optimal bis hoch normal	50 (46,3)	77 (53,1)		
leichte bis schwere Hypertonie	58 (53,7)	68 (46,9)		
Nierenfunktion präop. (eGFR nach MDRD)				
			0,076	Chi-Quadrat
eGFR < 60 ml/min	21 (15,8)	37 (25,0)		
eGFR >60 ml/min	112 (84,2)	111 (75,0)		
fehlend	1	1		

Tab. 24: Einflussfaktoren Gesamtüberleben II.

Die univariate Kaplan-Meier-Analyse dieser Faktoren auf einen möglichen Einfluss auf das Gesamtüberleben ergab folgende statistisch signifikante Faktoren ($p < 0,1$):

M-Stadium 1, Charlson Comorbidity Score >1 , präoperative Anämie, GFR $< 60\text{ml/min}$ (vgl. hierzu auch Tabelle 41 im Anhang 6.9).

Nach multivariater Cox-Regression dieser Einflussfaktoren verblieb ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben für die Faktoren M-Stadium 1, Charlson-Comorbidity-Score >1 sowie eine präoperative Anämie. Das Operationsverfahren zeigt hier keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die jeweiligen relativen Risiken und Signifikanzwerte können der nachfolgenden Tabelle 25 entnommen werden.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
M-Stadium I	2,206	,670	10,854	1	,001	9,082	2,444	33,748
Charlson-Score >1	2,829	1,027	7,585	1	,006	16,926	2,261	126,721
präop. Anämie	-,820	,404	4,123	1	,042	2,271	1,029	5,015
präop. eGFR nach MDRD <60 ml/min.	-,684	,398	2,957	1	,086	1,981	,909	4,319
lap. Nierenteilresektion	-0,136	0,401	0,114	1	,735	0,873	0,397	1,917

Tab. 25: Cox-Regression Gesamtüberleben II.

3.4 Tumorprogress

Als Tumorprogress wurden metachrone Metastasen und Tumorrezidive gewertet. Im nachverfolgten Kollektiv trat in 20 Fällen (entsprechend 7,1 Prozent) eine Tumorprogression auf. Im offen-chirurgisch operierten Therapiearm sind mehr Fälle nachweisbar gewesen; allerdings ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (s. Tabelle 26).

	laparoskopisch (n=134) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=149) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
Tumorprogress			0,162	Chi-Quadrat
ja	6 (4,5)	14 (9,4)		
nein	128 (95,5)	135 (90,6)		

Tab. 26: Tumorprogress.

Der Tumorprogress lässt sich aufteilen in Lokalrezidive und metachrone Metastasen. Es fanden sich im Auftreten von Lokalrezidiven sowie bei metachronen Metastasen jeweils mehr Fälle in der offen-chirurgischen Gruppe, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Der Vergleich ist in Tabelle 27 dargestellt.

	laparoskopisch (n=134) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=149) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
Lokalrezidiv			0,374	Chi-Quadrat
ja	1 (0,7)	4 (2,7)		
nein	133 (99,3)	145 (97,3)		
metachr. Metastasen			0,299	Chi-Quadrat
ja	5 (3,7)	10 (6,7)		
nein	129 (96,3)	139 (93,3)		

Tab. 27: Tumorprogress Lokalrezidive und metachrone Metastasen im Vergleich.

3.4.1 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben, definiert als die Zeit bis zum Eintritt einer Tumorprogression bzw. zum Todeseintritt jedweder Ursache, wurde zunächst mittels Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Hier zeigen sich nahezu deckungsgleiche Überlebensfunktionen ohne statistisch nachweisbaren Unterschied (s. Abb. 10). Eine Angabe von statistisch geschätzten Medianen der progressionsfreien Überlebenszeit ist aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht möglich.

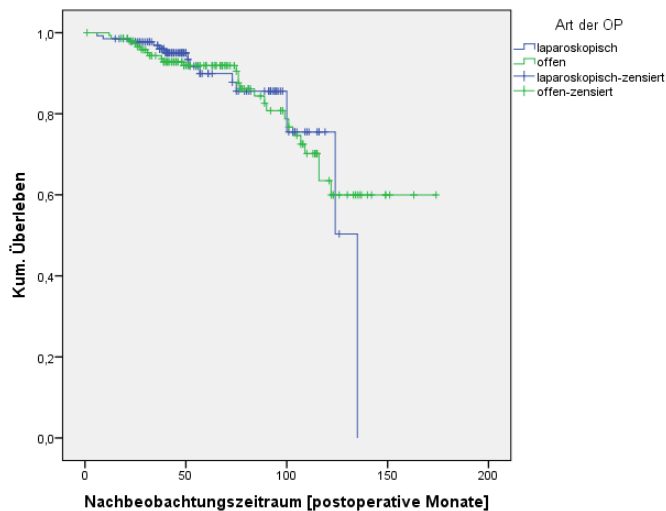


Abb. 10: Progressionsfreies Überleben. Kaplan-Meier-Analyse. Log-Rank: $p=0,913$.

3.4.2 Einflüsse auf die Tumorprogression

Analog zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde auch hier eine Nachkategorisierung möglicher Einflussfaktoren auf die Tumorprogression durchgeführt (Basisdaten im Vergleich s. Tabelle 24). Hier ergeben sich nach unifaktorieller Analyse folgende statistisch signifikante Einflussfaktoren ($p < 0,1$): T-Stadium, M-Stadium 1, Charlson Comorbidity Score >1 , präoperative Anämie. Details können der Tabelle 41 (s. Anhang 6.9) entnommen werden. Die Cox-Regression dieser Einflussfaktoren zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Tumorprogression für die Faktoren TNM-Stadium $>T1b$, Charlson-Comorbidity-Score >1 sowie das M-Stadium M1. Signifikanz sowie relative Risiken sind der folgenden Tabelle 28 zu entnehmen.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
TNM-Stadium T1a			5,793	2	,055			
TNM-Stadium T1b	-,429	,569	,568	1	,451	,651	,214	1,986
TNM-Stadium >T1b	,825	,406	4,141	1	,042	2,283	1,031	5,055
M-Stadium 1	1,626	,669	5,914	1	,015	5,085	1,371	18,857
Charlson-Score >1	1,827	,485	14,217	1	,000	6,217	2,405	16,072
Clavien-Dindo-Score >2	,433	,548	,626	1	,429	1,543	,527	4,515
präop. Anämie	-,498	,348	2,051	1	,152	1,646	,832	3,256
lap. Nierenteilresektion	,106	,341	0,098	1	,755	0,899	0,461	1,754

Tab. 28: Cox-Regression PFS

3.4.3 Einfluss positiver Resektionsränder

Unabhängig von der unifaktoriellen Kaplan-Meier-Analyse sowie der multivariaten Cox-Regression ist zur weiteren Analyse folglich noch einmal der Einfluss von tumorpositiven Resektionsrändern aus zwei Perspektiven dargestellt:

In der Subgruppe der Patienten mit tumorpositiven Resektionsrändern traten in zwei Fällen aus der offen-chirurgischen Gruppe ein Lokalrezidiv bzw. eine metachrone Metastasierung auf. Analog dazu zeigt die Analyse der Subgruppe mit Tumorprogress nur in zwei Fällen einen histopathologisch nachweisbaren tumorpositiven Resektionsrand, hingegen war in 13 Fällen mit Tumorprogress ein R0-Status diagnostiziert worden, bzw. in 5 Fällen der R-Status mit Rx gekennzeichnet worden (s. Tabelle 29).

	laparoskopisch (n=6) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=14) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
R-Status			1,000	Chi-Quadrat
R0	4 (66,7)	9 (64,3)		
R1	0 (0,0)	1 (7,1)		
R2	0 (0,0)	1 (7,1)		
Rx	2 (33,3)	3 (21,4)		

Tab. 29: Subgruppe Tumorprogression, histopath. R-Status.

3.5 Karzinomspezifisches Überleben

In Vergleichsstudien ist teilweise auch das karzinomspezifische Überleben (CSS) dargestellt, daher erfolgt hier ergänzend zu Gesamt- und progressionsfreiem Überleben eine kurze

Darstellung des CSS. Das karzinomspezifische Überleben bezieht im Gegensatz zum Gesamtüberleben nur die karzinomabhängigen Todesfälle mit ein und lässt solche anderer und unbekannter Ursache außer Acht. Die Analyse des Kollektivs auf das karzinomspezifische Überleben zeigt in der Kaplan-Meier-Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden (s. Abbildung 11). Der Vergleich karzinomabhängiger Todesfälle in beiden Gruppen ist in Kapitel 3.3.2 bereits dargestellt.

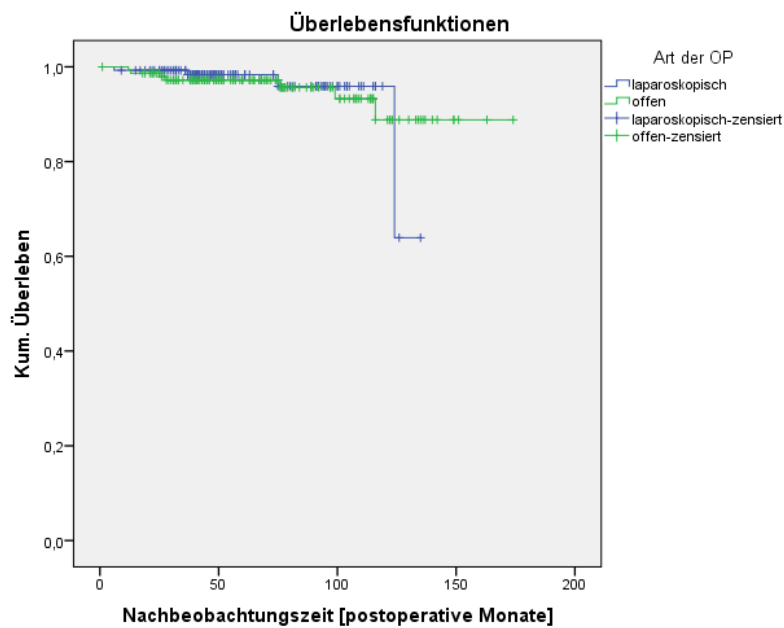


Abb. 11: Karzinomspezifisches Überleben. Log-Rank: $p=0,852$.

Aufgrund geringer Ereigniszahlen gelang es nicht Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebensraten zu berechnen. Stattdessen sind, analog zum Gesamtüberleben, annäherungsweise die tatsächlichen karzinomspezifischen Überlebensraten zum Zeitpunkt 60 Monaten postoperativ berechnet worden (s. Tab. 30).

	laparoskopisch (n=45)	offen-chirurgisch (n=86)	p-Wert	Testverfahren
60 Monate postop. [n (%)]			1,000	Chi-Quadrat
lebend	43 (95,6)	82 (95,3)		
NZK-abhängiger Tod im Nachbeobachtungszeitraum	2 (4,4)	4 (4,7)		

Tab. 30: Karzinomspezifisches Überleben.

3.6 Subgruppenanalyse T1a

Die Tumorstadien sowie der maximale Tumordurchmesser sind auf die beiden untersuchten Operationsverfahren nicht statistisch gleich verteilt (vgl. Kapitel 3.2.1). Mutmaßlich kann

diesem ein Selektionsbias zur OP-Indikation zugrunde liegen, weswegen nachfolgend die Subgruppe mit dem Tumorstadium T1a vergleichend zwischen den Operationsmethoden dargestellt und auf Unterschiede im Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben untersucht wird.

3.6.1 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

Die Auswertung der Subgruppe T1a hinsichtlich des Gesamtüberlebens und progressionsfreiem Überlebens mittels Kaplan-Meier-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Operationsverfahren. Die Abbildungen 12 und 13 zeigen die entsprechenden Überlebenskurven.

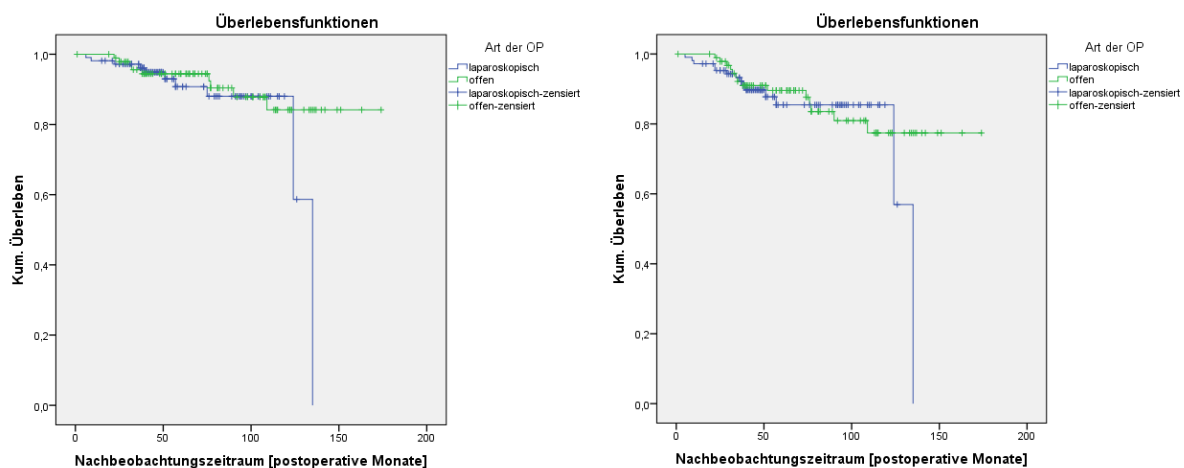


Abb. 12, 13.: Subgruppe T1a. Links: Gesamtüberleben, Log-Rank $p=0,403$. Rechts: progressionsfreies Überleben, Log-Rank $p=0,626$.

Die aufgrund fehlender Kaplan-Meier-Schätzer berechneten tatsächlichen Überlebensraten für das Kollektiv zum Zeitpunkt 60 Monate postoperativ betragen für den laparoskopischen Arm 92,1% ($n=35/38$), beziehungsweise 93,7% ($n=59/63$) für das offen-chirurgische Kollektiv (Chi-Quadrat: $p=1,000$).

Die absoluten Zahlen einer Tumorprogression sind in der Subgruppe in beiden Operationsmethoden gleich verteilt (s. Tabelle 31).

	laparoskopisch (n=108) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=96) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
Tumorprogress			1,000	Chi-Quadrat
ja	6 (5,6)	5 (5,2)		
nein	102 (94,4)	91 (94,8)		

Tab. 31: Subgruppe T1a. Tumorprogress.

3.6.2 Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

Analog zum Gesamtkollektiv sind in der Subgruppe Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben untersucht und einer Cox-Regression unterzogen worden. Basisdaten der untersuchten Faktoren finden sich in Tabelle 32.

	laparoskopisch (n=108) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=96) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
M-Stadium			1,000	Chi-Quadrat
M0	107 (99,1)	96 (100)		
M1	1 (0,9)	0 (0,0)		
R-Status			1,000	Chi-Quadrat
R0	101 (98,1)	88 (97,8)		
R>0	2 (1,9)	2 (2,2)		
fehlend	5	6		
Charlson Comorbidity Score			0,674	Chi-Quadrat
0-1	52 (48,1)	43 (44,8)		
>1	56 (51,9)	53 (55,2)		
Clavien-Dindo-Score			0,297	Chi-Quadrat
0-2	102 (94,4)	86 (89,6)		
>2	6 (5,6)	10 (10,4)		
Hämoglobin präoperativ			0,705	Chi-Quadrat
anäm	18 (16,7)	14 (14,6)		
nicht anäm	90 (83,3)	82 (85,4)		
Arterielle Hypertonie			0,298	Chi-Quadrat
optimal bis hoch normal	38 (42,7)	47 (51,1)		
leichte bis schwere Hypertonie	51 (57,3)	45 (48,9)		
fehlend	19	4		
Nierenfunktion präop. (eGFR nach MDRD)			0,214	Chi-Quadrat
eGFR < 60 ml/min	17 (15,9)	22 (23,2)		
eGFR >60 ml/min	90 (84,1)	73 (76,8)		
fehlend	1	1		

Tab. 32: Subgruppe T1a, Vergleich möglicher Einflussfaktoren.

In der univariaten Kaplan-Meier-Analyse zeigten für das Gesamtüberleben folgende Faktoren einen signifikanten Einfluss ($p < 0,1$):

Präoperative Nierenfunktion (eGFR nach MDRD < 60 ml/min), präoperative Anämie, Charlson Comorbidity Score > 1 , Zweittumoren, M-Stadium 1 (vgl. auch Tabelle 42, Anhang 6.10).

Nach Cox-Regression ist, wie in folgender Tabelle dargestellt, ein signifikanter Einfluss von synchronen Metastasen, eines Charlson-Comorbidity-Scores von >1 sowie, statistisch grenzwertig nicht signifikant, einer präoperativen Anämie nachweisbar - das Operationsverfahren zeigt keinen Einfluss.

Variablen in der Gleichung								
	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
M-Stadium 1	3,334	1,153	8,369	1	,004	28,058	2,931	268,628
Charlson-Score >1	2,354	1,059	4,945	1	,026	10,527	1,322	83,823
präop. Anämie	-,971	,498	3,795	1	,051	2,639	,994	7,008
präop. eGFR nach MDRD <60 ml/min.	-,729	,516	1,995	1	,158	2,074	,754	5,705
Zweittumoren	-,444	,521	,726	1	,394	,641	,231	1,781
lap. Nierenteilresektion	-,101	,488	,043	1	,837	1,106	,425	2,876

Tab. 33: Subgruppe T1a, Cox-Regression Gesamtüberleben.

Bei der univariaten Untersuchung von möglichen Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben zeigen sich die Faktoren präoperative Nierenfunktion (eGFR nach MDRD < 60 ml/min), präoperative Anämie, Charlson Comorbidity Score >1 und das M-Stadium 1 als statistisch signifikant (vgl. Tabelle 42, Anhang 6.10).

Nach Cox-Regression verbleiben noch der Charlson-Comorbidity-Score, synchrone Metastasen und eine beeinträchtigte Nierenfunktion als signifikante Einflussfaktoren erhalten; das Operationsverfahren zeigt keinen Einfluss (s. Tabelle 34).

Variablen in der Gleichung								
	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
M-Stadium 1	2,497	1,076	5,383	1	,020	12,146	1,474	100,120
Charlson-Score >1	1,258	,503	6,248	1	,012	3,519	1,312	9,439
präop. Anämie	-,420	,449	0,871	1	,351	1,521	,630	3,671
präop. eGFR nach MDRD <60 ml/min.	-,895	,420	4,538	1	,033	2,448	1,074	5,580
lap. Nierenteilresektion	-,134	,397	,113	1	,736	,875	,402	1,904

Tab. 34: Subgruppe T1a, Cox-Regression progressionsfreies Überleben.

Nachfolgend sind schließlich noch die jeweiligen Überlebensfunktionen für beide Operationsverfahren in Subgruppe T1a nach Cox-Regression und Mittelung der Kovariaten dargestellt (Abbildungen 14 und 15). Es zeigt sich kein Unterschied im Gesamtüberleben bzw. für das progressionsfreie Überleben.

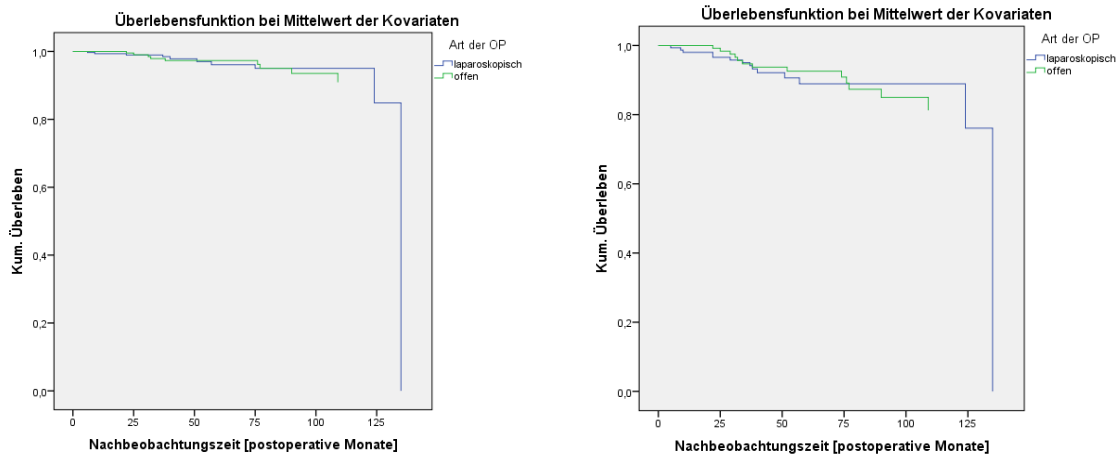


Abb. 14, 15: Subgruppe T1a. Links: Cox-Regression Gesamtüberleben. Rechts: Cox-Regression progressionsfreies Überleben.

3.6.3 Karzinomspezifisches Überleben

Die Analyse des karzinomspezifischen Überlebens zeigt in der Subgruppe T1a einen Unterschied zwischen beiden Operationsmethoden, welcher allerdings eine statistische Signifikanz nicht erreicht (s. Abb. 16). Der Anteil karzinomabhängiger Todesfälle an der Gesamtzahl an Todesfällen im T1a-Kollektiv ist in der laparoskopischen Gruppe höher, eine statistische Signifikanz wird hier trotz der höheren Zahlen nicht erreicht (vgl. Tab. 35).

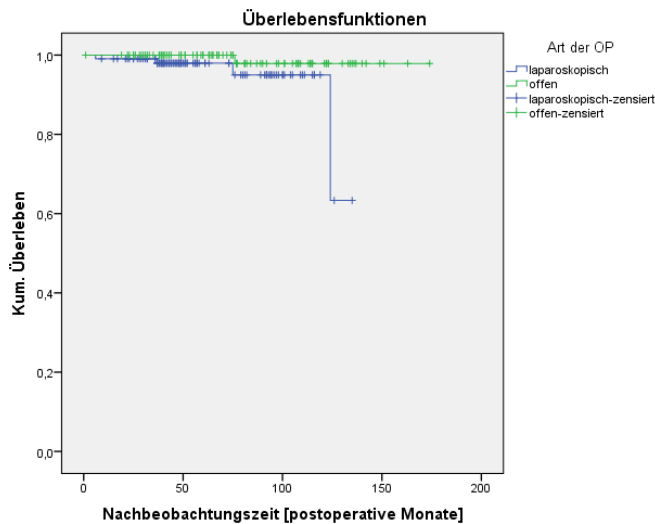


Abb. 16: Subgruppe T1a. Kaplan-Meier-Analyse karzinomspezifisches Überleben. Log Rank: $p=0,069$.

	laparoskopisch (n=10) Anzahl (%)	offen-chirurgisch (n=9) Anzahl (%)	p-Wert	Testverfahren
Todesursache			0,218	Chi-Quadrat
NZK-abhängig	4 (40,0)	1 (11,1)		
unabhängig	5 (50,0)	8 (88,9)		
unbekannt	1 (10,0)	0 (0,0)		

Tab. 35: Subgruppe T1a, Todesursachen.

Auch hier konnten aufgrund geringer Ereigniszahlen keine Kaplan-Meier-Schätzer der Raten des karzinomspezifischen Überlebens berechnet werden; zum Vergleich sind die tatsächlichen Raten des karzinomspezifischen Überlebens berechnet worden. Diese sind in beiden Gruppen statistisch gleich verteilt (s. Tabelle 36).

	laparoskopisch (n=37)	offen-chirurgisch (n=60)	p-Wert	Testverfahren
60 Monate postop. [n (%)]			0,556	Chi-Quadrat
lebend	35 (94,6)	59 (98,3)		
NZK-abhängiger Tod im Beobachtungszeitraum	2 (5,4)	1 (1,7)		

Tab. 36: Subgruppe T1a, karzinomspezifisches Überleben.

4. Diskussion

Der vorliegenden Arbeit liegt die Fragestellung zugrunde, welche onkochirurgischen Ergebnisse eine Nierenteilresektion bei Nierenzellkarzinom im laparoskopischen Ansatz verglichen mit dem etablierten Standard der offen-chirurgischen Teilresektion erzielt. Bisherige Arbeiten zu diesem Thema fanden in Bezug auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Methoden, wie die aktuellen systematischen Review-Arbeiten zeigen; sie bedürfen aber entsprechend der aktuellen Leitlinien einer Bestätigung [1, 3, 4].

4.1 Allgemeine Basischarakteristika

4.1.1 Alter und Geschlecht

In beiden Gruppen ist eine gleiche Verteilung von Alter und nahezu gleiche Verteilung des Geschlechts zu finden. Der höhere Anteil männlicher Patienten deckt sich mit den Zahlen anderer Arbeiten und entspricht in etwa der Geschlechtsverteilung der aktuellen Nierentumorinzidenz in Deutschland [2, 3]. Mit einem Altersmedian von 63 Jahren in beiden Gruppen ist das vorliegende Kollektiv hinsichtlich der altersspezifischen Erkrankungsraten in Deutschland in der unteren Hälfte anzufinden; folglich also möglicherweise ein Kollektiv mit relativ frühzeitig erkannten Malignomen (höchste altersspezifische Erkrankungsrate in Deutschland im 75. - 79. Lebensjahr) [2]. Im europäischen Vergleich berichtet die European Association of Urology (EAU) eine Inzidenzspitze zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, was sich mit den vorliegenden Ergebnissen deckt [1].

4.1.2 Operationsmethoden

Aktuelle Leitlinien empfehlen derzeit die offen-chirurgische Nierenteilresektion als etablierten Standard, so denn eine Teilresektion in Frage kommt. Der laparoskopische Ansatz auf der anderen Seite kann bei kleinen gut erreichbaren Tumoren in erfahrenen Zentren durchgeführt werden [1].

Vor allem aufgrund des retrospektiven Studiendesigns müssen die Indikationsstellung und somit die Verteilung auf die beiden untersuchten Gruppen genauer in Betracht gezogen werden. Die Empfehlungen der Leitlinien geben Anlass zu der Vermutung, dass Indikationsstellung und Auslese der Patienten zu einer laparoskopischen OP sorgfältig erfolgen und demzufolge in dieses

Kollektiv vor allem Patienten mit kleineren Tumoren und geringerem Risiko für intraoperative Komplikationen gefallen sind. Betrachtet man die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse, stellt sich heraus, dass im offen-chirurgischen Arm der Tumordurchmesser signifikant größer ist, sich signifikant mehr Tumore mit zentraler renaler Lage finden, der Anteil an fortgeschritteneren Tumorstadien größer sowie die präoperative Nierenfunktion signifikant schlechter ist (s. Kap 3.1 und 3.2). Diese Ergebnisse decken sich mit den Daten von Gill et al., wo ebenfalls größere Tumoren in der Gruppe der offen-chirurgisch operierten Fälle zu finden waren [37]. Eine höhere Rate an Komorbiditäten findet sich in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht (vgl. Tab. 9a und 9b, Basischarakteristika, Seite 22 ff.). In Zusammenschau scheint also der offen-chirurgische Weg bei potentiell komplikationsträchtigeren Tumoren und Patienten gewählt worden zu sein. Auf der anderen Seite scheinen die Ergebnisse dafür zu sprechen, dass im laparoskopischen Arm eine sorgfältige Auswahl des Patientengutes sowie der zu operierenden Tumoren getroffen worden ist.

4.2 Onkologische Basischarakteristika

4.2.1 Tumorentitäten

Die Verteilung der Tumorentitäten im vorliegenden Patientenkollektiv deckt sich in etwa mit den von der EAU angegebenen relativen Verteilungen in Europa, wobei in dieser Arbeit ein etwas höherer Anteil papillärer Karzinome zulasten einer geringeren Zahl von klarzelligen Tumoren zu finden ist (s. Tab. 37) [1]. Eine Differenzierung der papillären Tumoren in die bekannten Subtypen ist mangels Daten in dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

	laparoskopisch	offen-chirurgisch	EAU
klarzellig	67,3%	71,7%	80-90%
papillär	25,1%	18,0%	10-15%
chromophob	6,6%	8,6%	5-10%
sonstige	0,9%	1,7%	

Tab. 37: Tumorentitäten. Häufigkeitsvergleich mit EAU-Werten [1]

4.2.2 TNM-Stadien

Ein überwiegender Anteil der Patienten wies zum Operationszeitpunkt ein niedriges Tumorstadium auf; so befanden sich über 80% der Patienten im Tumorstadium T1a/b. Dies spiegelt wider, dass für eine Nierenteilresektion vorwiegend niedrige Tumorstadien ausgewählt werden, was als Empfehlung auch so in den aktuellen europäischen Leitlinien vertreten wird [1]. Nach den Einteilungen der Indikationsstellung (vgl. 1.5.1) weist somit der weitaus größte Anteil

eine elektive oder relative Indikation für eine Nierenteilresektion auf. Höhere Tumorstadien (>T2), welche sich in geringen Anteilen auch in der vorliegenden Arbeit finden (4,7% lap., 7,5% offen), können hinweisend auf eine absolute Indikationsstellung sein; allerdings kann dies nicht mit konkreten Daten belegt werden und verbleibt eine Mutmaßung.

Die Verteilung der Stadien auf die beiden Studiengruppen zeigt, dass im offen-chirurgischen Arm eine statistisch signifikant größere Zahl höherer Tumorstadien vorliegt. Ein möglicher Grund hierfür kann die Wahl des etablierten Therapiestandards bei potentiell komplikationsträchtigeren Fällen sein, wie bereits in Kapitel 4.1.2 diskutiert.

Das N-Stadium ist in beiden Gruppen gleich verteilt. Allerdings finden sich im gesamten Kollektiv keine positiven Lymphknotenstatus und im weitaus größten Anteil ein Nx-Stadium. Dem liegt unter anderem zugrunde, dass nur eine geringe Anzahl Lymphadenektomien durchgeführt wurde. Eine solche wird derzeit als prognostisch irrelevant angesehen, was ein möglicher Grund dafür ist, dass hiervon in der Mehrzahl der Operationen Abstand genommen wurde [1, 39].

Die primäre Metastasierung des Nierenzellkarzinoms bei Diagnosestellung lag mit einem geringen Anteil von 1,4% bzw. 1,7% in den Studiengruppen gleichermaßen verteilt vor. Die Metastasierung erfolgte in die Regionen Lunge, Gehirn und Nebenniere. Der geringe Anteil an primären Metastasen spricht ebenfalls für eine frühzeitige Diagnosestellung der vorliegenden Karzinome und deckt sich mit dem großen Anteil niedriger T-Stadien im hier untersuchten Kollektiv.

In der Literatur genannte Lokalisationen von Metastasen sind (in absteigender Häufigkeit): Lunge, Knochen, Gehirn, Leber, mit grundsätzlicher Möglichkeit eines Befalls aller Organe [17]. In dieser Arbeit sind mit gleichen Häufigkeiten Lungenmetastasen und Nebennierenmetastasen gefunden worden sowie mit geringerer Häufigkeit zerebrale Metastasen. Bei der insgesamt geringen Fallzahl metastasierter NZK sind deckungsgleiche Häufigkeiten zu Angaben in der Literatur nicht zu erwarten – die Ergebnisse spiegeln aber dennoch in grobem Maße die bekannten Angaben wider.

4.3 Perioperative Ergebnisse

4.3.1 Resektionsränder

Die aktuelle Literatur konnte in nahezu allen verfügbaren Arbeiten höhere Raten an tumorpositiven Rändern für die laparoskopisch operierten Gruppen darstellen [37, 38, 49]. Allerdings konnte dies nur in der Arbeit von Gill et al. mit einer statistischen Signifikanz belegt werden [37]. In der vorliegenden Arbeit sind mit einer Rate von 2,8% in der laparoskopischen Gruppe weniger Fälle mit tumorpositiven Rändern (R-Status R1 und R2) zu verzeichnen als in der offen-chirurgischen Gruppe mit 4,1% der Fälle. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,135, Chi-Quadrat-Test) und kann durch die höhere Zahl an großen Tumoren mit komplexeren Tumorlagen in der offen-chirurgischen Gruppe mutmaßlich erklärt werden. Der Einfluss tumorpositiver Resektionsränder auf eine mögliche Tumorprogression ist in Kapitel 4.4.5 diskutiert.

4.3.2 Operative Komplikationen

Hinsichtlich der in dieser Arbeit gefundenen Komplikationen finden sich leichte Unterschiede zwischen beiden Gruppen; im Gesamtkollektiv ist für keine Komplikation eine statistische Signifikanz zu erreichen. Aufgrund der Selektion komplizierterer Tumoren in der offen-chirurgischen Gruppe ist die Subgruppe T1a isoliert betrachtet worden - hier findet sich ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Eröffnungen des Nierenbeckenkelchsystems in der laparoskopischen Gruppe ($p < 0,05$, s. Tabelle 11). Die Notierung dieser Komplikation ist aufgrund der großen Anzahl unterschiedlicher Operateure in den Kliniken im Rahmen des erhobenen Zeitraumes sehr heterogen. In der Vergleichsliteratur werden kleine Nierenbeckenverletzungen aufgrund dieser Heterogenität der Notierung teilweise gar nicht notiert und ausgewertet [37]. Die weitere Untersuchung möglicher postoperativer Folgen einer solchen Verletzung (Nierenbecken-Leckage oder Urinom) zeigt überdies keinen Unterschied in beiden Operationsverfahren.

Insgesamt unterstreicht dies, dass bei sorgfältiger Selektion der Patienten das laparoskopische Verfahren sicher angewendet werden kann, vorausgesetzt eine intraoperativ entstandene Leckage wird erkannt und adäquat versorgt.

4.4 Onkochirurgische Langzeitergebnisse

In der vorliegenden Arbeit konnten zu einem Anteil von 37,4% der Patienten keine Follow-Up-Daten erhoben werden (n=169 von 452). Dies liegt vor allem im retrospektiven Studiendesign begründet und ist eine nicht zu vernachlässigende Schwäche der vorliegenden Arbeit. So ist es durchaus möglich, dass dieses Bias einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnte, beispielsweise durch einen Verlust von Fällen, welche ein höheres Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf haben.

Ein Versuch diesen möglichen Einfluss darzustellen ist erfolgt, indem die Subgruppe ohne Follow-Up-Daten hinsichtlich onkologisch relevanter Charakteristika mit der Gruppe mit Follow-Up-Daten verglichen wurde. Hier zeigte sich für die meisten Faktoren eine statistisch gleiche Verteilung; ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich nur für die Altersverteilung sowie die TNM-Stadien. Bei genauerem Betrachten der Differenz in den TNM-Stadien (vgl. Tabelle 38, Anhang 6.6) zeigt sich, dass der statistische Unterschied darin begründet liegt, dass in der Gruppe ohne Follow-Up-Daten weniger Fälle mit höheren Tumorstadien zu finden sind – somit mehr Fälle mit höheren Stadien für die Langzeitauswertung erhalten blieben. Dies kann zumindest ansatzweise der Befürchtung entgegenwirken, dass unter den nicht nachbeobachteten Fällen mehr Fälle mit Risiko für einen ungünstigen Verlauf zu finden sind und somit die Ergebnisse beeinflusst würden.

4.4.1 Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit liegt mit einem Median von 48 Monaten (6 – 135 Monate) in der laparoskopischen Gruppe statistisch signifikant niedriger als in der offen-chirurgischen Gruppe mit einem Median von 68 Monaten (1 – 174), p-Wert: 0,002, Mann-Whitney-U-Test. Ein Grund dafür ist mutmaßlich die spätere Implementierung der Laparoskopie für die Nierenteilresektion an den beteiligten Klinikstandorten. Diese Diskrepanz findet sich auch in Vergleichsstudien. So erzielten Lane et al. mediane Nachbeobachtungszeiten von 48 Monaten (laparoskopisch) bzw. 68 Monaten (offen-chirurgisch), konnten aber aufgrund der größeren Gesamtpopulation aussagekräftige Daten zu späteren Zeitpunkten (7 Jahre postoperativ) erheben und auswerten [49].

4.4.2 Gesamtüberleben

Die Überlebensanalyse beider untersuchter Operationsmethoden zeigt keinen Unterschied hinsichtlich des Endpunktes „Tod“. Die Anzahl der Todesfälle sowie die Anzahl der Nierenzellkarzinom-abhängigen Todesfälle sind in beiden Gruppen ebenfalls statistisch gleich

verteilt. Insgesamt muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass aufgrund der relativ hohen Anzahl an Zensierungen im Beobachtungsverlauf sowie der geringen Zahl an wahrgenommenen Todesfällen (Anzahl der Todesfälle: 8,2 bzw. 10,7% der nachbeobachteten Fälle, s. Tab. 21) diese Ergebnisse etwas an Aussagekraft einbüßen.

Die in der Literatur gerne verwendeten geschätzten Überlebensraten aus Kaplan-Meier-Analysen zu festgelegten Zeitpunkten (1-, 5-, 10-Jahres-Überlebensraten) konnten hier aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht mit statistischen Verfahren erhoben werden, weshalb eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen aktuellen Arbeiten schwer fällt [4]. Ersatzweise sind für den Zeitpunkt 60 Monate postoperativ tatsächliche Überlebenszahlen vergleichend für beide Gruppen dargestellt worden. Mit 90,1% (offen-chir.) bzw. 84,3% der Fälle (lap.) zeigen diese keine statistisch signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen. Dieses Verfahren findet sich auch in der Vergleichsliteratur: so konnten Lane et al. zum Zeitpunkt 7 Jahre postoperativ tatsächliche Überlebenszahlen von 83,1% (lap.) bzw. 83,5% (offen-chir.) der Fälle feststellen [49]. Allerdings sind die in dieser Arbeit so erhobenen Zahlen der Überlebensraten sicherlich nicht zuverlässig und nur annäherungsweise zu betrachten.

In der aktuellen Literatur zeigte sich in den Arbeiten von Lane und Gill et al. ein Vorteil im Gesamtüberleben für die laparoskopische Gruppe unter den Patienten mit einem Minimum-Follow-Up von einem Jahr – dieser Unterschied war nach 7 Jahren nicht mehr nachweisbar. Ebenso fand sich ein niedrigeres Risiko für Todesfälle jeglicher Ursache in der Gruppe der laparoskopisch operierten Patienten [49]. Diese Ergebnisse sind in der vorliegenden Arbeit so nicht reproduzierbar – hier zeigen sich gleiche Verteilungen des Gesamtüberlebens im Gesamtkollektiv sowie für die Subgruppen mit mindestens 12 Monaten bzw. 60 Monaten Follow-Up. Ebenso ist in der Verteilung der Ursachen der Todesfälle (jeglicher Ursache sowie karzinomspezifisch) kein Unterschied festzustellen.

Allerdings ist die Vergleichbarkeit der verschiedenen Publikationen - vor allem aufgrund der Heterogenität der Art und Weise Überlebenszahlen darzustellen - eingeschränkt. Hierzu sind in der Vergleichsliteratur je nach Studie einzelne sowie untereinander divergierende Outcomeparameter veröffentlicht worden (u.a. Gesamtüberleben, karzinomspezifisches Überleben, rezidivfreies Überleben, metastasenfreies Überleben) [3].

4.4.3 Einflüsse auf das Gesamtüberleben

In unserer Analyse zeigt sich ein Einfluss auf das Gesamtüberleben für einen Charlson-Comorbidity-Score von >1 , welcher nur sehr knapp eine statistische Signifikanz nicht erreicht (RR: 16,093, 95% KI 2,26 - 126,72, $p=0,06$). Der Einfluss von Komorbiditäten anhand des

Charlson-Scores findet sich so auch in der Vergleichsliteratur: Lane et al. zeigten ein signifikantes relatives Risiko pro Erhöhung des Charlson-Scores um 1 von 1,39 (95% KI 1,27 - 1,52) [49].

Ferner ist ein Einfluss für synchrone Metastasen nachweisbar (RR: 9,01, 95% KI 2,44 - 33,75, $p=0,001$). Eine isolierte Betrachtung von synchronen Metastasen als Risikofaktor findet sich in der aktuellen Literatur nicht - meist wird dies mit anderen Faktoren unter einem sogenannten „onkologischen Potenzial“ subsummiert oder nicht erwähnt [37, 49].

Ein Einfluss des Operationsverfahrens zeigt sich neben der Kaplan-Meier-Analyse auch in der multiplen Regressionsanalyse unter Einbeziehung der relevanten Einflussfaktoren nicht (RR: 0,87, 95% KI 0,397 - 1,917; $p=0,735$). Andere Arbeiten zeigen ähnliche Ergebnisse. So fanden Lane et al. ein relatives Risiko von 0,69 (95% KI 0,45 - 1,02, $p=0,07$) für die Operationsmethode [49].

Die in der Literatur bekannten und diskutierten Confounder u.a. für das Gesamtüberleben sind in Kapitel 4.4.8 dargestellt. Diese stellten sich in der vorliegenden Arbeit entweder als in beiden Gruppen gleich verteilt dar (histol. Tumorentität, Komorbidität, Symptome bei Primärdiagnose) beziehungsweise zeigten in der multifaktoriellen Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (TNM-Stadium, Tumorgröße).

In Zusammenschau der Ergebnisse scheinen also der präoperative, v.a. klinische Status der Patienten sowie eine bei Primärdiagnose vorhandene Metastasierung die maßgeblichen Einflüsse auf das Gesamtüberleben im vorliegenden Kollektiv gehabt zu haben. Ein Unterschied zwischen den beiden Operationsverfahren ist hier nicht darstellbar.

4.4.4 Tumorprogression

In der nachverfolgten Patientengruppe findet sich in 7,1% der Fälle eine Tumorprogressionen.

Die Kaplan-Meier-Analyse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Operationsverfahren. Allerdings ist auch hier analog zum Gesamtüberleben die Einschränkung zu machen, dass durch geringe Ereigniszahlen eine Schätzung von Medianen nicht möglich ist. Hierdurch sowie durch eine hohe Anzahl zensierter Fälle ist die Aussagekraft eingeschränkt.

Betrachtet man isoliert die eingetretenen Fälle einer Tumorprogression und vergleicht diese unter den Operationsmethoden, finden sich mit 9,4% der Fälle im offen-chirurgischen Arm in etwa doppelt so viele Fälle mit Tumorprogress wie in der laparoskopischen Gruppe (4,5% d.F.); dieser Unterschied erreicht keine statistische Signifikanz.

Die Differenzierung des Tumorprogresses auf Lokalrezidive und metachrone Metastasen zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied, wobei für beide Progressformen höhere Fallzahlen in der offen-chirurgischen Gruppe zu finden sind (vgl. Tab. 27).

Als mögliche Erklärung für die häufiger aufgetretenen Fälle mit Tumorprogress in der offen-chirurgisch operierten Gruppe kann herangezogen werden, dass wie oben beschrieben in der offen-chirurgischen Gruppe mehr Fälle mit höheren Tumorstadien und größeren Tumoren zu finden sind. Diese Vermutung wird unterstrichen durch die in der Subgruppe T1a gleiche Verteilung von tatsächlichen Tumorprogresszahlen auf beide Operationsmethoden (s. Tab. 31).

4.4.5 Einflussfaktoren auf eine Tumorprogression

In unserer Arbeit zeigt sich ein Einfluss von Tumorstadien >T1a auf die Tumorprogression (Lokalrezidiv und Metastasierung) gegenüber dem Stadium T1a (RR: 2,28, 95% KI 1,03 - 5,05, $p=0,042$). Es ist somit ein Risiko für eine Tumorprogression bei fortgeschrittenen Tumorstadien gegenüber dem Anfangsstadium T1a darstellbar. Vergleichende Angaben hierzu finden sich beispielsweise in der Arbeit von Lane et al., welche für die Tumorstadien >T1a geringere Raten metastasenfrieren Überlebens und karzinomspezifischen Überlebens gefunden haben, sowie in den aktuellen Leitlinien, welche den Stellenwert der TNM-Klassifizierung als prognostischen Marker für Tumorprogression und karzinomspezifisches Überleben unterstreichen [1, 49].

Analog dazu ist für synchrone Metastasen ebenfalls ein Einfluss darstellbar (RR: 5,09, 95% KI: 1,37 - 18,86, $p=0,015$). Im nachverfolgten Kollektiv finden sich allerdings nur 1 (lap.) bzw. 5 Fälle (offen) mit dem Stadium M1. Es bleibt zu vermuten, dass der hier dargestellte Einfluss auf das PFS nicht unwesentlich durch den bereits dargestellten ausgeprägten Einfluss des M-Stadiums auf das Gesamtüberleben beeinflusst ist.

Die Komorbidität ist im Charlson-Comorbidity-Index repräsentiert. Dieser zeigt in Bezug auf das progressionsfreie Überleben nach multifaktorieller Analyse einen signifikanten Einfluss. Das relative Risiko für den Charlson-Score >1 gegenüber einem Score von 0 oder 1 beträgt 6,22 (95% KI: 2,41 - 16,07, $p<0,001$). Eine mögliche Beeinflussung dieser Ergebnisse ist durch die geringe Fallzahl von reinen Tumorprogressen zu diskutieren. Da im progressionsfreien Überleben Tumorprogress und Todesfälle jedweder Ursache als Ereignisse gewertet werden, ist das Verhältnis wirklicher Progressfälle gegenüber den Todesfällen (auch karzinom-unabhängiger Ursachen) in der vorliegenden Arbeit klein. Somit ist zu vermuten, dass sich der Einfluss des Charlson-Scores nicht alleinig auf wirkliche Tumorprogressfälle bezieht. Der starke Einfluss des

Charlson-Scores ist so auch ebenfalls auf das Gesamtüberleben darstellbar gewesen (vgl. Kapitel 3.3.5 - 3.3.6).

In der vorliegenden Arbeit ist kein Einfluss von tumorpositiven Resektionsrändern (>R0) gegenüber dem Status R0 in der univariaten Kaplan-Meier-Analyse auf das PFS nachweisbar.

Die aktuelle Literatur kann derzeit ebenfalls keinen Nachweis eines Einflusses von tumorpositiven Rändern auf Tumorrezidive nachweisen; so fanden Marszalek et al., Permpongkosol et al. und Bensalah et al. keinen Einfluss auf ein Tumorrezidiv [38, 50, 51].

Es zeigt sich überdies, dass die Analyse der tatsächlichen, absoluten Fallzahlen mit tumorpositiven Resektionsrändern, in Korrelation mit den Fällen einer Tumorprogression, in nur 2 Fällen eine Tumorprogression nach histopathologisch tumorpositiven Resektionsrändern ergibt. Hingegen besteht in den verbleibenden 18 Fällen einer Tumorprogression keine Korrelation mit einem positiven R-Status. Dies bestätigt die bisher publizierten Ergebnisse.

Die stellenweise in der Literatur vermutete Tendenz zu höheren Raten positiver Resektionsränder in der laparoskopischen Gruppe ist in der vorliegenden Arbeit nicht darstellbar [37] - vgl. Kapitel 3.1.2.

So ist in Zusammenschau in dieser Arbeit weder eine höhere Rate von positiven Resektionsrändern in der laparoskopischen Gruppe noch ein Einfluss von positiven Resektionsrändern auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben nachweisbar.

Abschließend verbleibt zu sagen, dass die Operationsmethode auch auf das progressionsfreie Überleben - univariat sowie in der multivariaten Regressionsanalyse - keinen Einfluss zeigt (RR: 1,11; 95% KI 0,57 - 2,17; $p=0,755$).

4.4.6 Karzinomspezifisches Überleben

Das karzinomspezifische Überleben, welches nur erkrankungsabhängige Todesfälle mit einbezieht, zeigt in der Kaplan-Meier-Analyse des gesamten nachverfolgten Kollektivs keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OP-Methoden. Aufgrund der ungleichen Verteilung der Tumorstadien ist auch hier eine Subgruppenanalyse für das Tumorstadium T1a durchgeführt worden. Hier zeigen sich zunächst unterschiedliche absolute Zahlen hinsichtlich der Todesursachen - vor allem ein häufigeres Auftreten von NZK-abhängigen Todesfällen in der laparoskopischen Gruppe. In der Analyse mittels Chi-Quadrat-Tests erreicht dieser Unterschied aber keine statistische Signifikanz ($p = 0,218$). Untersucht man das karzinomspezifische Überleben mittels Kaplan-Meier-Analyse ist hier ebenfalls ein Unterschied zwischen den OP-Verfahren festzustellen, welcher hier knapp eine statistische Signifikanz verpasst (Log-Rank:

$p=0,069$; vgl. Abb. 16 und Tab. 35). Mögliche onkologisch relevante Einflussfaktoren wie eine Metastasierung, oder tumorpositive Resektionsränder waren in der Subgruppe T1a auf beide Operationsmethoden gleich verteilt (s. Tab. 32), weshalb die Ursache für diesen Unterschied hier nicht abschließend begründet werden kann.

Aufgrund geringer Ereigniszahlen konnten Überlebensraten als Kaplan-Meier-Schätzer nicht berechnet werden. Die tatsächlichen Raten für das karzinomspezifische Überleben betrachtend, fanden sich hier statistisch keine signifikanten Unterschiede für beide Operationsmethoden im Patientenkollektiv zum Zeitpunkt 60 Monate *post operationem* (lap.: 95,6%, offen: 95,3%, $p = 1,000$). Auch die Subgruppenanalyse für das Tumorstadium T1a zeigt nach 60 Monaten keine Unterschiede in den berechneten tatsächlichen karzinomspezifischen Überlebensraten (lap.: 94,6%, offen: 98,3%, $p = 0,556$). In der Referenzliteratur finden sich vergleichbare Werte. So fanden Lane et al. für das Tumorstadium pT1a in beiden Operationsgruppen ein karzinomspezifisches Überleben von 97% ($p = 1,000$) zum Zeitpunkt 60 Monate postoperativ [49]. Gill et al. zeigten (nicht adjustiert nach Tumorstadien) zum Zeitpunkt 36 Monate postoperativ karzinomspezifische Überlebensraten von 99,3% (lap.) und 99,2% (offen-chir.) [37].

4.4.7 Selektionsbias

In dieser Arbeit liegt ein Selektionsbias zugunsten von höheren Tumorstadien im offen-chirurgischen Arm vor (vgl. Kap. 3.1.1). Um den dadurch möglicherweise entstandenen Einfluss auf die Ergebnisse wie z.B. das Gesamtüberleben zu untersuchen ist eine Subgruppenanalyse des Tumorstadiums T1a durchgeführt worden. Wie in Kapitel 3.6 dargestellt sind die Ergebnisse für OS, PFS sowie die Einflussfaktoren auch in der Subgruppenanalyse reproduzierbar und zeigen keine Unterschiede zwischen den Operationsmethoden. Dies zeigt wiederum, dass die laparoskopische Nierenteilresektion bei sorgfältiger Patientenselektion eine sichere Alternative zum offen-chirurgischen Ansatz bietet.

4.4.8 Diskutierte Confounder

Bisherige Studien ließen laut den Autoren der systematischen Reviewarbeiten stellenweise Daten zu möglichen Confoundern vermissen [3]. Dem ist in dieser Arbeit Rechnung getragen worden, indem versucht wurde, Daten zu möglichst vielen dieser Confounder zu erheben und mit einzubeziehen. In der Literatur werden hier vor allem die Tumorgröße, das TNM-Stadium, das Grading, die histologische Entität, die Tumornekrose, Symptome bei Primärdiagnose und Komorbiditäten genannt [3, 4]. Allen voran fehle es in den meisten Studien an der Beachtung der Komorbidität sowie des histopathologischen Gradings [3]. Daten zu diesen beiden Faktoren sind

in dieser Arbeit berücksichtigt worden und waren in beiden untersuchten Gruppen statistisch gleich verteilt. Für das Grading zeigte sich in der multivariaten Regression kein Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Tumorprogression; wohl aber für den Charlson-Comorbidity-Index, was die Wichtigkeit der Erhebung von Komorbiditäten in zukünftigen Arbeiten unterstreicht.

Die diskutierten Confounder Ethnizität, „klinische Performance“ sowie Tumornekrose konnten in dieser Arbeit nicht ausreichend mit Daten belegt werden und fehlen somit in der Liste möglicher Einflussfaktoren.

4.4.9 Zusammenfassung

Insgesamt ist in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied hinsichtlich OS und PFS im Vergleich beider Verfahren einer Nierenteilresektion nachweisbar; als Einflüsse haben sich synchrone Metastasen, sowie der präoperative Status in Form des Charlson-Comorbidity-Indexes als statistisch signifikant gezeigt. Die aufgrund des Selektionsbias zugunsten größerer Tumorstadien in der offen-chirurgischen Gruppe durchgeführte Subgruppenanalyse für das Tumorstadium T1a bestätigt diese Ergebnisse. Es fand sich ein höherer Anteil karzinomspezifischer Todesfälle in der laparoskopischen Gruppe, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen - die tatsächlichen Raten des karzinomspezifischen Überlebens waren im Gesamtkollektiv sowie der Subgruppe T1a für beide Operationsmethoden gleich verteilt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die bisher publizierten Daten und unterstreichen den Stellenwert des bislang weniger untersuchten Einfluss des präoperativen Status auf das Gesamtüberleben der Patienten [3]. Die vorliegende Arbeit scheint folglich der Tendenz nicht zu widersprechen, dass nach sorgfältiger Auswahl des Patientengutes der laparoskopische Ansatz eine onkochirurgisch vergleichbare Alternative zur offen-chirurgischen Nierenteilresektion bei malignen Nierenzellkarzinomen sein kann.

4.4.10 Verhältnis zu bestehenden Dissertationen

An der Charité - Universitätsmedizin Berlin sind zwei Dissertationen verfasst worden, welche Anteile des hier untersuchten Patientengutes mit einschließen. Diese wurden allerdings unter jeweils anderen Fragestellungen untersucht (offene Nephrektomie vs. Teilresektion, bzw. laparoskopische Nephrektomie vs. Teilresektion) [52, 53]. Eine Überschneidung von Teilen des Patientengutes mit der vorliegenden Arbeit ist hierbei nicht auszuschließen.

5. Literaturverzeichnis

1. Ljungberg, B., Cowan, N.C., Hanbury, D.C., Hora, M., Kuczyk, M.A., Merseburger, A.S., Patard, J.J., Mulders, P.F., and Sinescu, I.C., *EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update*. Eur Urol. **58**(3): p. 398-406.
2. *Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe*. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012.
3. Imamura M, M.S., Lapitan MC, Omar IM, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P., Stewart F, M.G., MacLennan SJ, Canfield SJ, Philipp D, Aitchison M, McClinton S., Griffiths TRL, L.B., N'Dow J, the UCAN Systematic Review Reference Group and the, and carcinoma., E.G.G.f.r.c., *Systematic review of the clinical effectiveness of surgical management for localised renal cell carcinoma*. Aberdeen, UK: University of Aberdeen, Academic Urology Unit, 2011 Oct. www.uroweb.org/.
4. MacLennan, S., Imamura, M., Lapitan, M.C., Omar, M.I., Lam, T.B., Hilvano-Cabungcal, A.M., Royle, P., Stewart, F., MacLennan, G., MacLennan, S.J., Canfield, S.E., McClinton, S., Griffiths, T.R., Ljungberg, B., N'Dow, J., Group, U.S.R.R., and Panel, E.A.U.R.C.G., *Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 972-93.
5. MacLennan, S., Imamura, M., Lapitan, M.C., Omar, M.I., Lam, T.B., Hilvano-Cabungcal, A.M., Royle, P., Stewart, F., MacLennan, G., MacLennan, S.J., Dahm, P., Canfield, S.E., McClinton, S., Griffiths, T.R., Ljungberg, B., N'Dow, J., Group, U.S.R.R., and Panel, E.A.U.R.C.G., *Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer*. Eur Urol, 2012. **62**(6): p. 1097-117.
6. Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., and Parkin, D.M., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-917.
7. Weikert, S. and Ljungberg, B., *Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma: perspectives of primary prevention*. World J Urol, 2010. **28**(3): p. 247-52.
8. Ferlay, J., Parkin, D.M., and Steliarova-Foucher, E., *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008*. Eur J Cancer, 2010. **46**(4): p. 765-81.
9. Levi, F., Ferlay, J., Galeone, C., Lucchini, F., Negri, E., Boyle, P., and La Vecchia, C., *The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe*. BJU Int, 2008. **101**(8): p. 949-58.
10. Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., and Forman, D., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.

11. Pischon, T., Lahmann, P.H., Boeing, H., Tjonneland, A., Halkjaer, J., Overvad, K., Klipstein-Grobusch, K., Linseisen, J., Becker, N., Trichopoulou, A., Benetou, V., Trichopoulos, D., Sieri, S., Palli, D., Tumino, R., Vineis, P., Panico, S., Monninkhof, E., Peeters, P.H., Bueno-de-Mesquita, H.B., Buchner, F.L., Ljungberg, B., Hallmans, G., Berglund, G., Gonzalez, C.A., Dorronsoro, M., Gurrea, A.B., Navarro, C., Martinez, C., Quiros, J.R., Roddam, A., Allen, N., Bingham, S., Khaw, K.T., Kaaks, R., Norat, T., Slimani, N., and Riboli, E., *Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. Int J Cancer, 2006. **118**(3): p. 728-38.
12. Hunt, J.D., van der Hel, O.L., McMillan, G.P., Boffetta, P., and Brennan, P., *Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies*. Int J Cancer, 2005. **114**(1): p. 101-8.
13. Ljungberg, B., Campbell, S.C., Choi, H.Y., Jacqmin, D., Lee, J.E., Weikert, S., and Kiemeny, L.A., *The epidemiology of renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2011. **60**(4): p. 615-21.
14. Weikert, S., Boeing, H., Pischon, T., Weikert, C., Olsen, A., Tjonneland, A., Overvad, K., Becker, N., Linseisen, J., Trichopoulou, A., Mountokalakis, T., Trichopoulos, D., Sieri, S., Palli, D., Vineis, P., Panico, S., Peeters, P.H., Bueno-de-Mesquita, H.B., Verschuren, W.M., Ljungberg, B., Hallmans, G., Berglund, G., Gonzalez, C.A., Dorronsoro, M., Barricarte, A., Tormo, M.J., Allen, N., Roddam, A., Bingham, S., Khaw, K.T., Rinaldi, S., Ferrari, P., Norat, T., and Riboli, E., *Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. Am J Epidemiol, 2008. **167**(4): p. 438-46.
15. Sanz-Ortega, J., Olivier, C., Perez Segura, P., Galante Romo, I., San Jose Manso, L., and Saez, M., [*Hereditary renal cancer*]. Actas Urol Esp, 2009. **33**(2): p. 127-33.
16. Clague, J., Lin, J., Cassidy, A., Matin, S., Tannir, N.M., Tamboli, P., Wood, C.G., and Wu, X., *Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. **18**(3): p. 801-7.
17. Schmelz H, S.C., Weidner W., *Facharztwissen Urologie, 2. Auflage*. Springer Verlag, 2010, ISBN 978-3642016257.
18. Skinner, D.G., Colvin, R.B., Vermillion, C.D., Pfister, R.C., and Leadbetter, W.F., *Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases*. Cancer, 1971. **28**(5): p. 1165-77.
19. Frank, W., Stuhldreher, D., Saffrin, R., Shott, S., and Guinan, P., *Stage IV renal cell carcinoma*. J Urol, 1994. **152**(6 Pt 1): p. 1998-9.
20. Jayson, M. and Sanders, H., *Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma*. Urology, 1998. **51**(2): p. 203-5.
21. Russo, P., *Renal cell carcinoma: presentation, staging, and surgical treatment*. Semin Oncol, 2000. **27**(2): p. 160-76.

22. Porena, M., Vespasiani, G., Rosi, P., Costantini, E., Virgili, G., Mearini, E., and Micali, F., *Incidentally detected renal cell carcinoma: role of ultrasonography*. J Clin Ultrasound, 1992. **20**(6): p. 395-400.
23. Tsui, K.H., Shvarts, O., Smith, R.B., Figlin, R., de Kernion, J.B., and Belldegrun, A., *Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors*. J Urol, 2000. **163**(2): p. 426-30.
24. Patard, J.J., Leray, E., Rodriguez, A., Rioux-Leclercq, N., Guille, F., and Lobel, B., *Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2003. **44**(2): p. 226-32.
25. Israel, G.M. and Bosniak, M.A., *Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them*. Radiographics, 2008. **28**(5): p. 1325-38.
26. Sobin LH, G.M., Wittekind C, editors, *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 7th ed. New York. Wiley-Blackwell, 2009: p. 255-7.
27. Eble JN, S.G., Epstein JI, Sesterhenn IA, editors, *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press, 2004: p. 7.
28. Fuhrman, S.A., Lasky, L.C., and Limas, C., *Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma*. Am J Surg Pathol, 1982. **6**(7): p. 655-63.
29. Lang, H., Lindner, V., de Fromont, M., Molinie, V., Letourneux, H., Meyer, N., Martin, M., and Jacqmin, D., *Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up*. Cancer, 2005. **103**(3): p. 625-9.
30. Mickisch, G., Carballido, J., Hellsten, S., Schulze, H., Mensink, H., and European Association of, U., *Guidelines on renal cell cancer*. Eur Urol, 2001. **40**(3): p. 252-5.
31. McKiernan, J., Simmons, R., Katz, J., and Russo, P., *Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy*. Urology, 2002. **59**(6): p. 816-20.
32. Thompson, R.H., Boorjian, S.A., Lohse, C.M., Leibovich, B.C., Kwon, E.D., Cheville, J.C., and Blute, M.L., *Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy*. J Urol, 2008. **179**(2): p. 468-71; discussion 472-3.
33. Huang, W.C., Elkin, E.B., Levey, A.S., Jang, T.L., and Russo, P., *Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes?* J Urol, 2009. **181**(1): p. 55-61; discussion 61-2.

34. Van Poppel, H., Da Pozzo, L., Albrecht, W., Matveev, V., Bono, A., Borkowski, A., Colombel, M., Klotz, L., Skinner, E., Keane, T., Marreaud, S., Collette, S., and Sylvester, R., *A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2011. **59**(4): p. 543-52.
35. Lane, B.R., Novick, A.C., Babineau, D., Fergany, A.F., Kaouk, J.H., and Gill, I.S., *Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney*. J Urol, 2008. **179**(3): p. 847-51; discussion 852.
36. Pasticier, G., Timsit, M.O., Badet, L., De La Torre Abril, L., Halila, M., Fassi Fehri, H., Colombel, M., and Martin, X., *Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: detailed analysis of complications over a 15-year period*. Eur Urol, 2006. **49**(3): p. 485-90.
37. Gill, I.S., Kavoussi, L.R., Lane, B.R., Blute, M.L., Babineau, D., Colombo, J.R., Jr., Frank, I., Permpongkosol, S., Weight, C.J., Kaouk, J.H., Kattan, M.W., and Novick, A.C., *Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors*. J Urol, 2007. **178**(1): p. 41-6.
38. Marszalek, M., Meixl, H., Polajnar, M., Rauchenwald, M., Jeschke, K., and Madersbacher, S., *Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients*. Eur Urol, 2009. **55**(5): p. 1171-8.
39. Blom, J.H., van Poppel, H., Marechal, J.M., Jacqmin, D., Schroder, F.H., de Prijck, L., Sylvester, R., and Group, E.G.T.C., *Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881*. Eur Urol, 2009. **55**(1): p. 28-34.
40. Lane, B.R., Tiong, H.Y., Campbell, S.C., Fergany, A.F., Weight, C.J., Larson, B.T., Novick, A.C., and Flechner, S.M., *Management of the adrenal gland during partial nephrectomy*. J Urol, 2009. **181**(6): p. 2430-6; discussion 2436-7.
41. Kunkle, D.A. and Uzzo, R.G., *Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass : a meta-analysis*. Cancer, 2008. **113**(10): p. 2671-80.
42. Rais-Bahrami, S., Guzzo, T.J., Jarrett, T.W., Kavoussi, L.R., and Allaf, M.E., *Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention*. BJU Int, 2009. **103**(10): p. 1355-8.
43. van der Poel, H.G., Roukema, J.A., Horenblas, S., van Geel, A.N., and Debruyne, F.M., *Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis*. Eur Urol, 1999. **35**(3): p. 197-203.
44. Jocham, D., Richter, A., Hoffmann, L., Iwig, K., Fahlenkamp, D., Zakrzewski, G., Schmitt, E., Dannenberg, T., Lehmacher, W., von Wietersheim, J., and Doehn, C., *Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **363**(9409): p. 594-9.

45. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.* World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
46. Deutsche Hochdruckliga e.V., *Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Nieren und Hochdruckkrankheiten*, 2009. **38**: p. 137-88.
47. Dormann A, L.C., Heer C, *Laborwerte*. Elsevier Germany Munich, 2009. **5**: p. 33.
48. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.* Kidney inter., Suppl, 2013. **3**: p. 1-150.
49. Lane, B.R. and Gill, I.S., *7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy.* J Urol. **183**(2): p. 473-9.
50. Permpongkosol, S., Colombo, J.R., Jr., Gill, I.S., and Kavoussi, L.R., *Positive surgical parenchymal margin after laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes.* J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2401-4.
51. Bensalah, K., Pantuck, A.J., Rioux-Leclercq, N., Thuret, R., Montorsi, F., Karakiewicz, P.I., Mottet, N., Zini, L., Bertini, R., Salomon, L., Villers, A., Soulie, M., Bellec, L., Rischmann, P., De la Taille, A., Avakian, R., Crepel, M., Ferriere, J.M., Bernhard, J.C., Dujardin, T., Pouliot, F., Rigaud, J., Pfister, C., Albouy, B., Guy, L., Joniau, S., van Poppel, H., Le Bret, T., Culty, T., Saint, F., Zisman, A., Raz, O., Lang, H., Spie, R., Wille, A., Roigas, J., Aguilera, A., Rambeaud, B., Martinez Pineiro, L., Nativ, O., Farfara, R., Richard, F., Roupret, M., Doehn, C., Bastian, P.J., Muller, S.C., Tostain, J., Beldegrun, A.S., and Patard, J.J., *Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery.* Eur Urol, 2010. **57**(3): p. 466-71.
52. Backmann, C., *Offene Nephrektomien und Nierenteilresektionen wegen eines Nierentumors; eine Analyse der Morbidität sowie der onkochirurgischen Ergebnisse.* 2008.
53. Lau, A., *Laparoskopische Nierentumorchirurgie – Auswertung perioperativer Daten, Komplikationen und Follow-up von 300 Patienten der Klinik für Urologie an der Charité Campus Mitte.* 2011.
54. Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., and MacKenzie, C.R., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
55. Dindo, D., Demartines, N., and Clavien, P.A., *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.* Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
56. Cockcroft, D.W. and Gault, M.H., *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.* Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.

57. Levey, A.S., Greene, T., Kusek, J.W., and Beck, G.J., *A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**: p. A0828.
58. Aaronson, N.K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N.J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S.B., de Haes, J.C., and et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.

6. Anhang

6.1 Charlson Comorbidity Score

Nach [54].

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

¹ Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt

² Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

³ Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschuß oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma >6cm

⁴ Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegende Residuen

⁵ Patienten mit chronischem kognitiven Defizit

⁶ Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)

⁷ Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis

⁸ Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

⁹ Leberzirrhose ohne portale Hypertonie

¹⁰ Patienten mit Diab. mell. und medikamentöser Therapie

¹¹ Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl

¹² oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose

¹³ Sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre

¹⁴ Akute und chronische Leukosen

¹⁵ Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom

¹⁶ Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

6.2 Clavien-Dindo-Score

Nach: [55].

Grad I

Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, radiologischer, endoskopischer Intervention. Erlaubte Behandlungsoptionen: Medikamente wie: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte; Physiotherapie; in diese Gruppe fallen ebenfalls Wundinfektionen, die am Patientenbett eröffnet werden

Grad II

Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten

Grad III

Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention

a in Lokalanästhesie

b in Allgemeinnarkose

Grad IV

Lebensbedrohliche Komplikation (inklusive zentralnervöser Komplikationen) die Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht

a Versagen eines Organsystems (inklusive Dialyse)

b Multiorganversagen

Grad V

Tod des Patienten

„d“

leidet der Patient an einer Komplikation zum Zeitpunkt der Entlassung, so wird das Suffix „d“ dem entsprechenden Grad angefügt. Diese Kategorie erfordert eine Nachsorge des Patienten um den Verlauf vollständig zu evaluieren.

6.3 Cockcroft-Gault und MDRD Formel

6.3.1 Cockcroft-Gault Formel

Nach: [56].

Für Frauen:

$$GFR[\text{ml} / \text{min}] = 0,85 \cdot \frac{(140 - \text{Alter}[J]) \cdot \text{Gewicht}[\text{kg}]}{72 \cdot \text{Serumkreatinin}[\text{mg} / \text{dl}]}$$

Für Männer:

$$GFR[\text{ml} / \text{min}] = \frac{(140 - \text{Alter}[J]) \cdot \text{Gewicht}[\text{kg}]}{72 \cdot \text{Serumkreatinin}[\text{mg} / \text{dl}]}$$

6.3.2 Verkürzte MDRD Formel

Nach: [57].

eGFR [ml/min/1,73m²] = 186 x · (Serumkreatinin)^{-1,154} x (Alter)^{-0,203} x (0.742 bei Frauen) x
(1.21 bei Pat. mit dunkler Hautfarbe)

6.4 Fragebogen postoperativer Verlauf

Fragebogen - NCC

Teil 1 – Basisdaten des Patienten

Name: _____
 Vorname: _____
 Geburtsdatum: _____
 Anschrift: _____
 Telefon: _____
 OP-Datum: _____
 OP-Art: _____

Beantwortung nicht möglich Grund:

Sind Sie in fortlaufender ärztlicher Kontrolle ?

Nein

Ja

Wenn ja, bitte Namen, Anschrift und Telefonnummer des Arztes angeben:

Teil 2 – Klinischer Verlauf

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

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

2. Bestand vor oder besteht nach der Nierenoperation ein Bluthochdruck?

War oder wird ein Bluthochdruck bei Ihnen vor oder nach der Operation behandelt?

Vor der Operation

Keine Hypertonie (<140/90)

Milde Hypertonie (<160/100)

Mittlere Hypertonie (<180/110)

Schwere Hypertonie (>180/110)

behandelt

unbehandelt

Nach der Operation

Keine Hypertonie (<140/90)

Milde Hypertonie (<160/100)

Mittlere Hypertonie (<180/110)

Schwere Hypertonie (>180/110)

behandelt

unbehandelt

Aktuelle Blutdruckmedikation:

Präparat	Dosis	Einnahme

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

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

¹ Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt

² Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

³ Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma >6cm

⁴ Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegende Residuen

⁵ Patienten mit chronischem kognitiven Defizit

⁶ Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)

⁷ Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis

⁸ Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

⁹ Leberzirrhose ohne portale Hypertonie

¹⁰ Patienten mit Diab. mell. und medikamentöser Therapie

¹¹ Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl

¹² oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose

¹³ Sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre

¹⁴ Akute und chronische Leukosen

¹⁵ Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom

¹⁶ Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

Andere Erkrankungen mit Erstdiagnosedatum:

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

Nein Ja

Wenn ja, bitte ankreuzen oder unter Sonstige angeben.

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

Sonstige: _____

4.1 Mussten Sie aufgrund einer unter 4. angegebenen Folgeerscheinungen ein weiteres Mal operiert werden?

Nein

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

4.2 Haben Sie operationsbedingte chronische Schmerzen?

Nein

Ja wenn ja, wie häufig

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

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

0 = kein Schmerz

10 = stärkster denkbare Schmerz

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

4.3 Benötigen Sie aktuell Schmerzmittel als Folge der Nierenoperation?

Nein

Ja wenn ja, welche Schmerzmittel (Mehrfachantwort möglich)

NSAR Aspirin (ASS) Paracetamol Metamizol Tramal Tilidin Morphin

Sonstige: _____

4.3.1 Wie lange haben Sie nach der Operation noch Schmerzmittel benötigt?

Dauer in Tagen: _____

Teil 3 – Onkologischer Verlauf

5.1. Wurden bei Ihnen in der Zeit nach der Nierenoperation Metastasen (z.B. in Knochen, Leber, Lunge, Lymphknoten, kontralaterale Niere oder anderen Organen) oder ein Lokalrezidiv diagnostiziert? Wenn ja, bitte Zeitpunkt der Diagnose (Monat und Jahr) und Lokalisation der Metastase(n) angeben.

Nein
 Ja Bitte in die Tabelle eintragen!

Diagnosedatum	Lokalisation Metastase/ Lokalrezidiv

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

Nein
 Ja Bitte in die Tabelle eintragen!

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

5.3. Wurden andere Tumorthérapien durchgeführt? Wenn ja, bitte möglichst den Wirkstoff/ Art der Therapie ankreuzen und den Zeitraum (Monat/Jahr) der Therapie angeben.

Nein
 Ja Bitte in die Tabelle eintragen!

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

6.1. Wann und beim welchem Arzt hatten Sie Ihre letzte Untersuchung zur Tumornachsorge?

(Monat/Jahr) _____

(Arzt, Anschrift, Telefon) _____

6.2. Wann hatten Sie Ihr letztes bildgebendes Verfahren zur Tumornachsorge?
Wo wurde die Bildgebung durchgeführt?

CT oder MRT vom Bauch (Monat/Jahr) _____

CT oder MRT vom Brustkorb (Monat/Jahr) _____

Knochenscan (Skelettszintigraphie) (Monat/Jahr) _____

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

Nein

Ja Bitte angeben, welche Beschwerden: _____

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

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

Monat/Jahr _____

Art der Beschwerden: _____

7. Sonstige nennenswerte Ereignisse ?

Nein

Ja welche: _____

8. Patient verstorben am: _____

8.1 Todesursache: _____

8.2 Zuletzt behandelnder Arzt: _____

8.3 Hausarzt: _____

8.4 Urologe: _____

Teil 4 – Lebensqualität

EORTC – QLQ C30 Fragebogen

6.5 QLQ-C30

Nach [58].

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

6.6 Basischarakteristika nachverfolgter vs. nicht nachverfolgter Fälle

	mit Follow-up (n=283) Anzahl (%)	ohne Follow-up (n=169) Anzahl (%)	p-Wert	statistischer Test
Art der OP			0,923	Chi-Quadrat
laparoskopisch	134 (47,3)	79 (46,7)		
offen-chirurgisch	149 (52,7)	90 (52,3)		
Alter bei OP				
Median (Range)	64 (36 - 87)	60 (26 - 82)	<0,001	Mann-Whitney-U
25. Perzentile	57	50		
75. Perzentile	69	67		
Alterskategorien [Jahre]			<0,001	Chi-Quadrat
20-29	0 (0,0)	3 (1,8)		
30 - 39	7 (2,5)	9 (5,3)		
40 - 49	25 (8,8)	29 (17,2)		
50 - 59	59 (20,8)	43 (25,4)		
60 - 69	134 (47,3)	61 (36,1)		
>=70	58 (20,5)	24 (14,2)		
Geschlecht			0,375	Chi-Quadrat
männlich	214 (75,6)	121 (71,6)		
weiblich	69 (24,4)	48 (28,4)		
Charlson Comorbidity Score präoperativ				
Median (Range)	2 (0 - 9)	2 (0 - 8)	0,352	Mann-Whitney-U
25. Perzentile	0	0		
75. Perzentile	2	2		
Charlson Comorbidity Score			0,345	Chi-Quadrat
0	94 (33,2)	55 (32,5)		
1	42 (14,8)	16 (9,5)		
2	94 (33,2)	61 (36,1)		
3	33 (11,7)	20 (11,8)		
4	7 (2,5)	9 (5,3)		
5	3 (1,1)	4 (2,4)		
>5	10 (3,5)	4 (2,4)		
Tumorentitäten			0,119	Chi-Quadrat
klarzellig	201 (71,5)	108 (66,3)		
papillär	55 (19,6)	40 (24,5)		
chromophob	19 (6,8)	15 (9,2)		
sonstige	6 (2,1)	0 (0)		
fehlende Angabe	2	6		
TNM-Stadium			0,03	Chi-Quadrat
T1a	204 (72,1)	114 (67,5)	0,338	Chi-Quadrat
T1b	48 (17,0)	36 (21,3)	0,263	Chi-Quadrat
T2a	9 (3,2)	1 (0,6)	0,099	Chi-Quadrat
T2b	3 (1,1)	0 (0)	0,296	Chi-Quadrat
T3a	15 (5,3)	10 (5,9)	0,833	Chi-Quadrat
T3b	1 (0,4)	0 (0)	1,000	Chi-Quadrat
T3c	0 (0)	0 (0)	1,000	Chi-Quadrat

T4	0 (0)	0 (0)	1,000	Chi-Quadrat
Tx	3 (1,1)	8 (4,7)	0,023	Chi-Quadrat
N-Stadium			0,338	Chi-Quadrat
N0	32 (11,3)	14 (8,3)		
N1	0 (0,0)	0 (0,0)		
Nx	251 (88,7)	155 (91,7)		
M-Stadium			0,717	Chi-Quadrat
M0	278 (98,2)	167 (98,8)		
M1	5 (1,8)	2 (1,2)		
Grading			0,782	Chi-Quadrat
G1	48 (18,4)	29 (17,9)		
G2	187 (71,6)	118 (72,8)		
G3	24 (9,2)	15 (9,3)		
G4	2 (0,8)	0 (0)		
fehlende Angabe	22	1		
Tumordurchmesser				
Median (Range) [12]	3 (0,5 - 20,5)	3,0 (1,0 - 10,0)	0,77	Mann-Whitney-U
25. Perzentile	2,2	2,0		
75. Perzentile	4,0	4,0		
klein (≤ 4 cm)	228 (80,6)	132 (78,1)	0,53	Chi-Quadrat
mittelgroß (>4 cm und <7 cm)	45 (15,9)	32 (18,9)	0,439	Chi-Quadrat
groß (>7 cm und <10 cm)	7 (2,5)	5 (3,0)	0,769	Chi-Quadrat
sehr groß (>10 cm)	3 (1,1)	0 (0)	0,296	Chi-Quadrat
R-Status			0,163	Chi-Quadrat
R0	258 (91,2)	146 (86,4)		
R1	8 (2,8)	6 (3,6)		
R2	2 (0,7)	0 (0)		
Rx	15 (5,3)	17 (10,1)		
Clavien-Dindo-Score			0,985	Chi-Quadrat
Grad 0	197 (69,6)	114 (67,5)		
Grad 1	25 (8,8)	14 (8,3)		
Grad 2	39 (13,8)	28 (16,6)		
Grad 3a	5 (1,8)	3 (1,8)		
Grad 3b	9 (3,2)	5 (3,0)		
Grad 4	8 (2,8)	5 (3,0)		
Art. Hypertonie präop.			0,834	Chi-Quadrat
Optimal	25 (9,9)	12 (8,5)		
Normal	53 (20,9)	33 (23,2)		
Hoch normal	49 (19,4)	27 (19,0)		
leichte Hypertonie	90 (35,6)	45 (31,7)		
mittelschw. Hypertonie	29 (11,5)	22 (15,5)		
schwere Hypertonie	7 (2,8)	3 (2,1)		
fehlend	30	27		
Hämoglobin i.S. präop.			1,000	Chi-Quadrat
Anämie	45 (16,0)	27 (16,1)		
normwertig	232 (82,6)	139 (82,7)		
Polyglobulie	4 (1,4)	2 (1,2)		

fehlende Angabe	2	1		
präop. Nierenfunktion (GFR nach MDRD)			0,081	Chi-Quadrat
G1	75 (27,9)	62 (38,8)		
G2	143 (53,2)	72 (45,0)		
G3a	30 (11,2)	15 (9,4)		
G3b	14 (5,2)	9 (5,6)		
G4	7 (2,6)	1 (0,6)		
G5	0 (0,0)	1 (0,6)		
fehlende Angabe	14	9		
Median (Range) [ml/min/1,73m ²]	77,2 (20,0 - 180,3)	83,3 (4,2 - 155,7)	0,018	Mann-Whitney-U
25. P.	62,6	69,7		
75. P.	91,3	94,9		

Tab. 38: Vergleich onkol. Basischarakteristika: Follow-Up vollständig vs. unvollständig

6.7 Univariate Analyse auf Einflussfaktoren - Erstanalyse

Faktor	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben
	p-Werte Log-Rank	p-Werte Log-Rank
Alter	0,297	0,704
Geschlecht	0,255	0,249
BMI	0,227	0,576
GFR präop. nach MDRD	0,013	0,02
arterielle Hypertonie präop.	0,055	0,074
Hämoglobin i.S. präop.	<0,001	0,052
Charlson Comorbidity Score	<0,001	<0,001
Zweitumoren	0,016	0,193
Tumorentitäten	0,4	0,305
Tumorlokalisation		
unilokulär vs. multilokulär	0,687	0,328
zentrale Lage vs. periphere Lage	0,838	0,861
TNM-Stadium		
T-Stadien (gesamt)	0,316	<0,001
T1a	0,466	0,26
T1b	0,691	0,328
T2a	0,931	0,246
T2b	0,032	<0,001
T3a	0,319	0,25
T3b	0,779	0,71
Tx	0,277	0,217
N-Stadium	0,184	0,086
M-Stadium	<0,001	<0,001
histopath. Grading (gesamt)	0,276	0,323
G1	0,345	0,151
G2	0,272	0,939
G3	0,099	0,214
G4	0,636	0,542
Grading unbekannt	0,025	0,265

R-Status	0,029	<0,001
V-Status	0,195	0,678
L-Status	0,038	0,272
Tumorgröße		
kl. Tumoren	0,721	0,567
mittl. Tumoren	0,295	0,062
gr. Tumoren	0,642	0,317
sehr gr. Tumoren	0,032	<0,001
Revisions-OP	0,651	0,221
Clavien-Dindo-Score	0,037	0,001
Symptomatik bei Primärdiagnose (sympt. vs. asympt.)	0,906	0,598

Tab. 39: Univariate Analyse mittels Kaplan-Meier-Kurven auf Einflussfaktoren für OS und PFS.

6.8 Cox-Regression Gesamtüberleben I

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
Art. Blutdruck präop. (optimal bis hoch-normal)			5,174	3	,159			
Art. Blutdruck präop. (leichte Hypertonie)	-,689	,621	1,229	1	,268	,502	,149	1,697
Art. Blutdruck präop. (mittelschw. Hypertonie)	1,064	,685	2,417	1	,120	2,899	,758	11,095
Art. Blutdruck präop. (schwere Hypertonie)	-11,267	211,768	,003	1	,958	,000	,000	2,3139E+175
Charlson Comorbidity Score 0			10,177	6	,117			
Charlson Comorbidity Score 1	9,348	99,602	,009	1	,925	11476,543	,000	6,9327E+88
Charlson Comorbidity Score 2	10,683	99,596	,012	1	,915	43618,067	,000	2,60829E+89
Charlson Comorbidity Score 3	11,900	99,597	,014	1	,905	147319,932	,000	8,82451E+89
Charlson Comorbidity Score 4	12,259	99,602	,015	1	,902	210811,794	,000	1,27404E+90
Charlson Comorbidity Score 5	13,046	99,600	,017	1	,896	463267,832	,000	2,78942E+90
Charlson Comorbidity Score >5	12,450	99,605	,016	1	,901	255181,907	,000	1,55279E+90
Nierenfunktion (GFR nach MDRD) präop. G1			2,584	4	,630			
Nierenfunktion (GFR nach MDRD) präop. G2	-0,804	,680	1,399	1	,237	,448	,118	1,696
Nierenfunktion (GFR nach MDRD) präop. G3a	-1,328	1,022	1,688	1	,194	,265	,036	1,965
Nierenfunktion (GFR nach MDRD) präop. G3b	-0,380	1,224	0,096	1	,756	,684	,062	7,534
Nierenfunktion (GFR nach MDRD) präop. G4	-0,830	1,482	,314	1	,576	,436	,024	7,961
Hämoglobin i.S. präop. (normwertig)			2,791	2	,248			
Hämoglobin i.S. präop. (Anämie)	0,972	,582	2,791	1	,095	2,644	0,845	8,274
Hämoglobin i.S. präop. (Polyglobulie)	-14,874	483,736	,001	1	,975	,000	,000	
TNM-Stadium T2b	7,605	2,011	14,301	1	,000	2008,401	38,998	103433,7252
Grading G3	-0,867	0,941	,848	1	,357	,420	,066	2,659
Resektionsränder R0			2,915	3	,405			
Resektionsränder R1	1,939	1,567	1,531	1	,216	6,953	,322	150,065
Resektionsränder R2	-1,191	2,253	0,280	1	,597	,304	,004	25,124
Resektionsränder Rx	0,811	0,917	0,782	1	,377	2,250	,373	13,585

Lymphgefäßkarzinose L0			,197	2	,906			
Lymphgefäßkarzinose L1	-0,684	1,648	,172	1	,678	,505	,020	12,754
Lymphgefäßkarzinose Lx	-,208	,732	,081	1	,776	,812	,193	3,408
Synchrone Metastasen (M-Stadium M1)	2,671	1,674	2,547	1	,111	14,456	0,544	384,451
Tumorgröße sehr groß				0 ^a				
Clavien Dindo Score Grad 0			0,785	5	,978			
Clavien Dindo Score Grad 1	0,802	,911	0,774	1	,379	2,229	,374	13,304
Clavien Dindo Score Grad 2	,161	0,921	,031	1	,861	1,175	,193	7,147
Clavien Dindo Score Grad 3a	-12,097	276,924	,002	1	,965	,000	,000	2,9141E+230
Clavien Dindo Score Grad 3b	-9,679	266,969	,001	1	,971	,000	,000	1,0993E+223
Clavien Dindo Score Grad 4	,561	1,481	,144	1	,705	1,753	,096	31,929
Zweittumoren präop.	-,376	,619	,369	1	,544	,687	,204	2,309
lap. Nierenteilresektion	-,402	,584	,473	1	,492	,669	,213	2,103

Tab. 40: Cox-Regression Gesamtüberleben I.

6.9 Univariate Analyse auf Einflussfaktoren - Zweitanalyse

Faktor	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben
	p-Werte Log-Rank	p-Werte Log-Rank
T-Stadium	0,328	0,013
M-Stadium	<0,001	<0,001
R-Status	0,115	0,264
Charlson Comorbidity Score	<0,001	<0,001
Clavien-Dindo-Score	0,942	0,547
Hämoglobin präoperativ	<0,001	0,015
Arterielle Hypertonie	0,153	
Nierenfunktion präop. (eGFR nach MDRD)	0,003	

Tab. 41: Univariate Zweitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurven auf Einflussfaktoren für OS und PFS.

6.10 Subgruppe T1a - Univariate Analyse auf Einflussfaktoren

Faktor	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben
	p-Werte Log-Rank	p-Werte Log-Rank
Alter	0,556	0,921
Geschlecht	0,843	0,809
BMI	0,652	0,818
GFR präop. nach MDRD	0,05	0,013
arterielle Hypertonie präop.	0,6	0,33
Hämoglobin i.S. präop.	0,002	0,07
Charlson Comorbidity Score	< 0,001	0,002
Zweittumoren	0,028	0,386
Tumorentitäten	0,522	0,401

Tumorlokalisation		
unilokulär vs. multilokulär	0,504	0,594
zentrale Lage vs. periphere Lage	0,439	0,504
TNM-Stadien		
N-Stadium	0,788	0,525
M-Stadium	< 0,001	< 0,001
histopath. Grading (gesamt)	0,932	0,818
R-Status	0,579	0,515
V-Status	0,607	0,798
L-Status	0,31	0,438
Clavien-Dindo-Score	0,765	0,463

Tab. 42: Subgruppe T1a. Unifaktorielle Analyse mittels Kaplan-Meier-Kurven auf Einflussfaktoren für OS und PFS.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tab. 1: nach TNM-Klassifikation Nierenzellkarzinom, 7. Auflage, 2010 [26].	7
Tab. 2: TNM Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation Nierenzellkarzinom, 7. Auflage, 2010 [26].	7
Tab.3: WHO-Klassifikation der Nierenzellkarzinome, 2004 [27].	8
Tab. 4: Fuhrman-Grading der Nierenzellkarzinome. Nach [28].	8
Tab.5: Chirurgische Therapieempfehlungen entsprechend T-Stadien. Nach: [1].	9
Tab. 6: Indikationsstellung zur nierenerhaltenden Therapie, nach: [1].	9
Tab. 7: Nierenzellkarzinom, 5-Jahres Überlebensraten in Abhängigkeit der TNM-Stadien. Aus: [17].	12
Tab. 8: Ein- und Ausschlusskriterien.	15
Abb. 1: Häufigkeitsvergleich der Operationsverfahren, absolute Zahlen.	22
Tab. 9a: Patienten-Basischarakteristika des Gesamtkollektivs	23
Tab. 9b: Weitere Basisdaten	23
Tab. 10: Operative Komplikationen.	25
Tab. 11: Operative Komplikationen. Subgruppe T1a.	26
Tab.12: Tumorentitäten, Vergleich beider Studiengruppen [Prozent (n)].	26
Tab. 13: Onkologische Basischarakteristika Gesamtkollektiv.	28
Abb. 2: Maximaler Tumordurchmesser in cm. Box-Whiskers-Plot.	28
Tab. 14: Lokalisation synchroner Metastasen. Absolute Zahlen.	29
Tab. 15: Vergleich Tumorlokalisation im Gesamtkollektiv.	29
Abb. 3: Zentrale und periphere Tumoralagen.	30
Tab. 16: Zweitumoren.	30

Abb. 4: Resektionsstatus im Gesamtkollektiv. Relative Werte.....	31
Tab. 17: Resektionstatus im Vergleich.....	31
Tab. 18: Adrenalektomie im Vergleich.....	31
Abb. 5: Vollständige Nachbeobachtung. Links: laparoskopisch. Rechts: offen-chirurgisch.	32
Tab. 19: Nachbeobachtungszeitraum.	32
Abb. 6: Nachbeobachtungszeitraum. Box-Whiskers-Plot.....	33
Tab. 20: Vergleich Basischarakteristika der OP-Methoden mit vollständigem Follow-Up.....	35
Tab. 21: Todesfälle.....	36
Tab. 22: Todesursachen.....	36
Abb. 7: Gesamtüberleben aller nachverfolgten Fälle. Kaplan-Meier-Analyse.	37
Abb. 8: Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberleben, Minimum-Follow-Up 12 Monate.	37
Abb. 9: Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberleben, Minimum-Follow-Up 60 Monate.	38
Tab. 23: Überlebensraten, tatsächliche Zahlen, 60 Monate postoperativ.....	38
Tab. 24: Einflussfaktoren Gesamtüberleben II.....	40
Tab. 25: Cox-Regression Gesamtüberleben II.	41
Tab. 26: Tumorprogress.	41
Tab. 27: Tumorprogress Lokalrezidive und metachrone Metastasen im Vergleich.....	41
Abb. 10: Progressionsfreies Überleben. Kaplan-Meier-Analyse.	42
Tab. 28: Cox-Regression PFS	43
Tab. 29: Subgruppe Tumorprogression, histopath. R-Status.....	43
Abb. 11: Karzinomspezifisches Überleben.	44

Tab. 30: Karzinomspezifisches Überleben.....	44
Abb. 12: Subgruppe T1a. Gesamtüberleben.....	45
Abb 13. Subgruppe T1a. Progressionsfreies Überleben.....	45
Tab. 31: Subgruppe T1a. Tumorprogress.....	45
Tab. 32: Subgruppe T1a, Vergleich möglicher Einflussfaktoren.....	46
Tab. 33: Subgruppe T1a, Cox-Regression Gesamtüberleben.....	47
Tab. 34: Subgruppe T1a, Cox-Regression progressionsfreies Überleben.....	47
Abb. 14: Subgruppe T1a. Cox-Regression Gesamtüberleben.....	48
Abb. 15: Subgruppe T1a. Cox-Regression progressionsfreies Überleben	48
Abb. 16: Subgruppe T1a. Kaplan-Meier-Analyse karzinomspezifisches Überleben.....	49
Tab. 35: Subgruppe T1a. Todesursachen	49
Tab. 36: Subgruppe T1a. Karzinomspezifisches Überleben	49
Tab. 37: Tumorentitäten. Häufigkeitsvergleich mit EAU-Werten [17]	51
Tab. 38: Vergleich onkol. Basischarakteristika: Follow-Up vollständig vs. unvollständig	79
Tab. 39: Univariate Analyse mittels Kaplan-Meier-Kurven auf Einflussfaktoren für OS und PFS.	80
Tab. 40: Cox-Regression Gesamtüberleben I.....	81
Tab. 41: Univariate Zweitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurven auf Einflussfaktoren für OS und PFS. .	81
Tab. 42: Subgruppe T1a. Unifaktorielle Analyse mittels Kaplan-Meier-Kurven auf Einflussfaktoren für OS und PFS.	82

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Felix Menzel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Laparoskopische versus offen-chirurgische Nierenteilresektion - ein onkochirurgischer Vergleich“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben!

Insbesondere danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Steffen Weikert für die freundliche Überlassung des Themas und die stets motivierenden Worte. Herrn Dr. med. Jan Ebbing danke ich für seine Unterstützung und die stete Erreichbarkeit. Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Jana Rachow und Frau Anja Ludwig für die freundschaftliche und ertragreiche Zusammenarbeit in der Studiengruppe.

Ebenfalls danken möchte ich Frau M. Mitrovic für die sehr hilfreiche Unterstützung in vielen organisatorischen Belangen, vor allem zu Beginn der Arbeit sowie den MitarbeiterInnen der Archive der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin und Campus Charité Mitte.

Am meisten danken möchte ich meiner Familie, allen voran meinen Eltern, ohne deren stete Unterstützung und Verständnis diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Schlussendlich gilt mein herzlichster Dank Hanna und Karl, die mein Leben mit so viel Liebe und Freude erhellen.