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

DISSERTATION

Laparoskopische Nierentumorchirurgie – Auswertung perioperativer Daten, Komplikationen und Follow-up von 300 Patienten der Klinik für Urologie an der Charité Campus Mitte

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ann Lau

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Roigas

2. Prof. Dr. med. T. Steiner

3. Priv.-Doz. Dr. med. C. Kempkensteffen

Datum der Promotion: 18. 11. 2011

für meine Rat- und Radgeber Margit Hellberg und Reinhard Leschke

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 7
1.1 Das Nierenzellkarzinom 7
1.1.1 Inzidenz 7
1.1.2 Ätiopathogenese 8
1.2 Onkologische Charakteristika 10
1.2.1 Histologie 10
1.2.2 Klassifikationen 13
1.2.3 Metastasierung 15
1.2.4 Prognostische Faktoren 16
1.3 Diagnostik des Nierenzellkarzinoms 18
1.4 Therapie des Nierenzellkarzinoms 20
1.4.1 Chirurgische Therapie des Nierenzellkarzinoms 20
1.4.1.1 Die radikale Nephrektomie 20
1.4.1.2 Anpassen der OP-Methodik an die veränderte Inzidenz des NZK 20
1.4.1.3 Die Nierenteilresektion 21
1.4.1.4 Alternative Behandlungsmethoden des NZK 22
1.4.2 Die Systemische Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms 24
1.4.2.1 Die Immuntherapie des mNZK 25
1.4.2.2 Die zielgerichtete Therapie des mNZK 25
1.5 Entwicklung von laparoskopischen Operationsmethoden in der Urologie 27
1.5.1 Die laparoskopische Tumornephrektomie 28
1.5.2 Die laparoskopische Nierenteilresektion 28
1.5.3 Komplikationen bei laparoskopischen Operationen in der Uroonkologie 29
2. Aufgabenstellung 30
3. Material und Methoden 31
3.1 Patientengut und erhobene Daten 31

3.2 Operationsmethode 33
3.2.1 Operationstechnik der laparoskopischen Tumornephrektomie .. 33
3.2.2 Operationstechnik der laparoskopischen Nierenteilresektion 34
3.3 Statistik 35
4. Ergebnisse 36
4.1 Patientenkollektiv mit laparoskopischer radikaler Nephrektomie (LRN) 36
4.1.1 Demografische Daten 36
4.1.2 Darstellung von klinischen Parametern 38
4.1.3 Pathohistologische Befunde 39
4.1.4 Intra- und postoperative Komplikationen 41
4.1.5 Onkologische Follow-up Daten 43
4.2 Patientenkollektiv mit laparoskopischer Nierenteilresektion (LPN) 45
4.2.1 Demografische Daten 46
4.2.2 Daten zur technischen Durchführung der laparoskopischen OP 49
4.2.3 Darstellung von klinischen Parametern 49
4.2.3.1 Vergleich klinischer Parameter bei Operationen mit und ohne warme Ischämie 51
4.2.4 Pathohistologische Befunde 54
4.2.5 Intra- und postoperative Komplikationen 57
4.2.6 Onkologische Follow-up Daten 58
4.3 Vergleich von perioperativen und Follow-up Daten bei Patienten mit kleinen NZK (TM<4cm) 60
4.3.1 Demografische Daten 61
4.3.2 Pathohistologische Daten 61
4.3.3 Vergleich perioperativer Werte 62
4.3.3.1 Operationszeiten 62
4.3.3.2 stationäre Aufenthaltsdauer 63
4.3.3.3 postoperative Aufenthaltsdauer 64
4.3.3.4 Kreatinin postoperativ 65
4.3.3.5 Hämoglobin postoperativ 66
4.3.3.6 Tumorgrößen 67

4.3.4 Vergleich der Komplikationsraten 67
4.3.5 Vergleich der onkologischen Follow-up Daten 68
5. Diskussion 71
5.1 Patientenkollektiv mit laparoskopischer Tumornephrektomie (LRN) ... 71
5.2 Patientenkollektiv mit laparoskopischer Nierenteilresektion (LPN) ... 75
5.3 Vergleich von laparoskopischer partieller und radikaler Operation ... 86
6. Zusammenfassung 88
7. Literaturverzeichnis 91
8. Abkürzungsverzeichnis 107
9. Danksagung 108
10. Lebenslauf 109
11. Eidesstattliche Erklärung 110

1. Einleitung

1.1 Das Nierenzellkarzinom

1.1.1 Inzidenz

Jährlich werden weltweit über 200.000 Nierenzellkarzinome (NZK) diagnostiziert. Mehr als 100.000 Menschen sterben pro Jahr an dieser Erkrankung [101]. Damit stellt das Nierenzellkarzinom einen Anteil von 2 bis 3% an allen malignen Erkrankungen im Erwachsenenalter dar. In den USA erwartet man für das Jahr 2007 51.200 Neuerkrankungen und 12.900 Todesfälle [53]. Im Jahr 2004 wurden in der EU geschätzte 60.000 Fälle diagnostiziert, rund 30.000 Patienten starben [21] . Generell sind die Industrieländer mit höheren Inzidenzraten betroffen als die Entwicklungsländer [101].
In Deutschland ergibt sich folgendes Bild. Im Jahr 2004 erkrankten rund 9700 Männer und circa 5900 Frauen. Das entspricht einer prozentualen Inzidenz des Nierenzellkarzinoms an allen Krebsarten bei Männern von 4,2% und entsprechend bei Frauen von 2,9%. Im gleichen Jahr starben 3800 Männer und 1800 Frauen. Die prozentuale Mortalität beträgt somit für Männer 3,3% und für Frauen 1,8%. Damit steht Nierenkrebs bei Männern an 8. Stelle der malignen Todesursachen, bei Frauen an 11. Stelle [3]. Männer sind circa doppelt so häufig von der Krankheit betroffen wie Frauen. Sie erkranken im Durchschnitt mit circa 67 Jahren, Frauen mit 71 Jahren. Es liegt ein Altersgipfel im 6. bis 7. Lebensjahrzehnt vor.

Auf die Gesamtbevölkerung bezogen, hat Deutschland die zweithöchste Inzidenzrate mit ungefähr 11 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern, hinter Tschechien mit nahezu 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern. Die niedrigste Inzidenz der Industrieländer liegt in Japan mit 4,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern vor [3]. In Entwicklungsländern liegen die Zahlen beispielsweise bei 2,46 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern auf Kuba oder 0,27 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern in Angola [98].

Langzeituntersuchungen lassen erkennen, dass die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms ansteigt. Von 1973 bis 1998 konnte in den USA eine jährliche prozentuale Steigerungsrate von 0,68% bis hin zu 3,7% pro 100.000 Einwohner, je nach Krankheitsstadium, errechnet werden. Dabei wurden Frühstadien der Krankheit etwas häufiger diagnostiziert als schon metastasierte Nierenzellkarzinome [45]. Das ist auf den seit Anfang der 1980er Jahre weit verbreiteten Einsatz und die verbesserte Technik diagnostischer Hilfsmittel, wie Ultraschall, Computer- und Magnetresonanztomographie, zurückzuführen. Allerdings kam es nicht zum Absinken der Inzidenz von schon metastasierten Karzinomen, obwohl die Anzahl der im Anfangsstadium entdeckten und dann therapierten Fälle stieg [45]. Es scheint also auch Tumorentitäten mit eher geringer Wachstums- und Metastasierungstendenz zu geben [110]. Die krankheitsspezifischen Mortalitätsraten in den USA stiegen ebenfalls zwischen 1975 und 1995 deutlich an [18]. Das spricht dafür, dass es außer der verbreiteten bildgebenden Diagnostik des Abdomens noch andere Ursachen für die steigende Inzidenz des Nierenzellkarzinoms geben muss. Ähnliche Ergebnisse liefern Studien in Europa [139] und weltweit [81].

Es werden immer mehr Diagnosen von vor allem kleinen Nierenzellkarzinomen zufällig gestellt [46]. Während Anfang der 80er Jahre ca. 10 bis 20% aller Diagnosen inzidentell waren, sind es 1997 ca. 60% [52, 76], vor allem bedingt durch die bessere radiologische Diagnostik. Dadurch steigen auch die Zahlen für die chirurgische Therapie des lokalisierten Tumorgeschehens ähnlich deutlich an [46].

1.1.2 Ätiopathogenese

Als bedeutendste Risikofaktoren ergeben sich beim Nierenzellkarzinom Tabakrauchen und Übergewicht [25]. So wurde festgestellt, dass stark übergewichtige Frauen ein mehr als dreifach höheres relatives Erkrankungsrisiko haben als normalgewichtige Frauen. Bei übergewichtigen Männern fällt der Risikosteigerungsfaktor mit 1,6 etwas geringer aus [86]. Trotz zum Teil widersprüchlicher Studienergebnisse, die Steigerungshöhe betreffend, ist die erhöhte Inzidenz von Nierenzellkarzinomen bei steigendem body mass index unbestritten [8].

Als weiterer prädisponierender Faktor gilt das Tabakrauchen. Für Zigarettenraucher steigt das Erkrankungsrisiko um durchschnittlich 40% an. Je nach Menge und Dauer des Tabakrauchens erhöht sich das Risiko z.B. bis zu 100% für langjährig starke Raucher [85]. Nach mindestens 15jähriger Tabakkarenz sinkt das Erkrankungsrisiko um 15 bis 25% ab. Ungefähr 16% aller Nierenzellkarzinome sind auf das Rauchen zurückzuführen [85].

Als weitere Risikofaktoren konnten kalorienreiche Kost [138], regelmäßige Einnahme von Diuretika, blutdrucksenkenden Medikamenten und auch Bluthochdruck an sich identifiziert werden [84]. Diese Faktoren führen zu einem gering gesteigerten Erkrankungsrisiko. Entgegen früheren Studien konnte kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von verschiedenen Analgetika und einem erhöhten Auftreten von Nierenzellkarzinomen bewiesen werden [82]. Bei Frauen scheinen die Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie moderater Alkoholgenuss einen protektiven Effekt auszuüben [25, 70].

Die Exposition mit kanzerogenen Substanzen wie Asbest und Kadmium, aber auch Lösungsmittel der Reinigungsindustrie sowie Treibstoffe und Erdölderivate, erhöht das Erkrankungsrisiko. Betroffen sind vor allem Beschäftigte in der Eisen- und Stahlproduktion [79].

Anders als die bis jetzt beschriebenen sporadisch auftretenden Nierenzellkarzinome zeigen knapp 4% der renalen Neubildungen ein familiär gehäuftes, hereditäres Auftreten [74]. So stellte man bei Patienten mit der autosomal - dominant vererbten von Hippel-Lindau-Erkrankung eine familiäre Häufung der Tumoren fest. Bei diesem Syndrom besteht eine Prädisposition für verschiedene Neoplasien, wie Retina-angiome, Hämangioblastome des ZNS, Phäochromozytome und Pankreas-karzinome. Der Tod der Patienten wird am häufigsten durch Nierentumoren bedingt [10]. Man findet bei ihnen Mutationen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3. Dort wurde auch ein Gen entdeckt, welches für das familiäre, autosomal - dominant vererbte Nierenzellkarzinom mit verantwortlich ist. Bei Patienten mit komplizierten Nierenzysten jeglicher Genese liegt ebenfalls eine Disposition für die Entwicklung

von Nierenzellkarzinomen vor [116]. Das gilt auch für terminal niereninsuffiziente Patienten, die nach langjähriger Dialyse Nierenzysten entwickeln.

1.2 Onkologische Charakteristika

1.2.1 Histologie

Nierenzellkarzinome sind mit 85% die häufigsten malignen Neubildungen der Epithelzellen des Nierenparenchyms [113]. Mit Hilfe immunhistochemischer Analytik lassen sich aufgrund verschiedener zytogenetischer Eigenschaften 5 histologische Subtypen unterscheiden (s. Tabelle 1).

Zytologischer Phänotyp	relative Häufigkeit [%]	Ursprungsepithel
klarzelliges NZK	75	proximale Tubuluszelle
papilläres NZK	15	proximale Tubuluszelle
chromophobes NZK	5	Schaltzelltyp B des Verbindungsstückes und Sammelrohrs
Sammelrohrkarzinom	< 1	Hauptzelle Sammelrohr
nicht klassifizierbare NZK	4 - 6	nicht feststellbar

Tab.1: Subtypisierung, Häufigkeit und Histiogenese von NZK [75, 132]

Beim klarzelligen oder auch hellzelligen Nierenzellkarzinom findet man ein pflanzenzellähnliches histologisches Bild. Die Tumorzellen stellen sich mit klarem Zytoplasma und scharfen Zellgrenzen dar. Die Geschwulst besteht aus soliden und zystischen Anteilen. Ungefähr 4% dieser Tumoren treten multizentrisch auf, ein bilaterales Wachstum zeigen 0,5 bis 3%. Man findet bei dieser Tumorentität Mutationen des von-Hippel-Lindau–Gens (VHL) und einen Verlust von genetischem Material auf dem 3p-Gen. Das Auftreten ist mit einer im Vergleich zu anderen Subtypen eher schlechten Prognose verbunden [75, 119, 132].

Das papilläre oder auch chromophile Nierenzellkarzinom weist ein tubulopapilläres Wachstumsmuster auf. Es tritt meist solitär auf, kann aber auch multizentrisch oder bilateral vorkommen. Man unterscheidet zwei histologische Subtypen.
Typ 1 oder auch basophile Karzinome besitzen eine hohe Zell- und somit auch Kerndichte mit jeweils wenig Zytoplasma. Typ 2 oder auch eosinophile Karzinome hingegen haben einen hohen Zytoplasmagehalt pro Zelle, die Kerne haben ein höheres Grading. Man findet Trisomien der Chromosomen 7, 8, 12, 16, 17 und 20 und einen Verlust des Y-Chromosomens bei dieser Tumorentität [75, 132].

Das chromophobe Nierenzellkarzinom imponiert durch ein solides Wachstumsmuster und ist weniger aggressiv als andere Subtypen. Histologisch finden sich große, blasse Zellen mit vielen Mikrovesikeln. Es treten Monosomien an den Chromosomen 1, 2, 6, 10, 17 und 21 auf. Chromophobe NZK weisen eine Verwandtschaft mit Onkozytomen auf, sie haben ähnliche Ursprungszellen und kommen zusammen in Hybridtumoren vor [75, 131].

Sammelrohrkarzinome oder auch Ductus-Bellini-Karzinome sind sehr seltene, meist zentral gelegene, kompakte Tumoren. Das Gewebe wird von unregelmäßigen Kanälen durchzogen. Die Zellen zeigen ein eosinophiles Zytoplasma. Monosomien findet man bei den Chromosomen 1q, 6p, 8p, 13q und 21q [75].

Zu den nicht klassifizierbaren Nierenzellkarzinomen zählt man alle Tumoren, die in keine andere Kategorie passen. Sie besitzen ein variables oder sarkomatoides Zellbild mit hohem Grading. Ursächlich sind z.T. noch unbekannte genetische Defekte. Zu den nicht klassifizierbaren Tumoren zählt man solche mit:
- Zusammensetzungen aus bekannten Subtypen
- Muzinproduktion
- sarkomatoiden Zellen ohne erkennbare epitheliale Eigenschaften
- nicht identifizierbaren Zellen
- epithelialen und bindegewebigen Anteilen

Bei diesen Karzinomen besteht eine hohe Sterblichkeitsrate [54, 75, 140].

Zur großen Entität der renalen, epithelialen Neubildungen zählen noch mehrere sehr seltene Subtypen wie beispielsweise das medulläre Karzinom, das Spindelzell-karzinom und weitere zytogenetisch definierte Geschwülste. Diese haben klinisch eine untergeordnete Bedeutung [75]. Sarkome, Lymphome, Nephroblastome und Metastasen anderer Primärtumoren treten ebenfalls intrarenal auf.

In der präoperativen Diagnostik kann in bis zu 20% der Fälle die Malignität einer auffälligen renalen Läsion nicht definitiv bestimmt werden. Daher werden bei chirurgischer Therapie auch benigne Tumoren entfernt. Die wichtigsten sind das Adenom, das Onkozytom und das Angiomyolipom.

Als papilläre Adenome definiert man Läsionen bis zu einer Größe von 5mm Durchmesser. Es sind die häufigsten renalen epithelialen Neubildungen mit 10 bis 40% Inzidenz in allen untersuchten Proben. Adenome stellen sich als vereinzelte, deutlich begrenzte Tumoren der Nierenrinde dar. Sie besitzen eine tubulopapilläre Architektur und ähneln sowohl histologisch als auch zytogenetisch dem papillären Nierenzellkarzinom [75].

Onkozytome stellen 3 bis 9 % aller renalen Neoplasien dar. Sie entstehen aus dem Schaltzelltyp A des Verbindungsstückes und des Sammelrohrs, ähnlich wie das chromophobe NZK. Onkozytome weisen grob granulierte, mitochondrienreiche, großvolumige Zellen und ein benignes Wachstumsverhalten auf [75, 119].

Angiomyolipome der Niere können als eigenständige Krankheit oder in Verbindung mit der tuberösen Sklerose (Morbus-Pringle-Bourneville), einer autosomal–dominant vererbten Krankheit, auftreten. Sie entstehen oft bilateral und multifokal. Die Geschwülste bestehen aus atypischen Gefäßen, glatter Muskulatur und Adipozyten und sind durch den hohen Fettgehalt radiologisch meist gut differenzierbar [10, 117].

1.2.2 Klassifikationen

Die anatomische Ausbreitung von Nierenzellkarzinomen wird nach den Kriterien des TNM-Systems der UICC von 2009 beschrieben [129] :

T-Kategorie

TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0 kein Anhalt für Primärtumor

T1 Tumor bis 7cm im größten Durchmesser, begrenzt auf die Niere
T1a Tumor bis 4cm im größten Durchmesser, begrenzt auf die Niere
T1b Tumor mit einem Durchmesser zwischen 4 und 7cm, begrenzt auf die Niere

T2 Tumor mit mehr als 7cm im größten Durchmesser, auf die Niere begrenzt
T2a Tumor mit einem Durchmesser zwischen 7 und 10cm
T2b Tumor mit mehr als 10cm im größten Durchmesser, auf die Niere begrenzt

T3 Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie
T3a Tumor infiltriert Nierenvene oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerotafaszie
T3b Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) oder Vena cava unterhalb des Zwerchfells
T3c Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Vena cava oberhalb des Zwerchfells
T4 Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus

N-Kategorie

NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1 Metastase in solitärem Lymphknoten
N2 Metastasen in mehr als einem Lymphknoten

M-Kategorie

MX Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Aufgrund dieser Tumoreigenschaften kann die Erkrankung in vier Stadien eingeteilt werden (s. Tabelle 2).

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	N0, N1	M0
	jedes T	N2	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tab. 2: Stadieneinteilung nach UICC [129]

In den USA ist die von Robson 1969 festgelegte Klassifikation weit verbreitet [112]:

Stadium I Tumor auf Niere begrenzt

Stadium II Tumorinfiltration in das perirenale Fettgewebe innerhalb der Gerota-Faszie

Stadium III a makroskopische Tumorausbreitung in die Vena renalis oder in die Vena cava inferior

Stadium III b Tumorinfiltration in die Lymphknoten

Stadium III c Tumorausbreitung in Venen und Lymphknoten

Stadium IV a Tumorausbreitung in die Nachbarorgane außer Nebenniere

Stadium IV b Vorhandensein von Fernmetastasen

Der Malignitätsgrad der Tumorzellen wird unter besonderer Berücksichtigung der Zellkernmorphologie im Grading-System beschrieben. Die Stadien G1 bis G3 reichen vom geringsten Grad der Anaplasie, der mit Malignität vereinbar ist (G1), bis hin zur schwersten zellulären Anaplasie (G3) [113].

1.2.3 Metastasierungsverhalten

Bei Diagnosestellung des Nierenzellkarzinoms finden sich bereits bei 20 bis 30% aller Patienten Metastasen. Bei ungefähr 30 bis 40 % der Patienten, die wegen eines lokalisierten Tumorgeschehens nephrektomiert wurden, entwickeln sich danach im Krankheitsverlauf Metastasen [102]. Bei regionärer Lymphknotendissektion bei erkrankten Patienten konnten in 20% der Fälle Lymphknotenmetastasen gefunden werden [62]. Die Streuung der Tumorzellen erfolgt auf lymphogenem und hämatogenem Weg. Die regionären Lymphknoten sind die hilären, abdominalen, paraaortalen, parakavalen und intrapelvinen Lymphknoten. Die hämatogene Metastasierung zeigt bezogen auf die Organsysteme folgende prozentuale Verteilung [121]:

Lunge	50 - 60%	ZNS	5%
Leber	30 – 40%	ipsilaterale Nebenniere	4%
Skelettsystem	30 – 40%	kontralat. Nebenniere	1 – 3%

Eine Metastasierung aller anderen Organe ist ebenfalls möglich. Bei vorhandener Metastasierung werden Patienten zwecks Risikostratifizierung in Prognosegruppen eingeteilt. Die Kriterien dafür werden aktuell durch den Motzer-Score definiert. Dieser beschreibt fünf Risikofaktoren:

1. Niedriger Karnofsky-Index
2. hohe Laktatdehydrogenase
3. niedriger Hämoglobin
4. hohes korrigiertes Kalzium
5. Zeit von Tumornephrektomie bis zur Metastasenentstehung ≤ 1 Jahr

Das mediane Überleben liegt je nach Zahl der Risikopunkte zwischen 5 und 30 Monaten [88, 89]

1.2.4 Prognostische Faktoren

Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen, sind anatomischer, histologischer, klinischer und molekularer Natur [73]. Die anatomischen Faktoren werden über die TNM-Klassifikation wiedergegeben. Die Fünfjahresüberlebensraten nach Krankheitsstadium I bis IV sind in Tabelle 3 dargestellt [62]:

Stadium (TNM 2009)	Fünfjahresüberlebensrate [%]
I	91
II	74
III	67
IV	32

Tab. 3: Fünfjahresüberlebensraten nach Krankheitsstadien

Auf die Tumorgröße bezogen ergeben sich folgende Fünfjahresüberlebensraten (nach radikaler Chirurgie, 1990) [36]:

Tumor ≤ 5cm 84%
Tumor 5 – 10cm 50%
Tumor ≥ 10cm 0%

Für Tumoren, die sich aggressiv innerhalb der Gerota-Faszie ausbreiten (TNM-Klassifikation T3), findet man Fünfjahresüberlebensraten von 37 bis 67% [65]. Es ergeben sich in dieser weit gefassten Kategorie sehr unterschiedliche klinische Bilder, sie beinhalten Tumorinvasion in perirenales Fettgewebe, die ipsilaterale Nebenniere und die Vena cava.
Für Tumoren mit Lymphknotenbeteiligung (TNM N1, N2) ergeben sich Fünf-jahresüberlebensraten von 11 bis 35% [97]. Patienten mit Fernmetastasen haben ein

medianes Überleben von 6 bis 10 Monaten und eine Zweijahresüberlebensrate von 10 bis 20% [65]. Dabei verursachen Knochenmetastasen eine schlechtere Prognose als andere Metastasenlokalisationen. Ebenso erhöht die steigende Anzahl von Metastasen das Sterblichkeitsrisiko. Fünfjahresüberlebensraten nach radikaler oder partieller Nephrektomie je nach Krankheitsausbreitung sind in Tabelle 4 dargestellt [64, 67] :

Krankheitsstadium	Fünfjahresüberlebensrate [%]
organbegrenzt, < 4cm	95 – 100
organbegrenzt	75 – 95
Ausbreitung in perirenales Fettgewebe, Nebenniere	65 – 80
Vena cava – Thrombus	40 – 60
Beteiligung der Lymphknoten	10 – 20
Fernmetastasen	0 – 5

Tab.4: Überlebensrate nach chirurgischer Therapie je nach Krankheitsausbreitung

Weitere die Prognose verschlechternde Faktoren sind eine hohe Grading-Einstufung, deutliche sarkomatoide Zellmerkmale, Auftreten von Tumornekrosen und Mikroinvasionen des Tumors in Gefäße und in das harnableitende System. Klinische, prognostisch ungünstige Faktoren beinhalten einen schlechten Allgemeinzustand mit paraneoplastischen Symptomen wie Gewichtsverlust, Hypoalbuminämie und Anorexie. Auch Thrombozytose und erhöhte Entzündungsparameter verschlechtern die Prognose [65]. Der histologische Subtyb scheint keine deutlich entscheidende Rolle im Krankheitsverlauf zu spielen [64].

Zurzeit finden verstärkt Bemühungen statt, um neue Prognosesysteme zu etablieren. Diese fassen neben den anatomischen auch die histologischen und klinischen Faktoren und neue molekulare Tumormarker zusammen, um Patienten in Risikogruppen einzuordnen und vor allem Patienten mit metastasierter Erkrankung individualisierte Therapiemöglichkeiten zuzuordnen und Überlebenswahrscheinlich-

keiten zu berechnen [65]. Ebenso können klinische Studien durch die Zuordnung der Patienten in definierte Risikogruppen besser miteinander verglichen werden. Für die lokalisierte Erkrankung sind die beiden wichtigsten Prognosemodelle zur postoperativen Risikostratifizierung der SSIGN-Score (Stage, Size, Grade, Necrosis) und das UCLA Integrated Staging System (UISS). Für die metastasierte Erkrankung hat sich der Motzer-Score bewährt (s. Kapitel 1.2.3) [31, 135].

1.3 Diagnostik des Nierenzellkarzinoms

Mit der klassischen Symptomentrias bestehend aus Schmerzen, Hämaturie und einem palpablen Flankentumor stellen sich nur noch 6 bis 10 % der Patienten vor [73]. Ungefähr 60% der Diagnosen werden zufällig gestellt. Symptomatische Nierenzellkarzinome verursachen in 30% der Fälle paraneoplastische Syndrome, die andere systemische Krankheitsbilder imitieren. Zu diesen Symptomen gehören die hepatische Dysfunktion (Stauffer-Syndrom), Bluthochdruck, Anämien, Fieberschübe, Hyperkalzämie und Erythrozytose [73, 117]. Aufgrund dieser Vielgestaltigkeit der Symptome wird das Nierenzellkarzinom auch als Chamäleon in der Medizin und als Tumor des Internisten bezeichnet [117]. Allerdings wandelt sich das Bild durch die hohe Anzahl zufällig radiologisch entdeckter Tumoren, so dass man heute auch vom Tumor des Radiologen sprechen könnte [52]. Bei Erstdiagnose stellen sich maximal 25 bis 30% der Patienten mit schon metastasierter Erkrankung und den damit verbundenen Symptomen wie Knochenschmerzen oder Beeinträchtigung der Lungenfunktion vor [73]. Die klinische Untersuchung spielt in der Diagnostik eine untergeordnete Rolle. Anamnestisch sind familiär gehäuftes Auftreten von NZK, von–Hippel–Lindau-Syndrom und tuberöse Sklerose zu erfragen [10].

Zu erhebende Laborbefunde sind der HB-Wert, Kreatinin, Serumkalzium, alkalische Phosphatase und die Erythrozytensedimentationsrate. Je nach Symptomatik sind weitere Parameter zu bestimmen [73]. Aus der Urindiagnostik ergibt sich das Vorhandensein einer Mikro- oder Makrohämaturie.

Als erste radiologische Untersuchung zur Identifikation auffälliger renaler Läsionen wird die Sonographie empfohlen. Zur Abklärung des Vorhandenseins von pulmonalen Metastasen sind eine Röntgen-Übersichtsaufnahme des Thorax in zwei Ebenen, oder besser eine CT-Aufnahme vom Thorax erforderlich. Zum Einordnen der Neubildung ins TNM-System, zum Abschätzen der Malignität und zum Beurteilen der Nachbarorgane und der kontralateralen Niere zwecks fraglicher Metastasierung ist eine abdominelle CT-Aufnahme unabdingbar. Präoperativ können so die anatomischen Verhältnisse relativ genau dargestellt werden. Bei fraglichen Befunden bezüglich der Ausbreitung eines Tumorthrombus in die Vena cava ist ein MRT von großer Hilfe. Für die genaue Metastasendiagnostik sind weitere CT- oder MRT-Aufnahmen der entsprechenden Organsysteme notwendig. Knochenmetastasen sind durch Skelettszintigraphien oder CT-Aufnahmen darstellbar. Die Angiographie der renalen Gefäße, das Ausscheidungsurogramm und die Cavographie sind routinemäßig nicht mehr bedeutsam und bleiben komplizierten Einzelfällen vorbehalten [42, 73].

Je kleiner die Tumorgröße ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um eine benigne Läsion handelt. Bei unter 3cm großen Tumoren fanden sich 25% gutartige Befunde, bei unter 2cm Tumorgröße 30% und unter 1cm Tumorgröße 44% benigne Neubildungen [125]. Man kann daher bei nicht operationsfähigen, multimorbiden Patienten bei Verdacht auf Malignität auch eine perkutane Stanz- oder Feinnadelbiopsie durchführen. Komplikationen durch Blutungen sowie die Gefahr der Tumorzellstreuung in den Stichkanal sind vernachlässigbar [134].

1.4 Therapie des Nierenzellkarzinoms

1.4.1 Chirurgische Therapie des Nierenzellkarzinoms

1.4.1.1 Die radikale Nephrektomie

Im Jahr 1969 veröffentlichte Charles J. Robson eine Follow-up-Studie über 88 Patienten, die wegen Nierenzellkarzinomen radikal nephrektomiert wurden [112]. Der Follow-up-Zeitraum betrug zwischen drei und fünfzehn Jahren. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate aller Patienten betrug 52%, die der Patienten mit nierenbegrenztem Tumorwachstum betrug 66%. Foley hat 1952 die Operationstechnik der radikalen Nephrektomie detailliert beschrieben [34]. Sie beinhaltet das Abklemmen der renalen Gefäße, um Tumorzellenstreuung zu verhindern, und das Entfernen des Organs samt Gerota-Faszie, Nebenniere und extensiver Lymphknotenentfernung. Bis heute gilt diese Operationsmethode bei großen Tumoren als Goldstandard, heutige Follow-up-Studien bestätigen Robson (s. Tabelle 5) [133].

Studie	Patienten	T1 [%]	T2 [%]	T3 [%]	T4 [%]
Guinan	2473	75	63	38	11
Kinouchi	328	96	95	70	24
Javidan	381	95	88	59	20
Tsui	643	91	74	76	32
Gettmann	1547	95	80	56	20

Tab. 5:5-Jahresüberlebensrate nach radikaler Nephrektomie nach TNM-Stadium

1.4.1.2 Anpassen der Operationsmethodik an die veränderte Inzidenz des NZK

Durch die erhebliche Verbesserung der bildgebenden Verfahren werden heute deutlich mehr kleinere Tumoren in Anfangsstadien diagnostiziert (s. Abschnitt 1.1.1). Das Konzept der Radikaloperation wird dadurch in Frage gestellt. So findet man nur

in 3 bis 5,5% aller Nephrektomiepräparate mit Nebenniere auch Nebennieren-metastasen [124]. Die krankheitsspezifische Überlebensrate ist bei Patienten mit Adrenalektomie genauso groß wie ohne Adrenalektomie (75% vs. 73%). Die Spezifität und die Sensivität von Computertomographien sind ausreichend, um Metastasen der Nebenniere präoperativ zu erkennen. Diese Ergebnisse sprechen gegen eine routinemäßige Adrenalektomie im Rahmen einer Nephrektomie [64].

Die Rolle der Lymphadenektomie wurde lange kontrovers diskutiert. Eine Verbesserung der Überlebensrate durch die Entfernung der Lymphknoten bei Tumoren mit T1-3 N0 M0 kann nicht festgestellt werden [64]. Bei fehlendem kurativen Effekt kann ein korrektes pathologisches Staging durchgeführt werden, was für die individuelle Prognose des Patienten bedeutsam sein kann [14]. Blom und van Poppel konnten 2009 in einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie zeigen, dass das Durchführen einer systematischen Lymphadenektomie keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate und das progressionsfreie Intervall hat [9].

1.4.1.3 Die Nierenteilresektion

Bei Patienten mit einer Restniere, eingeschränkter Nierenfunktion oder bilateralem Krankheitsvorkommen führt ein radikales Operationskonzept letztendlich in die Dialysepflichtigkeit. Hier wäre insbesondere bei kleiner Tumorgröße eine möglichst organerhaltende Tumorexzision wünschenswert. Im Jahr 1960 hat der Urologe Philip G. Klotz den Grundsatz formuliert: “[to] conserve renal tissue […] is the very essence of urology.“ [58]. Dieses Ziel kann durch die Nierenteilresektion verwirklicht werden. Bei dieser organerhaltenden Prozedur werden zwei gegenläufige Konzepte vereint. Einerseits muss das Tumorgewebe möglichst komplikationsfrei komplett entfernt werden, andererseits sollte viel funktionell intaktes Nierengewebe erhalten bleiben. Erste Fallberichte stammen vom Ende des 19. Jahrhunderts (Wells 1884, Czerny 1887). Eine hohe postoperative Morbidität verhinderte die routinemäßige Anwendung der Operationstechnik [94]. Ab den 1960er Jahren galt die Tumornephrektomie durch die bahnbrechenden Ergebnisse von C. J. Robson als Goldstandard, mit dem alle

anderen Verfahren verglichen wurden. Durch verbesserte bildgebende, chirurgische und hämostatische Techniken wurde ab Anfang der 1980er Jahre das Konzept der Teilresektion vermehrt angewandt. Es ergibt sich je nach Patientenanamnese eine absolute, relative oder elektive Indikation. Bei Patienten mit einer Restniere oder beidseitigem Krankheitsbefall, die durch die Tumornephrektomie dialysepflichtig werden, liegt eine absolute Indikation vor. Patienten, bei denen die Nierenfunktion durch lokale oder systemische Krankheiten wie z.B. Steinleiden oder Diabetes mellitus eingeschränkt ist, haben eine relative Indikation zur organerhaltenden Therapie. Elektiv können Patienten mit bis zu 4cm kleinem, lokal gut abgegrenztem Tumor einer Niere bei gesunder kontralateraler Niere teilreseziert werden [133]. Nach erfolgreichen, mit der Nephrektomie vergleichbaren mittel- und langfristigen onkologischen Follow-up-Ergebnissen bei absoluter [30] und elektiver Indikation [29, 44] wird die Operationstechnik zur Zeit als Standardmethode bei Tumoren bis zu 4cm Größe angewendet [73]. Die Ausweitung auf Tumoren bis zu 7cm Größe zeigt ebenfalls vielversprechende Ergebnisse im onkologischen Followup [4, 68]. Die Patienten profitieren durch den Erhalt von funktionellem Nierengewebe. Die postoperative Lebensqualität ist höher als bei der kompletten Organentfernung [69]. Das Risiko einer postoperativen chronischen Niereninsuffizienz ist durch den Organerhalt deutlich minimiert [47, 142]. Es konnte gezeigt werden, dass die Gesamtüberlebensrate nach Organerhalt signifikant besser ist als bei radikaler Operation [48]. Die offen chirurgische partielle Nephrektomie sollte heute als Methode der Wahl bei kleinen Nierenzellkarzinomen angewendet werden [106].

1.4.1.4 Alternative Behandlungsmethoden des NZK

Weitere Verfahren zur Behandlung von NZK sind gewebedestruierende oder auch ablative Techniken wie die Radio-Frequenz-Ablation (RFA), die Kryoablation (CA) und die Applikation von hochfokussiertem Ultraschall (HIFU – high-intensity focused ultrasound). Im Gegensatz zu chirurgischen Techniken wird hier Tumorgewebe nicht komplett entfernt, sondern es werden durch Energiezufuhr Nekrosen des Gewebes erzeugt.

Radio-Frequenz-Ablation

Bei diesem Verfahren wird hochfrequenter Wechselstrom mit 60 bis 200W Leistung über Sonden ins Tumorgewebe appliziert. Dadurch kommt es zu einer starken Temperaturerhöhung über 45℃ und zur Koagulationsnekrose des Gewebes. Die Prozedur kann offen chirurgisch, laparoskopisch oder perkutan unter visueller Kontrolle mittels CT oder Ultraschall durchgeführt werden, bei Bedarf auch mehrmals. Die maximale Größe von zu behandelnden Läsionen sollte 3cm nicht überschreiten. Die kurzfristigen onkologischen Follow-up-Daten sind mit denen der Nierenteilresektion vergleichbar, allerdings liegen noch keine prospektiven, randomisierten Langzeitstudien vor, um die RFA als effektive Therapiealternative empfehlen zu können [92].

Kryoablation

Diese Technik ist das bis jetzt am meisten angewandte ablative Verfahren. Hier wird mittels Kryosonden eine kälte-induzierte Koagulationsnekrose des Tumorgewebes ausgelöst. In einfachen oder mehrfachen Kühl- und Auftauzyklen müssen im neoplastischen Gewebe Temperaturen unter -19,4℃ erreicht werden, um extra- und intrazelluläre Eiskristallformationen zu induzieren. Das Verfahren wird meist laparoskopisch oder perkutan unter visueller Kontrolle durch bildgebende Verfahren durchgeführt [92]. Kurz- und mittelfristige Follow-up-Daten bis zu 6 Jahren sind sehr vielversprechend, Langzeitauswertungen über 5 bis 10 Jahre sind aber notwendig, um diese Behandlungsmethode als sichere klinische Therapieoption auszuweisen [15].

Applikation von hochfokussiertem Ultraschall

Hierbei handelt es sich um eine vollständig noninvasive Technik. Energiereiche Ultraschallwellen werden gebündelt und ins Tumorgewebe fokussiert. Zwischen der Körperoberfläche und dem Tumor liegendes Gewebe bleibt unbeschädigt. Durch die Energiezufuhr kommt es zur Temperaturerhöhung in der Raumforderung auf ca 90℃ und somit zur Koagulationsnekrose [77]. Bei perkutanen Prozeduren besteht die Gefahr der Hautverbrennungen [40]. Laparoskopisch durchgeführte Anwendungen von Ultraschall zeigen bessere Ergebnisse [57], sind aber wieder invasive

Prozeduren. Größere Studien mit Mittel- und Langzeit-Follow-up sind zur Einschätzung dieser Therapieoption noch durchzuführen.
Vorteile aller ablativen Techniken sind die minimale Invasivität, die z.T. ambulante Prozeduren ermöglicht, die vergleichbar gute Effektivität wie bei Standardverfahren und die einfache Möglichkeit des Wiederholens der Therapie. Nachteile ergeben sich aus dem Verbleiben des Tumorgewebes im Körper. Dadurch fehlt der histologische Befund, eine komplette Heilung findet nicht statt. Die Effektivität kann nur über bildgebende Verfahren mit den entsprechenden Fehlerquoten bei Sensitivität und Spezifität abgesichert werden. Technische Defizite und Komplikationen müssen beherrscht werden. Es gibt noch keine onkologischen Langzeitdaten, so dass sich für die Patienten eine lebenslange, engmaschige Nachsorge ergibt.
Daher können die ablativen Verfahren noch nicht als Standardtherapien eingesetzt werden, sondern gelten als Therapieoption für Patienten mit hohem Operationsrisiko, besonders bei imperativen Eingriffen, und bei Patienten, die eine rein chirurgische Therapie ablehnen. Hier bewähren sich die Kryoablation und die Radio-Frequenz-Ablation für kleine, kortikal gelegene Tumoren [73].

Aktive Überwachung (active surveillance)

Langzeit-Beobachtungen von kleinen renalen Raumforderungen haben relativ geringe Wachstumsraten und Metastasierungstendenzen ergeben [16]. Daher kann bei streng ausgewählten Patienten mit kleinen Tumoren, die aufgrund von Komorbiditäten, Zweitkarzinomen oder hohem Alter nicht operationsfähig sind, eine engmaschige bildgebende Kontrolle das vorläufige Mittel der Wahl sein [59].

1.4.2 Die systemische Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Der einzige kurative Therapieansatz des lokalisierten, nicht metastasierten NZK besteht in der operativen Entfernung des Tumorgewebes (s. Abschnitt 1.4.1). Dem gegenüber besteht beim metastasierten NZK eine palliative Situation. In etwa 80% der NZK wird das MDR-Gen (Multi-drug-Resistance-gen) exprimiert, was zu einer Unempfindlichkeit gegenüber Chemotherapien führt [10]. Hormonelle Therapien

konnten aufgrund des fehlenden Behandlungserfolges ebenfalls nicht erfolgreich etabliert werden. Eine Strahlentherapie ist nur bei Knochen- und Hirnmetastasen wirksam und dient der Schmerzlinderung [73]. Bei Patienten mit metastasiertem NZK muss daher auf andere systemische Therapieansätze zurückgegriffen werden. Zurzeit laufen intensive Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Immuntherapie und der zielgerichteten Therapie ab.

1.4.2.1 Die Immuntherapie des mNZK

Routinemäßig hat sich seit Ende der 80er Jahre die Zytokintherapie mit Interferon-α und Interleukin-2 als anwendbar erwiesen [21], beide Medikamente haben Zulassungsstatus erreicht. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand wird zur Verringerung der Tumorlast eine palliative Tumornephrektomie durchgeführt. Dann schliesst sich die Immuntherapie an. Die Ansprechraten liegen bei 10 bis 20% der Patienten. Es wird eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls um einige Monate erreicht [33], allerdings treten vor allem bei Interleukin-2 zum Teil starke Nebenwirkungen auf. Bei 4-6% der Patienten konnte unter Interleukin-2-Therapie eine Komplettremission beobachtet werden. Insgesamt besteht eine kontroverse Studienlage. Lediglich für Interferon-α konnte in prospektiven Studien ein Überlebensvorteil gezeigt werden, so dass diese Therapie lange Zeit als Standard akzeptiert war [108]. Vor diesem Hintergrund ergab sich die Notwendigkeit, weiterhin nach effektiven und nebenwirkungsarmen Therapien zu suchen, die das Leben von Patienten mit mNZK verlängern können. Neue Möglichkeiten zeigt die zielgerichtete Therapie auf.

1.4.2.2 Die zielgerichtete Therapie des mNZK

Klarzellige Tumoren, die mit 80% die häufigste Tumorentität darstellen, fallen durch die starke Vaskularisierung auf. Das Tumorgewebe zeigt eine hohe Expression von verschiedenen Wachstumsfaktoren, die die Angiogenese fördern, z.B. VEGF

(vascular endothelial growth factor) und PDGF (platelet-derived growth factor). Diese hohe Expression beruht auf Mutationen des Tumorsuppressor-Gens VHL-Gen und wird über verschiedene Signaltransduktionskaskaden vermittelt. Hier bietet sich ein nebenwirkungsarmer Angriffspunkt für zielgerichtete Medikamente an, da die Angiogenese im gesunden Menschen nur selten abläuft. Die Medikamente Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib und Bevacizumab behindern die Angioneogenese im Tumorgewebe, Temsirolimus und Everolimus wirken direkt auf Tumorzellen [21]. Diese Medikamente haben durch positive Ergebnisse in Phase-III-Zulassungsstudien alle den Zulassungsstatus erreicht [73].

Sorafenib (Nexavar®, Bayer Healthcare AG)

Sorafenib ist ein oraler Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI), der u.a. den VEGF-Rezeptor und den PDGF-Rezeptor hemmt [102]. In einer randomisierten Phase-III-Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass durch den Einsatz von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren das progressionsfreie Intervall um einige Monate verlängert werden kann. Nebenwirkungen zeigten sich als Müdigkeit, Diarrhoe, Hand-Fuss-Syndrom und Bluthochdruck [27].

Sunitinib (Sutent®, Pfizer Deutschland GmbH)

Sunitinib ist ebenfalls ein Tyrosin-Kinase-Inhibitor mit ähnlicher Wirkungsweise wie Sorafenib. In klinischen Studien konnten hohe Ansprechraten von 30% bis 40% erreicht werden. Das progressionsfreie Intervall war doppelt so lang wie bei einer Interferon-α-Therapie. Nebenwirkungen glichen denen von Sorafenib [90].

Bevacizumab (Avastin®, Roche Pharma AG)

Bevacizumab ist ein monoklonaler humaner Antikörper gegen VEGF. In Kombination mit Interferon-α wurden Ansprechraten von 30% erreicht. Das progressionsfreie Intervall verdoppelte sich im Vergleich zur Placebogruppe auf 10 Monate. Als Nebenwirkungen traten Müdigkeit, Bluthochdruck und Proteinurie auf [28].

Pazopanib (Votrient®, GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG)

Pazopanib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor. In Phase-III-Studien konnten Ansprechraten von 30% erreicht werden. Durch die Einnahme konnte das progressionsfreie Intervall im Vergleich zur Placebogruppe auf 9,2 Monate verdoppelt werden. Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Bluthochdruck, Übelkeit und Erbrechen [130].

Temsirolimus (Torisel®, Pfizer Deutschland GmbH)

Temsirolimus greift eine spezifische Signaltransduktionskaskade in Tumorzellen an (mTor – mammalian target of rapamycin signaling pathway) [102]. In Studien konnten besonders Patienten mit sehr schlechter Prognose von der Therapie profitieren. Nebenwirkungen waren Asthenie, Anämie und Dyspnoe [49].

Everolimus (Afinitor®, Novartis Pharma GmbH)

Everolimus ist ein oraler mTor-Inhibitor. Es wurde bei Patienten angewandt, bei denen die Therapie mit Sunitinib und /oder Sorafenib eine Tumorprogression nicht verhindern konnte. Das progressionsfreie Intervall konnte auf 4 Monate verdoppelt werden. Nebenwirkungen bestanden in Gingivitis und Müdigkeit [91].

Die Neubewertung der Rolle der palliativen Nephrektomie sowie die Kombinationstherapie von mehreren zielgerichteten Medikamenten sind zurzeit Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten.

1.5 Entwicklung von laparoskopischen Operationsmethoden in der Urologie

Nachdem im Jahr 1901 der Chirurg G. Kelling ein Nitze-Zystoskop in die Abdominalhöhle einführte und zur Blutstillung ein Pneumoperitoneum mit gefilterter Raumluft aufbaute [55], fand in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts eine rasante technische Entwicklung der Laparoskopie statt. 1924 wurde Kohlenstoffdioxid wegen seiner Absorptionsfähigkeit durch das Gewebe als Gas etabliert. Neue Instrumente und Optiken wurden entwickelt. Ab 1952 wurden Quarz- und Glasfaseroptiken als

Lichtquellen benutzt [96]. Die laparoskopischen Techniken wurden hauptsächlich von der Gynäkologie benutzt. Erst 1976 wurde die erste urologische Fragestellung (Kryptorchismus) laparoskopisch behandelt [20]. 1979 folgten Ureterlithotomien, 1985 eine laparoskopisch visuell kontrollierte perkutane Nephrostomie mit Lithotomie [96]. Die urologischen Laparoskopien beschränkten sich aber noch auf Kinder und Einzelfälle bei Erwachsenen. Erst nachdem laparoskopische Cholezystektomien 1985 [111] und 1987 [96] erfolgreich durchgeführt wurden, eröffneten sich neue Möglichkeiten für viele chirurgischen Fächer auf dem Gebiet der minimal-invasiven Chirurgie. Pionierarbeit leistete der Urologe Schuessler, der ab 1989 bei Patienten mit Prostatakarzinom routinemässig laparoskopische Lymphadenektomien durchführte [120].

1.5.1 Die laparoskopische Tumornephrektomie

1991 wurde erstmalig eine laparoskopische Tumornephrektomie (laparoscopic radical nephrectomy = lrn) durchgeführt [19]. Die Entfernung eines kompakten großen Organs per laparoskopiam war möglich durch die Entwicklung und Anwendung eines mechanisch sehr stabilen Bergungssackes, bei dessen Benutzung keine Gefahr der Tumorzellaussaat besteht [83]. Nachdem erste Operationsserien erfolgreich verliefen, wurde das Verfahren weit verbreitet angewendet und gilt heute als Standard bei T1- und T2-Tumoren [73]. Die Patienten profitieren von einer kürzeren Krankenhaus-Aufenthaltsdauer, einer schnelleren Rekonvaleszenz und einer geringeren postoperativen Morbidität besonders bei älteren und übergewichtigen Patienten. Die Überlebensraten gleichen denen der offenen radikalen Nephrektomie [23, 63, 64, 103, 133].

1.5.2 Die laparoskopische Nierenteilresektion

Als weitere Entwicklung wurde 1995 die erste laparoskopische Nierenteilresektion (laparoscopic partial nephrectomy = lpn) durchgeführt [137]. Die technisch

anspruchsvolle Methode zeigt alle Vorteile der Laparoskopie. Schwierig zu beherrschen waren vor allem im operativen Anfangsstadium die suffiziente Blutstillung, das Erhalten der Nierenfunktion trotz langer Phasen der warmen Ischämie durch Ausklemmen der Nierenarterie und/oder Nierenvene am Nierenhilum und die R0-Resektion des Tumors trotz unübersichtlicher Verhältnisse und z.T. gewebedestruierender Resektionstechniken [50]. Durch die Anwendung verschiedener hämostatischer Präparate und geeigneter Nahttechniken erreicht man heute die effiziente Blutstillung [11]. Die warme Ischämiezeit kann bis auf 30 Minuten ausgedehnt werden, ohne dass es zu funktionellen Langzeitschäden des renalen Gewebes kommt [24]. Die R1-Tumorresektion tritt ebenso selten auf wie bei den offenen Verfahren [12]. Follow-up-Studien zeigen wiederum gleiche Überlebensraten wie die offenen Verfahren [35, 63, 64, 71, 109]. Das Verfahren sollte von laparoskopisch erfahrenen Ärzten in Schwerpunktzentren an ausgesuchten Patienten mit kleinen, peripheren Tumoren durchgeführt werden. Aufgrund der höheren Komplikationsraten ist die OP-Methode derzeit noch nicht als Standard empfohlen [73]. Mittelfristige Follow-up-Studien für größere und zentral gelegene Strukturen sind zurzeit Forschungsschwerpunkt.

1.5.3. Komplikationen bei laparoskopischen Operationen in der Uroonkologie

Komplikationen bei laparoskopischen urologischen Eingriffen lassen sich auf der Basis der von Pareek et al. im Jahr 2006 publizierten Metaanalyse zu renalen Eingriffen in schwerwiegende und einfache Komplikationen einteilen. Zu den schwerwiegenden gehören intraoperative arterielle und venöse Blutungen, Herz-Rhythmusstörungen, venöse Thrombosen, Nierenversagen, Urinome, Wundinfektionen, Verletzungen von Hohlorganen und Bauchorganen, Gasembolien, Konversion zur offenen Operation und intra- oder perioperativer Tod (bis zu 30 Tagen postoperativ). Einfache Komplikationen sind Zwerchfellreizung, Harnverhalt, Apnoe, Ileus, subkutanes Emphysem und Hyperkapnie [99]. Die allgemeine, von Dindo und Clavien 2004 publizierte Einteilung von Komplikationen während und nach chirurgischen Eingriffen fand in dieser retrospektiven Arbeit keine Anwendung [26].

2. Aufgabenstellung

Seit dem Jahr 1999 werden an der Klinik für Urologie der Charité, Campus Mitte, Nierentumoren mit Hilfe laparoskopischer Operationsmethoden routinemäßig entfernt. Von Januar 1999 bis November 2004 wurden 202 Patienten laparoskopisch tumornephrektomiert. 102 Patienten wurden von März 2001 bis Mai 2006 laparoskopisch nierenteilreseziert. Um den Erfolg des Einführens laparoskopischer Operationstechniken bei der Behandlung von Nierenzellkarzinomen kritisch zu überprüfen, müssen folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

- Können Patienten durch eine niedrige Komplikationsrate und günstige perioperative Behandlungsverläufe im Vergleich zu Standardverfahren von der neuen Technik profitieren?
- Kann durch das Anwenden der laparoskopischen Methodik die onkologische Tumorkontrolle genauso effektiv erfolgen wie bei Standardverfahren?

In der vorliegenden Arbeit werden retrospektiv prä-, intra- und postoperativ aufgenommene klinische Parameter statistisch ausgewertet. Für die tumornephrektomierten und die nierenteilresezierten Patientenkollektive werden nach Erheben der Follow-up-Daten Überlebens- und Rezidivraten bestimmt. Es ergeben sich folgende Darstellungen für beide Patientenkollektive:

- Auswerten von perioperativen klinischen Parametern
- Erstellen von Komplikationsraten, Überlebens- und Rezidivraten
- Vergleich der Daten mit Standardverfahren aus der Literatur

Dann wird aus dem gesamten Patientenpool eine Subgruppe definiert, die alle Patienten mit Tumorgrößen bis zu 4cm enthält. Diese Patienten wurden zum Teil tumornephrektomiert und zum Teil nierenteilreseziert. Die Auswertungen der klinischen Parameter und der Follow-up-Ergebnisse dieser beiden Untergruppen werden einander gegenüber gestellt, um die chirurgischen Therapiemöglichkeiten von kleinen, begrenzten Nierentumoren besser bewerten zu können.

3. Material und Methoden

3.1 Patientengut und erhobene Daten

Im Zeitraum von Januar 1999 bis November 2004 wurden an der Klinik für Urologie der Charité, Campus Mitte, 202 Patienten laparoskopisch tumornephrektomiert. Es fanden sich in 70 Fällen bis zu 4cm große Karzinome. Von Januar bis April 2007 wurden bei allen tumornephrektomierten Patienten über Einsicht in Krankenakten, OP-Dokumentationen und in die Patienten-Verwaltungssoftware der Klinik für Urologie folgende Parameter aufgenommen:

1. Name (Initialen)
2. Geschlecht
3. Alter
4. Krankenhaus-Aufenthaltsdauer
5. postoperative Liegedauer
6. Operateur, OP-Seite, OP-Zeit
7. ambulant betreuender Arzt
8. intraoperative Komplikationen
9. präoperative Bildgebung und Tumorgröße
10. präoperativ Metastasen oder Renaliszapfen vorhanden
11. intraoperativer Blutverlust und EK-Gabe
12. HB-Wert, HK-Wert, Kreatinin prä- und postoperativ
13. Adrenalektomie
14. postoperative ITS-Aufenthalt, Dauer
15. postoperative EK-Gabe
16. Tumordurchmesser
17. TNM-Klassifikation
18. Histologie
19. postoperative Komplikationen

Telefonisch oder per Fax wurde dann bei den nachsorgenden Ärzten eine Auskunft über das Befinden des Patienten und das Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen sowie die letzte bildgebende Untersuchung erfragt.

Von März 2001 bis Mai 2006 wurden an der Klinik für Urologie der Charité, Campus Mitte, 102 Patienten laparoskopisch nierenteilreseziert. Von diesen hatten 72 Patienten Tumoren bis 4cm Tumorgröße. Von allen teilresezierten Patienten wurden von Januar bis April 2007 mit den gleichen Methoden folgende Parameter erfasst:

1. Name (Initialen)
2. Geschlecht
3. Alter
4. ambulant betreuender Arzt
5. Krankenhaus-Aufenthaltsdauer
6. postoperative Liegedauer
7. Operateur, OP-Seite, OP-Zeit
8. DJ-Einlage
9. Gefäßausklemmung und WIZ
10. Hohlsystemeröffnung
11. Drainage
12. Schnellschnittdiagnose
13. Tumorlokalisation innerhalb der Niere
14. Tumordurchmesser
15. TNM-Klassifikation und Histologie
16. intra- und postoperative Komplikationen
17. HB-Wert und Kreatinin prä- und postoperativ

Es wurden dann telefonisch oder per Fax bei den behandelnden Ärzten die Follow-up-Daten erfragt.

3.2 Operationsmethoden

3.2.1 Operationstechnik der laparoskopischen Tumornephrektomie

Es wird der transperitoneale Zugang zum Retroperitoneum gewählt. Die einzelnen Operationsschritte stellen sich wie folgt dar:

- Lagerung des Patienten in überstreckter Seitenlage
- infraumbilikale Inzision, Einbringen der Veresskanüle, Herstellen des Pneumoperitoneums (15mmHg CO_2)
- Einfügen des 10mm-Optiktrokars mit 30°-Optik, Ins pektion der Peritonealhöhle

rechtsseitiges Operationsgebiet:

- Setzen eines 5mm-Trokars pararektal rechts oberhalb des Nabels
- Setzen eines 12mm-Trokars rechts epigastrisch von der Oberbauchmedianen, jeweils unter optischer Kontrolle

linksseitiges Operationsgebiet:

- Setzen eines 5mm-Trokars links von der Oberbauchmedianen
- Setzen eines 12mm-Trokars links epigastrisch, ebenfalls unter optischer Kontrolle

Das weitere Vorgehen ist für die rechte Seite beschrieben:

- laterokolische Inzision des Retroperitoneums
- Präparation des Colon ascendens von der lateralen Bauchwand
- Aufsuchen des Ureters im Bereich der Gefäßkreuzung
- Lösen und Medialisieren des Duodenums bis zur Darstellung der Vena cava inf.
- Einbringen eines 10mm-Trokars lumbal, über diesen wird mit dem Endoretraktor die Leber gehalten
- Darstellung des Nierenstieles mit Gefäßen
- Klippen der Arterie mit mindestens 2 Clips nach zentral und einem Clip nach peripher
- Durchtrennen der Vene mit dem Endo-GIA
- Mobilisation des oberen Nierenpoles, bei Oberpoltumoren auch der Nebenniere

- Klippen und Durchtrennen des Ureters oberhalb der Gefäßkreuzung, Präparation nach kranial
- Mobilisation des unteren Nierenpoles und der Fettkapsel
- nach völliger Separierung Bergung des Organs mit dem Lapsack über den auf 6 bis 8cm erweiterten lumbalen Port, dann dort Wundverschluss
- bei auffälligem Befund subtile Präparation lokoregionärer Lymphknoten, Bergung derselben
- Kontrolle des OP-Gebietes auf Bluttrockenheit und Verletzung innerer Organe, evt. Drainage, bei Bedarf Blutungsstillung mit dem Argonbeamer (Argon Plasma Coagulation, ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland)
- Entfernen der Trokare unter Sicht, Ablassen des Pneumoperitoneums, schichtweiser Wundverschluss, steriler Verband
- Einschicken des entnommenen Organs zur pathohistologischen Untersuchung

Linksseitig werden aufgrund der unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse zusätzlich die Vena ovarica bzw. testicularis sowie die Nebennierenvene geklippt. Das sonstige Vorgehen ist identisch.

3.2.2 Operationstechnik der laparoskopischen Nierenteilresektion

Hier wird nicht die gesamte Niere entfernt, sondern der lokal begrenzte Tumor aus dem gesunden Nierengewebe exzidiert. Durch die hohe Durchblutung der Niere würde es normalerweise zu starken Blutungen kommen. Das wird durch temporäres Abklemmen der Nierenarterie verhindert. Dabei darf die Ischämiezeit nicht zu sehr ausgedehnt werden, da es sonst zu funktionellen Langzeitschäden des Nierengewebes kommen kann. Danach ist eine suffiziente Blutstillung im Bereich des Resektionsgebietes erforderlich. Die Operation läuft wie folgt ab:

- Einlegen eines DJ-Katheters (6 oder 7 Charrière multistent)
- Herstellen des laparoskopischen Zugangs zum Retroperitoneum genauso wie bei der Tumornephrektomie

- nach Darstellen der Gefäße des Nierenstieles Probesetzen der Endo-Bulldog-Klemme (Aesculap-Braun, Tuttlingen, Deutschland) an die Nierenarterie, Gabe von Mannitol (125ml, 20%)
- Präparation der Niere und Darstellen der Nierenkapsel bis zur eindeutigen Identifikation des Tumors
- Setzen der Endo-Bulldog-Klemme an der Nierenarterie
- Resektion des Tumors mit Sicherheitsabstand mit „kalter Schere“ oder mit dem harmonischen Skalpell (Ultracision®, Ethicon GmbH, Norderstedt, Deutschland)
- Applikation von FloSeal® (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) ins Tumorbett, Öffnen der Endo-Bulldog-Klemme, Dokumentation der warmen Ischämiezeit (WIZ)
- bei akzidenteller Eröffnung des Nierenbecken- und Kelchsystems Verschluss desselben mit Lahodny-Nähten, bei Bedarf Blutungsstillung mit dem Argonbeamer
- visuelle Kontrolle auf Bluttrockenheit
- Bergung des Tumors mit dem Lapsack über den evt. erweiterten lumbalen Port
- pathohistologische Beurteilung des Tumorgewebes per Schnellschnittdiagnose
- nach Feststellen der R0-Resektion Kontrolle des OP-Gebietes und des Abdomens auf Bluttrockenheit und Verletzung innerer Organe
- Procedere der Endphase der Operation wie bei Tumornephrektomie

Bei kleinen, deutlich exophytischen Tumoren kann auf das Gefäßabklemmen verzichtet werden. Die Blutungsstillung erfolgt dann durch FloSeal® und die Rekonstruktion der Fettkapsel über dem Resektionsgebiet mit Lahodny- und Matratzennähten.

3.3 Statistik

Die Datenerfassung erfolgte über das Programm Microsoft Access 2003 (Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim). Alle gesammelten Daten wurden mit dem Programm GraphPad prism 4.00 (GraphPad Software,Inc. San Diego, USA) statistisch ausgewertet. Es wurden immer nichtparametrische Tests zur Auswertung der Stichproben ausgewählt [136]. Aufgrund von Dokumentationslücken oder fehlendem Datenzugang konnten teilweise nicht alle Daten aller untersuchten Patienten in die statistische Auswertung aufgenommen werden (s. Ergebnisteil).

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv mit laparoskopischer radikaler Nephrektomie (LRN)

Im Zeitraum von Januar 1999 bis November 2004 wurden an der Klinik für Urologie der Charité, Campus Mitte, 202 Patienten laparoskopisch tumornephrektomiert.

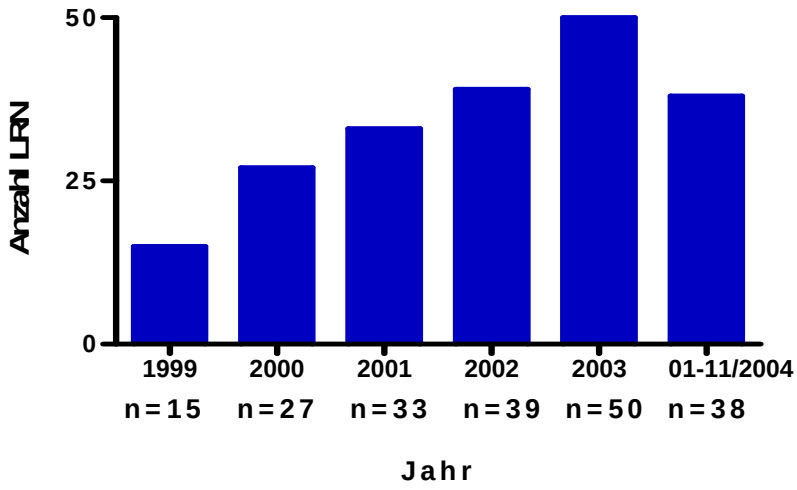


Abb. 1: Verteilung der Operationen über den Beobachtungszeitraum

4.1.1 Demografische Daten

Als Indikation für diese Therapie galt ein radiologisch bestätigter Verdacht auf eine renale maligne Neubildung, die ein endophytisches Wachstum aufwies und auch deutlich größer als 4cm sein konnte. Durch die eher zentrale Lage im Organ war die Therapieoption der organerhaltenden Tumorresektion ausgeschlossen.
Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 202 Prozeduren vorgenommen. Vier Operationen wurden als Nierenteilresektion begonnen, aufgrund schwieriger anatomischer Verhältnisse wurde dann doch das gesamte Organ entnommen (s. Kapitel 4.2). Bei fünf weiteren Patienten musste eine Konversion zur offenen

Tumornephrektomie vorgenommen werden, aufgrund des Vorhandenseins von Polarterien und dadurch bedingt starker intraoperativer Blutungen, großer Cavazapfen bzw. massiver Adhäsionen nach Abdominalabszess.

begonnene Prozeduren: 202 Patienten
regelrecht beendet: 197 Patienten (97,5%)
Konversion offen: 5 Patienten (2,5%)

Für die Datenauswertung wurden immer die Daten aller 202 Patienten genutzt, da immer eine Nierenentnahme durchgeführt wurde, 197 laparoskopisch, fünf mal offen chirurgisch. Das mediane Alter aller Patienten betrug 61,00 Jahre mit einem Minimalwert von 24 und einem Maximalwert von 81 Jahren.

Kategorie	**Anzahl n**	**Prozent**
Geschlecht		
männlich	143	70,8
weiblich	59	29,2
Summe	**202**	**100,0**
OP-Seite		
rechts	96	47,5
links	106	52,5
Summe	**202**	**100,0**

Tabelle 6: demografische Daten des Patientenkollektivs

Bei 186 Patienten wurden Nierenzellkarzinome entfernt, bei den restlichen 16 Patienten benigne Neubildungen. Präoperative Organmetastasen lagen bei 23 Patienten vor, bei 2 Patienten gab es präoperativ positive Lymphknotenbefunde. Bei den metastasierten Patienten wurden palliativ zytoreduktive Nephrektomien durchgeführt. 10 Patienten hatten beidseitig synchron auftretende Nierenzell-karzinome. Die kontralaterale Seite wurde in einer weiteren Operation möglichst organerhaltend behandelt. 12 Patienten zeigten ein Tumorwachstum bis in die

Arteria renalis hinein (Renaliszapfen). Bei 96 Patienten wurde während der OP auch die ipsilaterale Nebenniere mit entfernt.

weitere Charakteristika des Patientenkollektivs:

Kategorie	Anzahl n	Prozent
Dignität		
benigne	16	7,9
maligne	186	92,1
Summe	**202**	**100,0**
synchrones NZK	10	4,9
Renaliszapfen	12	5,9
Adrenalektomie	96	47,5

Tabelle 7: Übersicht Histologie und präoperative Einteilung

4.1.2 Darstellung von klinischen Parametern

Die Darstellung der aus Patientenakten und klinikinterner Verwaltungssoftware erhobenen Daten findet in der Tabelle 8 statt. Aufgrund fehlender Dokumentation sind die Werte für alle 202 Patienten nicht vollständig.

Parameter	Anzahl n	Median	Range
Tumorgröße [mm]	198	48,50	10 – 130
Aufenthalt stationär [d]	201	10,00	4 – 78
Aufenthalt postop. [d]	201	6,00	2 – 76
Operationszeit [min]	198	185,0	70 – 435
Kreatinin präop. [mg/dl]	198	0,87	0,42 – 12,36
Kreatinin postop. [mg/dl]	192	1,40	0,65 – 11,09

Parameter	Anzahl n	Median	Range
Differenz Kreatinin post-prä [mg/dl]	188	0,54	0,01 – 5,30
Hämoglobin präop. [g/dl]	199	14,10	7,7 – 17,70
Hämoglobin postop. [g/dl]	199	11,50	7,1 – 15,40
Differenz Hämoglobin prä-post [g/dl]	197	2,30	0,1 – 8,00

Tabelle 8: Darstellung klinischer Parameter

4.1.3 Pathohistologische Befunde

In Tabelle 9 sind die histologischen Differentialdiagnosen der 202 Nierenresektionen aufgeführt:

Kategorie		Anzahl n	Prozent
Nierenzellkarzinome		**186**	**92,1**
davon:	klarzellig	145	78,0
	papillär	23	12,4
	chromophob	7	3,8
	sarkomatoid	5	2,7
	schlecht diff.	6	3,2
Gesamt:		**186**	**100**
benigne Läsionen		**16**	**7,9**
davon:	Angiomyolipome	3	18,8
	Onkozytome	4	25,0
	Sonstiges	9	56,2
Gesamt:		**16**	**100**

Tabelle 9: histologische Befunde

Benigne sonstige Befunde konnten als Zysten, Adenome oder nephritisch verändertes Gewebe diagnostiziert werden.

TNM-Klassifikationen:

Insgesamt waren bei 23 Patienten präoperativ schon Metastasen vorhanden, zwei positive Lymphknotenbefunde lagen vor. Beim postoperativen pathohistologischen Staging des R-Status konnte 195 mal der R0-Status bestätigt werden. Viermal wurde eine R1-Resektion durchgeführt, davon zweimal mit palliativer Indikation, zweimal bei Tumoren mit Größen von 60 und 80mm mit intraoperativ starken Blutungen. Bei einem bifokalen Tumor wurde eine Rx-Resektion erreicht. Zwei R2-Resektionen traten auf, bei einem Patienten mit Cavazapfen wurde dann zur offen chirurgischen Organresektion umentschieden, bei dem anderen lag ein 120mm großer Tumor vor, der mit palliativer Indikation entfernt wurde. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 10 und 11 zusammengefasst.

Klassifikation	Anzahl n	Prozent
präoperativ M1	23	12,4
präoperativ N1	2	1,1
R0	195	96,5
Rx	1	0,5
R1	4	2,0
R2	2	1,0
Gesamt	**202**	**100**

Tabelle 10: M-, N- und R-Klassifikationen

Klassifikation	Anzahl n	Prozent
T1	121	65,1
T2	17	9,1
T3a	27	14,5
T3b	20	10,8
T4	1	0,5
Gesamt	**186**	**100**

Klassifikation	Anzahl n	Prozent
G1	22	11,8
G2	143	76,9
G3	20	10,8
G4	1	0,5
Gesamt	**186**	**100**

Tabelle 11: T- und G-Klassifikation der NZK

4.1.4 Intra- und postoperative Komplikationen

Die Beurteilung intra- und postoperativer Komplikationen erfolgte in Anlehnung an die Metaanalyse zu laparoskopischen renalen Eingriffen von Pareek et al. [99]. Wie bereits erwähnt, musste bei 5 Prozeduren intraoperativ zur offenen Organentnahme umentschieden werden. Dazu führten dreimal unübersichtliche Blutungen, z.T. aus Polarterien. Einmal konnte ein Tumorzapfen in der Vena Cava nicht entfernt werden, beim fünften Patienten lagen massive Adhäsionen nach Abszessoperation vor. Bei der Umbilikalinzision kam es zu einer Dünndarmläsion, diese konnte nur offen chirurgisch durch eine Teilresektion des Ileums therapiert werden. Weitere intraoperative schwere Komplikationen waren sechsmal stärkere Blutungen (400 – 2000ml), die durch Lahodny-Nähte beherrscht werden konnten. Bei einem 7. Patienten musste eine Testikularis-Blutung einen Tag postoperativ offen chirurgisch erneut gestillt werden (Relaparotomie). Bei insgesamt 10 Patienten musste intraoperativ Erythrozytenkonzentrat transfundiert werden. Postoperativ wurden 8 Patienten transfusionspflichtig. Fünfmal wurden bei Trokareinstichen oberflächlich Organe verletzt, dreimal entstanden Pleuraläsionen, einmal eine Darmserosaverletzung und einmal eine Pankreasverletzung mit postoperativer Fistelbildung und anschließender Drainage. Zweimal mussten aufgrund nicht beherrschbarer Milzblutungen Splenektomien durchgeführt werden, einmal als Relaparotomie.

Postoperativ traten viermal Infektionen auf, einmal mit Serombildung. Diese konnten jeweils durch eine Antibiotikatherapie beherrscht werden, das Serom wurde CT-

gestützt drainiert. Bei einem Patienten wurden spontan erhöhte Fibrinolyse-Werte festgestellt, die dann wieder in den Normbereich fielen. Bei vier Patienten fielen postoperativ kurzzeitige, reversible Herzrhythmus-Störungen auf, wie Extrasystolen, Sinusbradykardien bzw. Vorhofflimmern. Ein Patient erlitt einen Angina-pectoris-Anfall, eine weiterer einen Apoplex. Bei einer Patientin trat ein Pneumothorax auf, der mit einer Bülau-Drainage versorgt wurde. Postoperative leichte Störungen beinhalteten zweimal eine Apnoe, zweimal hypertensive Krisen, einmal einen Subileus, einmal Harnverhalt und eine ipsilaterale Epididymitis. Die Beschwerden konnten jeweils medikamentös behandelt werden.

Kategorie	Anzahl n	Prozent
Konversion offen	5	2,5
intraop. schwer	**9**	**4,5**
davon Blutung	7	3,5
Splenektomie	2	1,0
intraop. leicht	**5**	**2,5**
komplikativer Trokareinstich	5	2,5

Tabelle 12: intraoperative Komplikationen

Kategorie	Anzahl n	Prozent
postop. schwer	**14**	**6,9**
Nachblutung mit Relap.	2	1,0
Infektion	4	2,0
Herzrhythmusstörungen	4	2,0
erhöhte Fibrinolyse	1	0,5
Pneumothorax	1	0,5
Apoplex	1	0,5
Angina pectoris	1	0,5

Tabelle 13: postoperativ schwere Komplikationen

Kategorie	Anzahl n	Prozent
postop. leicht	**7**	**3.5**
Hypertension	2	1,0
Harnverhalt	1	0,5
Apnoe	2	1,0
Subileus	1	0,5
Epididymitis	1	0,5

Tabelle 14: postoperativ leichte Komplikationen

4.1.5 Onkologische Follow-up Daten

Im Rahmen dieser retrospektiven Erhebung wurde ein medianes Follow-up-Intervall von 42 Monaten mit einer Schwankungsbreite von 1 bis 93 Monaten erreicht. Von 10 Patienten konnten wegen Nichterreichbarkeit keine Daten erhoben werden. Die 16 Patienten mit benignen Läsionen haben alle einen unauffälligen postoperativen Verlauf. Von 186 Patienten mit NZK leben 131 beschwerdefrei ohne Verdacht auf Rezidiv oder Metastasen (68,3%). 22 Patienten sind an Metastasierungen des NZK gestorben, 14 Patienten an anderen Krankheiten. Bei einem Patienten (pT3a G2 R0 M0) wurden 27 Monate postoperativ ein Lokalrezidiv und multiple Metastasen diagnostiziert. Der Patient verstarb 29 Monate postoperativ. 9 Patienten leben mit Metastasierung, davon traten sechsmal die Metastasen präoperativ auf, dreimal postoperativ. Zum Teil werden systemische Tumortherapien durchgeführt. Drei Patienten sind dialysepflichtig, wegen diabetischer Nephropathie, terminaler Niereninsuffizienz und beidseitiger Nephrektomie wegen synchronem NZK.

Kategorie	Anzahl n	Prozent
nicht erreicht	10	5,0
gesund (benigne)	16	8,3
gesund (maligne)	131	68,2
verstorben (urologisch)	22	11,5
verstorben (sonstige)	14	7,3
Überleben metastasiert (prä- und postop.)	9	4,7
Gesamt	**202**	**100**
postop. neu metastasiert	11	5,7
Lokalrezidiv	1	0,5

Tabelle 15: Follow-up Daten zum Ende des Beobachtungszeitraumes (30.04.2007)

Für die Berechnung der Prozentualwerte wurden die nicht erreichten Patienten als lost to follow-up definiert. Diese wurden nicht mit in die Berechnung aufgenommen (192 erreichte Patienten entsprechen 100%).

Insgesamt leben 76,5% des Patientenkollektivs beschwerdefrei, inkl. der metastasierten, lebenden Patienten überleben 81,2% bis zum Endpunkt der Beobachtung. Von den 23 bereits präoperativ metastasierten Patienten starben im Verlauf 14 Patienten an Metastasen, 3 an anderen Ursachen. Von den 11 Patienten mit postoperativ aufgetretenen Metastasen starben 8 an ihren Metastasen. Bei den insgesamt 9 lebenden, metastasierten Patienten wurde z.T. chirurgisch, z.T. immuntherapeutisch vorgegangen.

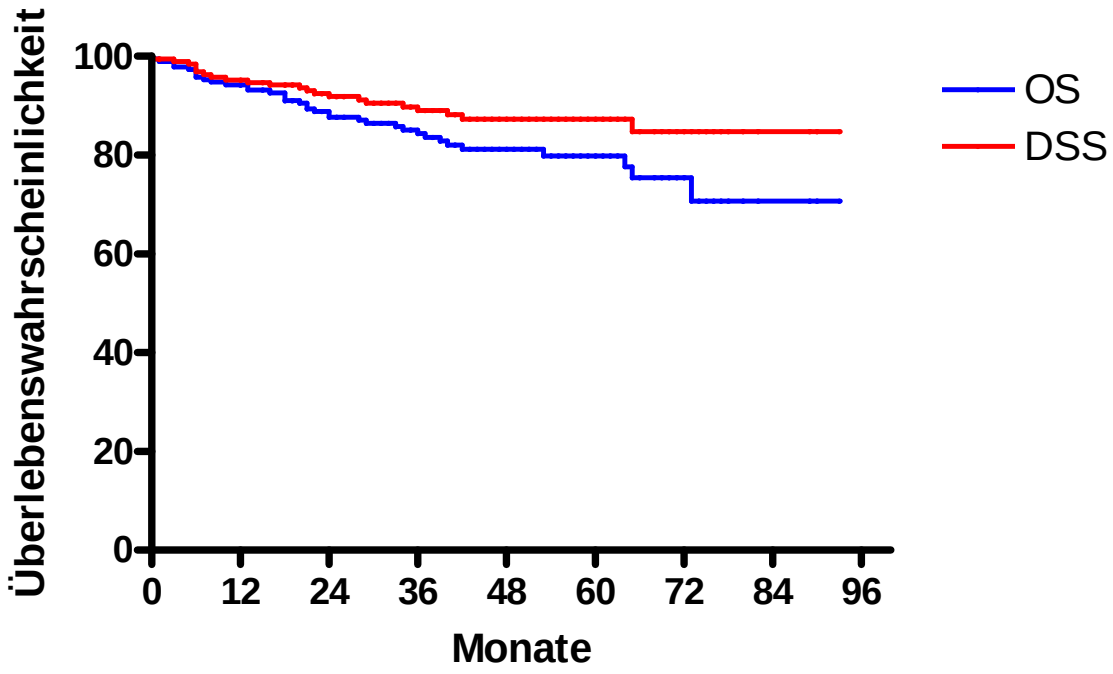


Abb. 2: Überlebenskurven des Patientenkollektives mit LRN
(Angaben ohne „patients at risk“)

In Abbildung 2 sind das krankheitsspezifische Überleben (disease specific survival, DSS) inkl. der benignen Neubildungen und das Gesamt-Überleben (OS) der Patientengruppe mit LRN als Kaplan-Meier-Analyse dargestellt. Die 10 Patienten, bei denen kein Follow-up erhoben werden konnte, sind hier nicht mit enthalten.

4.2 Patientenkollektiv mit laparoskopischer Nierenteilresektion (LPN)

Im Zeitraum von März 2001 bis Mai 2006 wurden an der Klinik für Urologie der Charité, Campus Mitte, 102 Patienten von drei Operateuren laparoskopisch nierenteilreseziert.

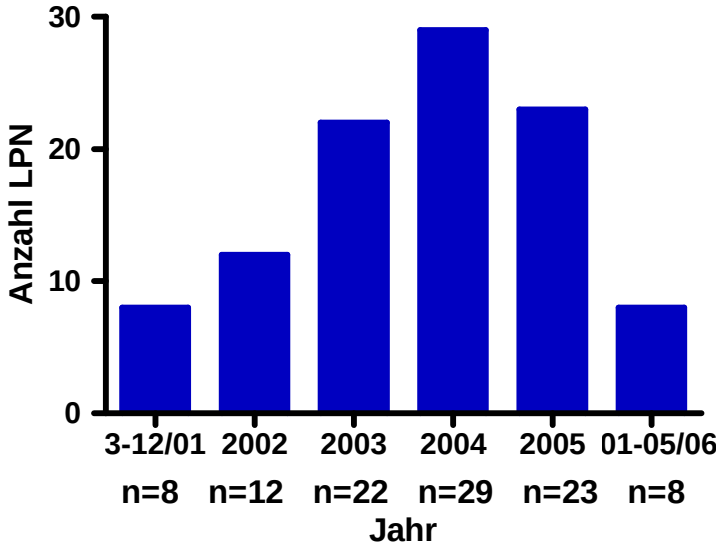


Abb. 3: Verteilung der Operationen über den Beobachtungszeitraum

Als Indikation für diese OP-Technik galt routinemäßig das Vorkommen von exophytischen Nierentumoren mit einem Durchmesser bis zu 4cm. Diese Größenbeschränkung wurde zum Teil aufgrund der gut zugänglichen Tumorlokalisation oder wegen imperativer Vorgehensweise auf bis zu 8cm nach oben verschoben und auf meso- und endophytisch wachsende Tumoren ausgedehnt.

4.2.1 Demografische Daten

102 Patienten sollten insgesamt im Beobachtungszeitraum laparoskopisch teilreseziert werden. Bei allen Patienten wurde intraoperativ eine histologische Schnellschnittdiagnostik zur Bestätigung der R0-Resektion durchgeführt. Bei 4 Patienten musste nach R1-Resektion (Schnellschnittdiagnose) und aufgrund schwieriger anatomischer Verhältnisse intraoperativ die Entscheidung zur Konversion zur laparoskopischen Tumornephrektomie gefällt werden. Bei einem Patienten wurde eine komplizierte Zystextirpation mit Organerhalt erst

laparoskopisch begonnen und dann offen chirurgisch beendet. Ein Patient zeigte präoperativ den radiologischen Verdacht auf eine maligne zystische Neubildung. Intraoperativ konnte dies nicht bestätigt werden. Auch eine spätere offen chirurgische Gewebeentnahme ergab keinen pathologischen Befund.

Anzahl der geplanten lap. Teilresektionen : 102 Patienten
davon regelrecht durchgeführt : 96 Patienten (94,1%)
Konversion zu offener Teilresektion : 1 Patient (0,98%)
kein Hinweis auf Malignität nach lpn : 1 Patient (0,98%)
Konversion zu lap. Tumornephrektomie : 4 Patienten (3,9%)

Die folgenden Charakteristika wurden für das gesamte Patientenkollektiv bestimmt. Das mediane Alter der Patienten betrug 62,5 Jahre mit einem Minimalwert von 26 und einem Maximalwert von 79 Jahren.

weitere Charakteristika des Patientenkollektivs:

Kategorie	**Anzahl n**	**Prozent**
Geschlecht		
männlich	75	73,5
weiblich	27	26,5
Summe	**102**	**100**
OP-Seite		
rechts	45	44,1
links	57	55,9
Summe	**102**	**100**
Tumorlokalisation		
oberes Nierendrittel	29	28,4
mittleres Nierendrittel	26	25,5
unteres Nierendrittel	47	46,1
Summe	**102**	**100**

Tabelle 16: Daten des Gesamtkollektivs

Alle folgenden Parameter wurden für die 98 Patienten bestimmt, die tatsächlich einer Nierenteilresektion unterzogen wurden, davon 97 laparoskopische Operationen und eine laparoskopisch begonnene und offen chirurgisch beendete Operation. Die Auswertung der Daten der tumornephrektomierten Patienten erfolgt in Kapitel 4.1.

Bei den 98 Patienten wurden in 78 Fällen Nierenzellkarzinome entfernt. 20 Befunde waren benigne. 22 Operationen wurden imperativ durchgeführt, d.h. aufgrund von kontralateraler Nierenschädigung oder nur einer vorhandenen Restniere sollte möglichst organerhaltend operiert werden, um die Dialysepflichtigkeit zu verhindern. Bei 17 imperativ operierten Patienten wurden beidseitige NZK diagnostiziert, davon trat bei 9 Patienten das NZK synchron auf, bei 8 Patienten trat metachron ein Rezidiv an der Restniere auf. 2 Patienten wurden wegen kompensierter Niereninsuffizienz organerhaltend operiert, 1 Patient hatte kontralateral eine Schrumpfniere, ein weiterer hatte eine Restniere, da die andere wegen Nierentuberkulose entfernt wurde. Bei einem Patienten wurde eine benigne multilokuläre Zyste entfernt, die kontralaterale Niere war karzinomatös und wurde retroperitoneal offen chirurgisch entfernt. Zur genauen Auswertung des histologischen Outcomes siehe Tabelle 25.

Kategorie	Anzahl n	Prozent
Dignität		
benigne	20	20,4
maligne	78	79,6
Summe	**98**	**100**
imperative OP's	22	22,4
davon synchrones NZK	9	9,2
davon metachrones NZK	8	8,2
davon benigner Befund	1	1,0
davon sonstige	4	4,1

Tabelle 17: Übersicht Histologie und OP-Indikation

4.2.2 Daten zur technischen Durchführung der laparoskopischen OP

Bei 56 Patienten wurde präoperativ ein DJ-Katheter in das harnableitende System gelegt. Bei 81 Patienten wurde intraoperativ die Nierenarterie abgeklemmt, um eine Resektion im blutarmen OP-Gebiet durchführen zu können. 33 Prozeduren liefen mit Eröffnung des renalen Hohlsystems ab. Diese wurden mit Lahodny-Nähten wieder dicht verschlossen. Bei 50 Patienten wurden abschließend Drainagen gelegt.

Kategorie	Anzahl n	Prozent
präoperativ DJ	56	57,1
WIZ (Ausklemmen der Nierenarterie)	81	82,7
Hohlsystemeröffnung	33	33,7
Drainage	50	51,1

Tabelle 18: Technische Durchführung

4.2.3 Darstellung von klinischen Parametern

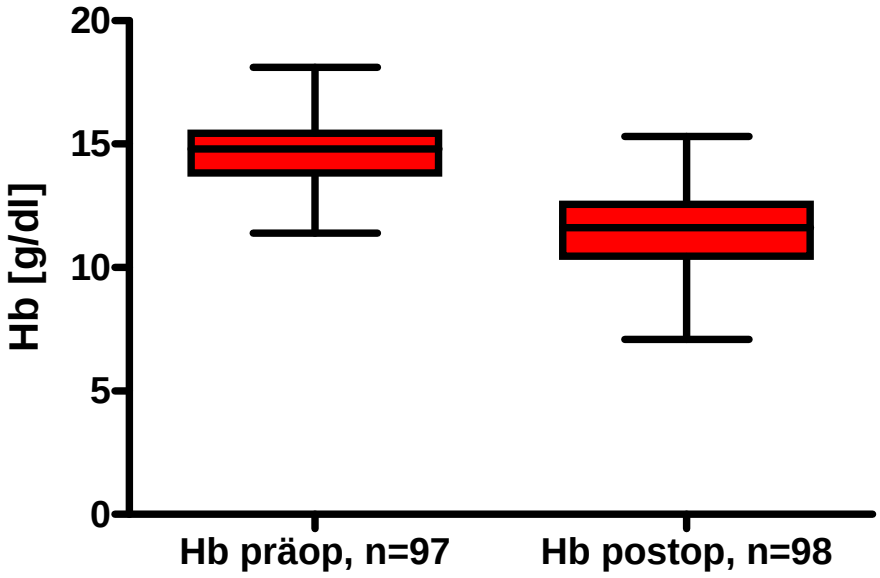
Die Darstellung der aus Patientenakten und klinikinterner Verwaltungssoftware erhobenen Daten findet zur besseren Übersicht in der Tabelle 19 statt. Auch hier konnten die Daten aller 102 Patienten nicht komplett ausgewertet werden.

Parameter	Anzahl n	Median	Range
Tumorgröße [mm]	96	21,50	5 - 85
Aufenthalt stationär [d]	98	9,00	3 – 48
Aufenthalt postop. [d]	98	6,00	1 - 45
Operationszeit [min]	98	195	60 - 355

Parameter	Anzahl n	Median	Range
Kreatinin präop. [mg/dl]	95	0,90	0,58 – 2,14
Kreatinin postop. [mg/dl]	97	1,05	0,63 – 6,21
Differenz Kreatinin post/prä [mg/dl]	94	0,16	0,01 – 4,97
Hämoglobin präop. [g/dl]	97	14,8	11,4 – 18,1
Hämoglobin postop. [g/dl]	98	11,6	7,1 – 15,3
Differenz Hämoglobin prä/post [g/dl]	97	2,9	0,08 – 8,9

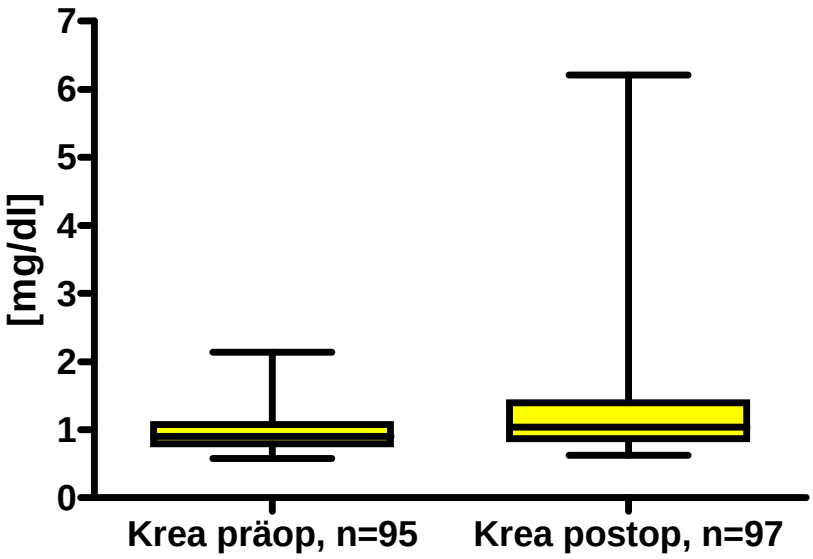
Tabelle 19: Darstellung klinischer Parameter

Abb. 4: Grafische Darstellung der Hb-Werte prä- und postoperativ:



Die Hb-Medianwerte unterscheiden sich signifikant voneinander (Wahrscheinlichkeit $p \leq 0{,}0001$ im Mann-Whitney-Test, damit ist $p < \alpha$, $\alpha = 0{,}05$).

Abb. 5: Grafische Darstellung der Kreatininwerte prä- und postoperativ



Auch die medianen prä- und postoperativen Kreatininwerte sind signifikant unterschiedlich (p=0,0004 im Mann-Whitney-Test und damit p<α, α=0,05). Der postoperative Extremwert von 6,1 mg/dl wurde kurzzeitig bei einem Patienten mit einer teilresezierten Restniere erreicht.

4.2.3.1 Vergleich klinischer Parameter bei Operationen mit und ohne warme Ischämie

Bei 81 Patienten wurde intraoperativ temporär die Nierenarterie abgeklemmt, um eine Tumorresektion im blutarmen Operationsgebiet durchführen zu können. Dieses Procedere verändert einige Parameter, z.B. die Operationsdauer. Es werden zwei Patientengruppen definiert:

Gruppe mWIZ: Kollektiv von 81 Patienten mit Gefäßabklemmen
Gruppe oWIZ: Kollektiv von 17 Patienten ohne Gefäßabklemmen

Die mediane warme Ischämiezeit für die Gruppe mWIZ (n=78, dreimal wurde die WIZ nicht dokumentiert oder war nicht auffindbar) beträgt:

WIZ [min] : 24,00min mit einem Minimalwert von 6min und einem Maximalwert von 75min

Die beiden Patientengruppen werden bezüglich einiger Parameter in den folgenden Tabellen und Grafiken miteinander verglichen.

OP-Zeit [min]:

Gruppe	Anzahl n	Median	range
mWIZ	78	195,00	110 - 355
oWIZ	17	185,00	60 - 320

Tabelle 20: Operationszeiten mit und ohne WIZ

Die Daten wurden mit dem Mann-Whitney-Test ausgewertet. Die medianen OP-Zeiten der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, da p=0,5722 und somit p>α, α=0,05.

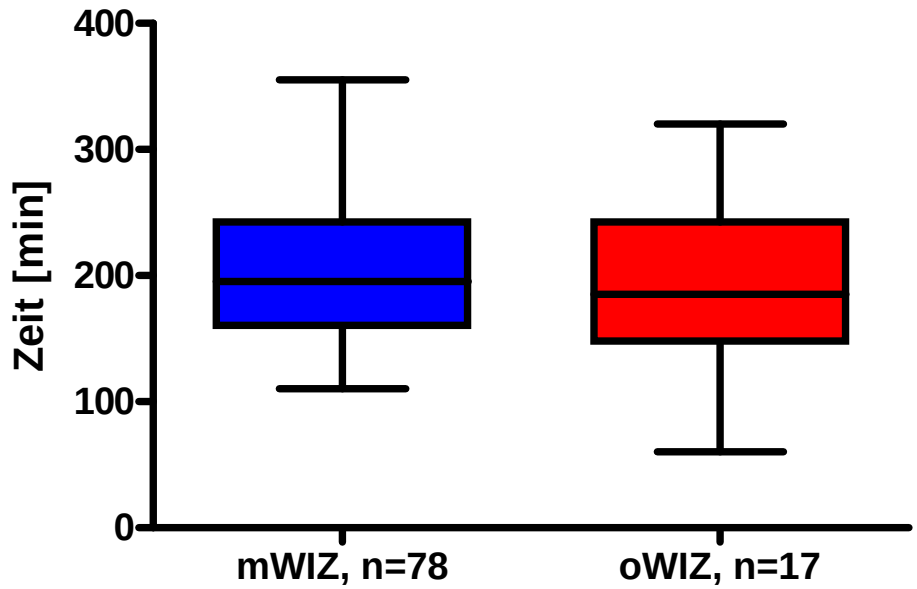


Abb. 6: Darstellung der OP-Zeiten mit und ohne WIZ

Die postoperativen Kreatininwerte der beiden Gruppen wurden wie folgt ausgewertet.

Kreatinin postoperativ [mg/dl]

Gruppe	Anzahl n	Median	range
mWIZ	77	1,13	0,63 – 6,21
oWIZ	17	0,90	0,71 – 1,70

Tabelle 21: Kreatinin postoperativ mit und ohne WIZ

Differenz Kreatinin post/prä [mg/dl]

Gruppe	Anzahl n	Median	range
mWIZ	74	0,18	0,01 – 4,97
oWIZ	17	0,11	0,01 – 0,68

Tabelle 22: Differenz der prä- und postoperativen Kreatininwerte

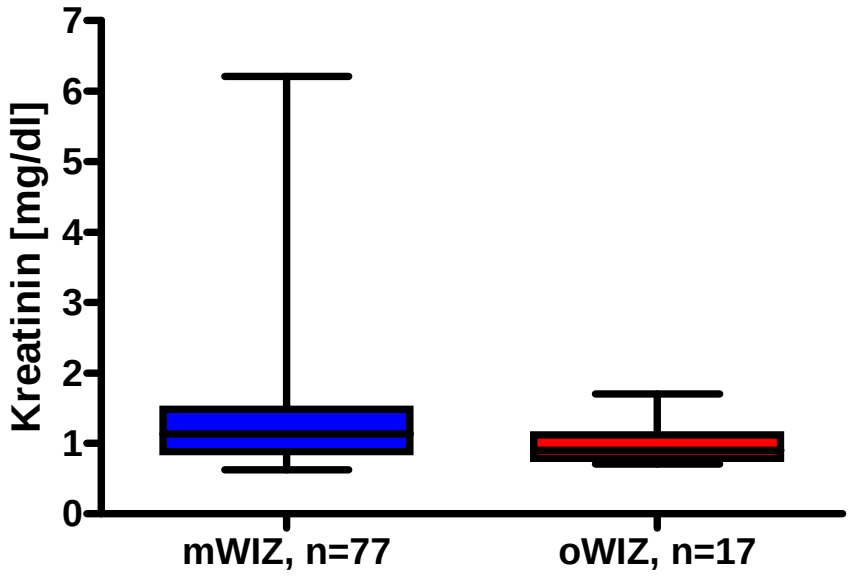


Abb. 7: Die postoperativen Kreatininwerte der beiden Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-Test untersucht. Die Medianwerte sind signifikant unterschiedlich, da p=0,0214 und somit p<α, α=0,05.

Die postoperativen Hämoglobinwerte der beiden Gruppen stellen sich wie folgt dar.

Hämoglobin postoperativ [g/dl]

Gruppe	Anzahl n	Median	range
mWIZ	78	11,65	7,1 – 15,0
oWIZ	17	11,20	8,0 – 15,3

Tabelle 23: Hämoglobin postoperativ mit und ohne WIZ

Differenz Hämoglobin prä/post [g/dl]

Gruppe	Anzahl n	Median	range
mWIZ	77	2,9	0,08 – 8,96
oWIZ	17	2,4	0,09 – 7,0

Tabelle 24: Differenz der prä- und postoperativen Hämoglobinwerte

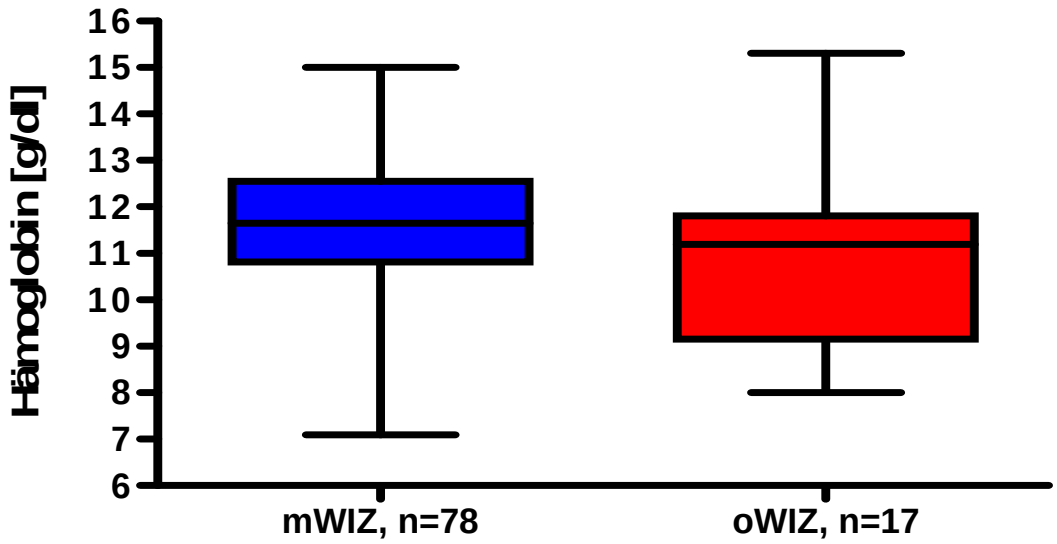


Abb. 8: Darstellung der postoperativen Hämoglobinwerte

Die Werte wurden mit dem Mann-Whitney-Test ausgewertet. Die Medianwerte unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, da p=0,1524, $p>\alpha$, $\alpha=0,05$

4.2.4. Pathohistologische Befunde

Bei 20 Patienten wurden benigne Läsionen entfernt, bei 82 Patienten Nierenzellkarzinome, wobei bei 4 Tumorpatienten des Ausgangskollektivs zur Tumornephrektomie umentschieden wurde. Intraoperativ wurde immer eine Schnellschnittdiagnostik der entnommenen Gewebeprobe durchgeführt. Bei den 20 benignen Läsionen wurde bei 19 Patienten sofort ein R0-Status erreicht, bei einem Patienten mit Onkozytom war ein Nachschnitt zur kompletten Entfernung der Neubildung notwendig. Bei den 82 Tumorpatienten ergab sich bei 69 Patienten sofort eine R0-Resektion. Bei 10 Patienten wurde ein R1-Status festgestellt, was zur erneuten Resektion des Tumorgrundes führte. Danach ergab sich für weitere 6 Patienten ein R0-Status. Bei 2 Patienten wurde zur Tumornephrektomie umentschieden. Bei 2 Patienten konnte pathohistologisch ein Rx-Status erreicht werden, der klinisch als R0 beurteilt wurde. Bei einem Patienten hat das Institut für Pathologie den intraoperativen R0-Befund post operationem doch als R1-Befund eingestuft. Bei 2 Patienten fiel die Entscheidung zur Tumornephrektomie ohne vorherige Schnellschnittdiagnostik allein nach Inspektion des OP-Gebietes, da sich schon makroskopisch eine R2-Situation darstellte.

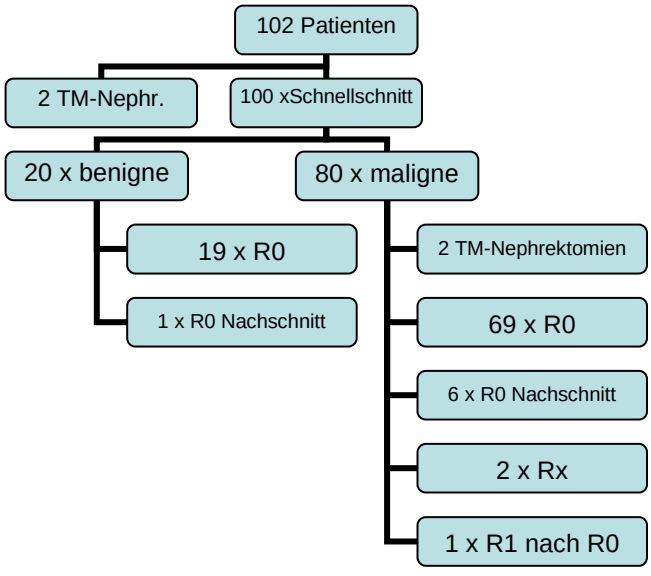


Abb. 9: Übersicht über die histologischen Befunde nach Resektion

Insgesamt ergeben sich also bei 98 Nierenteilresektionen zwei Rx-Resektionen und eine R1-Resektion (3,1%). Die histologisch nicht beurteilbaren Schnittränder wurden klinisch als R0-Resektionen eingeschätzt. Bei 88 Prozeduren wurde sofort ein negativer Schnittrand erreicht (89,8%), nach Nachresektion konnten für 95 Patienten (96,9%) tumorfreie Schnittränder befundet werden.

In Tabelle 25 sind die histologischen Differentialdiagnosen der 98 Teilresektionen aufgeführt:

Kategorie		Anzahl n	Prozent
Nierenzellkarzinome		**78**	**79,6**
davon:	klarzellig	50	64,2
	papillär	23	29,4
	chromophob	5	6,4
Gesamt:		**78**	**100**
benigne Läsionen		**20**	**20,4**
davon:	Angiomyolipome	11	53,9
	Onkozytome	2	9,8
	Sonstiges	7	34,3
Gesamt:		**20**	**100**

Unter benignen sonstigen Läsionen sind Adenome, gutartige Zysten und nephritisches Gewebe zusammengefasst. Diese wurden aufgrund des radiologischen Malignitätsverdachtes entfernt.

Bei 2 papillären Befunden konnte nur eine geringe Malignität festgestellt werden. Daher ist keine Einteilung in die TNM-Klassifikation erfolgt. Die folgende Tabelle gibt daher die Aufteilung von 76 Befunden in die T- und G-Stadien der TNM-Klassifikation wieder.

Klassifikation	Anzahl	Prozent
T1	73	96,1
T2	1	1,3
T3a	2	2,6
Gesamt	**76**	**100**
G1	18	23,7
G2	57	75,0
G3	1	1,3
Gesamt	**76**	**100**

Tabelle 26: T- und G-Klassifikation der NZK

4.2.5 Intra- und postoperative Komplikationen

Die aufgetretenen Komplikationen lassen sich in intra- und postoperative sowie schwerwiegende und leichte Komplikationen einteilen (siehe Kapitel 1.5.3.).
Als intraoperative schwerwiegende Zwischenfälle traten zweimal stärkere Blutungen (500ml und 800ml) und einmal ein Herzstillstand auf. Durch eine Kardioversion konnte der Patient reanimiert werden. Postoperativ wurden fünfmal Urinome diagnostiziert und mit Kathetern im harnableitenden System therapiert. Zweimal traten starke Nachblutungen auf, die durch Relaparotomie beherrscht werden konnten. Sechs z.T. langwierige Infektionen wurden beobachtet, vom kleinen retroperitonealen Abszess bis zur 4-Quadrantenperitonitis mit ITS-Aufenthalt, chirurgischer Wundrevision und Langzeitantibiose. Alle Patienten konnten geheilt entlassen werden. Ein Patient entwickelte eine Lungenembolie, diese konnte medikamentös therapiert werden.

Kategorie	Anzahl	Prozent
intraop. schwer	**3**	**3,1**
davon Blutung	2	2,1
Herzstillstand	1	1,0

postop. schwer	**14**	**14,3**
davon Urinom	5	5,1
Nachblutung	2	2,1
Infektion	6	6,1
Lungenembolie	1	1,0

Tabelle 27: Schwerwiegende Komplikationen

Leichte Komplikationen traten nur postoperativ auf. In 12 Fällen wurde wegen subfebrilen Temperaturen ein Antibiotikum zur Infektionsprophylaxe verordnet. Dreimal bekamen Patienten wegen Harnverhalt ein Diuretikum. Bei zwei Patienten trat eine temporäre Apnoe auf. Ein Patient mit Subileus wurde konservativ behandelt.

Kategorie	**Anzahl**	**Prozent**
postop. leicht	**18**	**18,4**
davon subfebrile Temp.	12	12,2
Harnverhalt	3	3,1
Apnoe	2	2,1
Subileus	1	1,0

Tabelle 28: Leichte Komplikationen

4.2.6 Onkologische Follow-up Daten

Eine Patientin mit benignem Befund stellte sich postoperativ nicht mehr für Nachsorgeuntersuchungen zur Verfügung. Der mediane Beobachtungszeitraum für die verbleibenden 97 Patienten beträgt 23,00 Monate. Die Minimal- und Maximal-werte betragen 4 bis 62 Monate. Es ergibt sich folgendes Bild. Ein Patient verstarb an einem Apoplex. Bei 73 Patienten mit entferntem Nierenzellkarzinom konnten keine Symptome für Metastasen oder Rezidive festgestellt werden.

Bei vier Patienten traten Metastasen auf. Zum Verlauf der Metastasierungen: Bei einem Patienten wurde ein Monat nach Entfernung der rechten Niere (pT1 G2 R0) die linke Nebenniere entfernt, 10 Monate später folgte die Entfernung der rechten

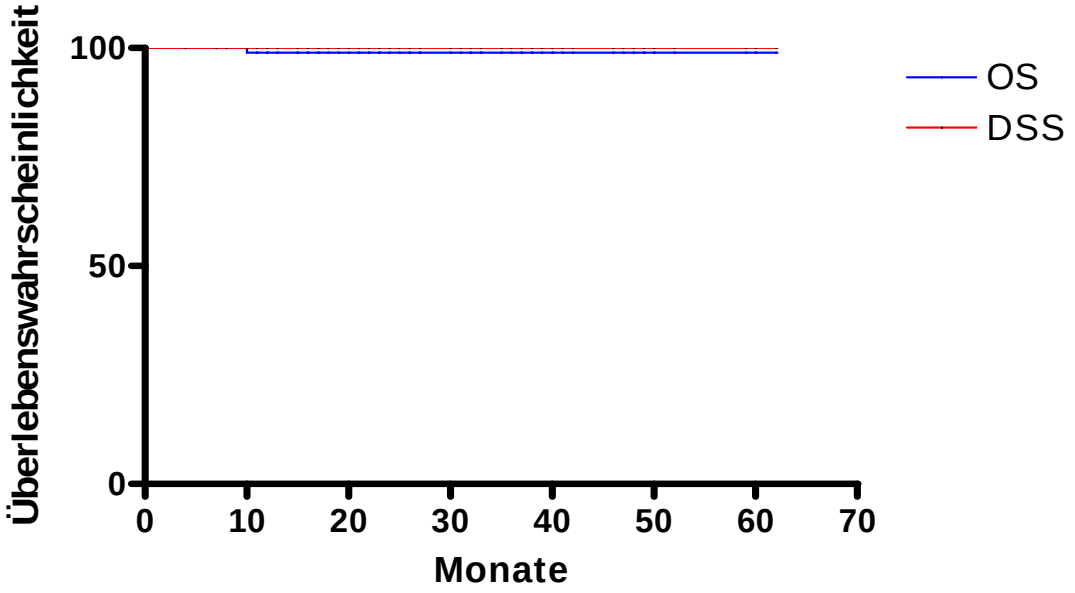
Nebenniere, jeweils Metastasen des NZK, radiologisch besteht jetzt der Verdacht auf pulmonale Metastasierung.

Die drei weiteren metastasierten Patienten hatten jeweils nur noch eine Restniere nach metachronem Nierenzellkarzinom und Tumornephrektomie der kontralateralen Niere vor drei bzw. 10 und 11 Jahren. Jetzt trat an der Restniere ein Rezidiv auf und wurde laparoskopisch entfernt. Bei einem Patienten (pT1a G2 R0) besteht nun drei Jahre nach der Laparoskopie ein Verdacht auf pulmonale Metastasen. Bei einem weiteren Patienten (pT1a GX R0) traten im postoperativen Verlauf Pankreas-, Nebennieren- und Lungenmetastasen auf. Nach Immuntherapie ist das Metastasenwachstum zurzeit nicht progredient. Beim dritten Patienten wurde während der Laparoskopie wegen einer ipsilateralen Nebennierenmetastase gleichzeitig eine Adrenalektomie durchgeführt (pT1a G1 R0 M1). Der Patient entwickelte dann Pankreas-, Knochen- und Lungenmetastasen und wurde ebenfalls immuntherapeutisch behandelt. Portmetastasen traten generell nicht auf.

Alle Patienten mit benignen Neubildungen leben beschwerdefrei, so dass man insgesamt von 92 Patienten mit unauffälligem Befund (93,9%) sprechen kann.

Kategorie	Anzahl n	Prozent
nicht erreicht	1	1,0
gesund (benigne)	19	19,4
gesund (maligne)	73	74,5
metastasiert	4	4,1
verstorben (urologisch)	0	0,0
verstorben (sonstige)	1	1,0

Tabelle 29: Follow-up Daten zum Ende des Beobachtungszeitraumes (30.04.2007)



In Abb. 10 sind das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsspezifische Überleben (DSS) für das Patientenkollektiv mit LPN dargestellt (Angaben ohne „patients at risk“).

4.3 Vergleich von perioperativen und Follow-up Daten bei Patienten mit kleinen NZK (TM<4cm)

Aus den beiden Patientenkollektiven (LPN, LRN) wurden alle Patienten herausgesucht, bei denen NZK mit einer Größe von 4cm Durchmesser und kleiner entfernt wurden. Es ergaben sich 72 Patienten mit laparoskopischer Teilresektion (72 LPN) und 70 Patienten mit laparoskopischer Nephrektomie (70 LRN). Es wurden die Patientenkollektive beschrieben und perioperative Daten, Komplikationsraten und Follow-up-Daten einander gegenüber gestellt. Da eine genaue Analyse, z.B. der aufgetretenen Komplikationen, schon in den vorangegangenen Kapiteln 4.1 und 4.2 erfolgte, sind hier nur die absoluten Zahlenwerte verwendet worden.

4.3.1 Demografische Daten

Kategorie	70 LRN	72 LPN	142 Gesamt
Alter [a]	62,00 (35-81)	62,50 (26-79)	62,00 (26-81)
männl./weibl.	46/24	60/12	106/36
rechts/links	37/33	33/39	70/72
TM-Größe [mm]	32,00 (15-40)	20,00 (5-40)	27,00 (5-40)

Tabelle 30: demografische Daten der Patientenkollektive

Alter und Tumorgrößen sind als Medianwerten mit Minimal- und Maximalwerten angegeben, die Geschlechts- und Seitenverhältnisse als absolute Zahlen.

4.3.2 Pathohistologische Daten

Klassifikation	70 LRN	72 LPN	142 Gesamt
T1 **T2** **T3**	63 0 7	69 0 1	132 0 8
G1 **G2** **G3**	10 58 2	18 50 1	28 108 3
R0 **Rx** **R1**	70 0 0	69 2 1	139 2 1
M1 präop.	1	0	1

Tabelle 31: Pathohistologische Daten der Patientenkollektive

Zwei Tumoren konnten aufgrund niedriger Malignität nicht in die T-Klassifikationen eingestuft werden, drei aus demselben Grund nicht in die G-Klassifikation.

Kategorie	70 LRN	72 LPN	142 Gesamt
klarzellig	53	47	100
papillär	9	20	29
chromophob	5	4	9
mäßig diff.	3	1	4

Tab. 32: differentialdiagnostische Ergebnisse

4.3.3. Vergleich perioperativer Daten

4.3.3.1 Operationszeiten

Operationszeit	72 LPN	70 LRN
Median [min]	200,00	177,50
Range	110 - 320	90 - 365

Tabelle 33: Vergleich der OP-Zeiten

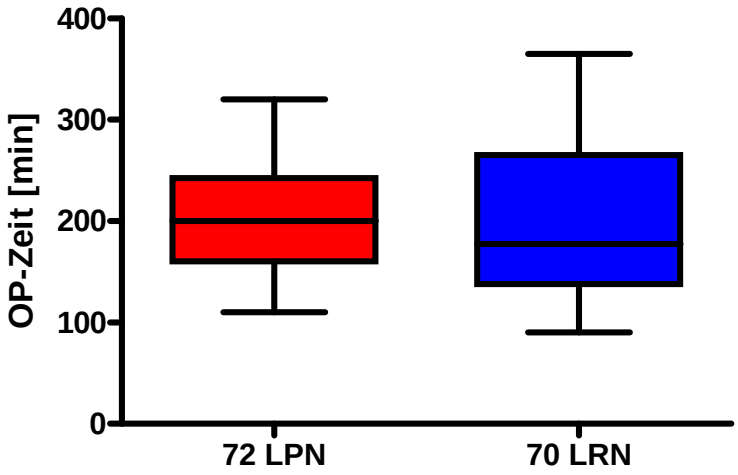


Abb. 11: Vergleich der Operationszeiten

Die Daten wurden mit dem Mann-Whitney-Test ausgewertet. Es besteht kein signifikanter Unterschied (p=0,35, p>α, α=0,05).

4.3.3.2 Stationäre Aufenthaltsdauer

Stat. Aufenthalt	72 LPN	70 LRN
Median [d]	9,00	10,00
Range	3 - 48	4 - 50

Tabelle 34: Vergleich der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer

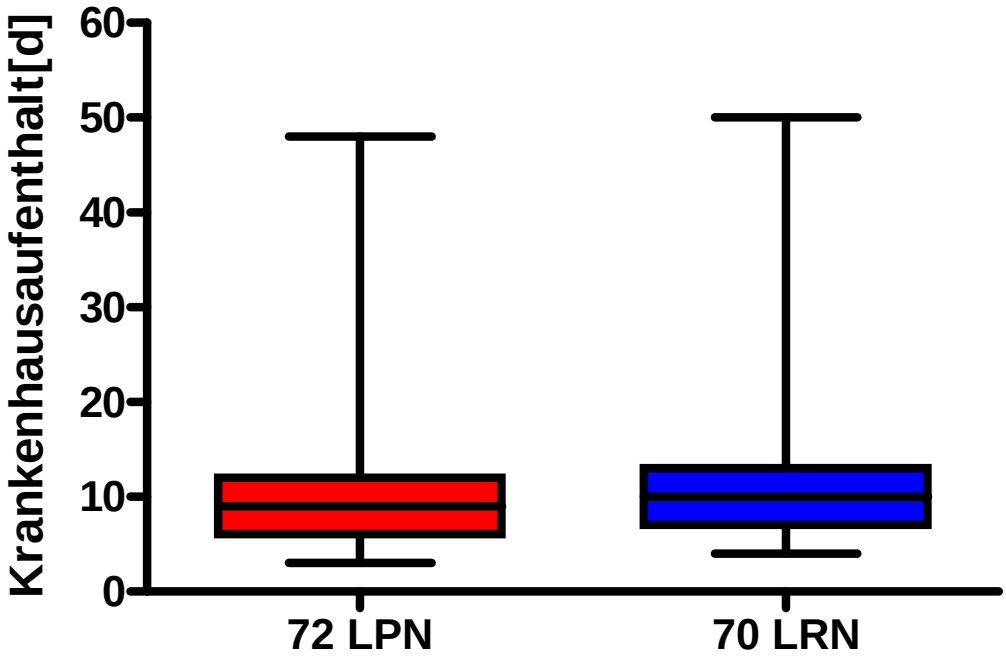


Abb. 12: Vergleich der stat. Aufenthaltsdauer

Die Daten wurden ebenfalls mit dem Mann-Whitney-Test ausgewertet, es besteht kein signifikanter Unterschied (p= 0,062, p>α, α=0,05).

4.3.3.3 postoperative Aufenthaltsdauer

postop. Aufenthalt	72 LPN	70 LRN
Median [d]	6,00	6,00
Range	1 - 45	2 - 44

Tabelle 35: Vergleich der postop. Aufenthaltsdauer

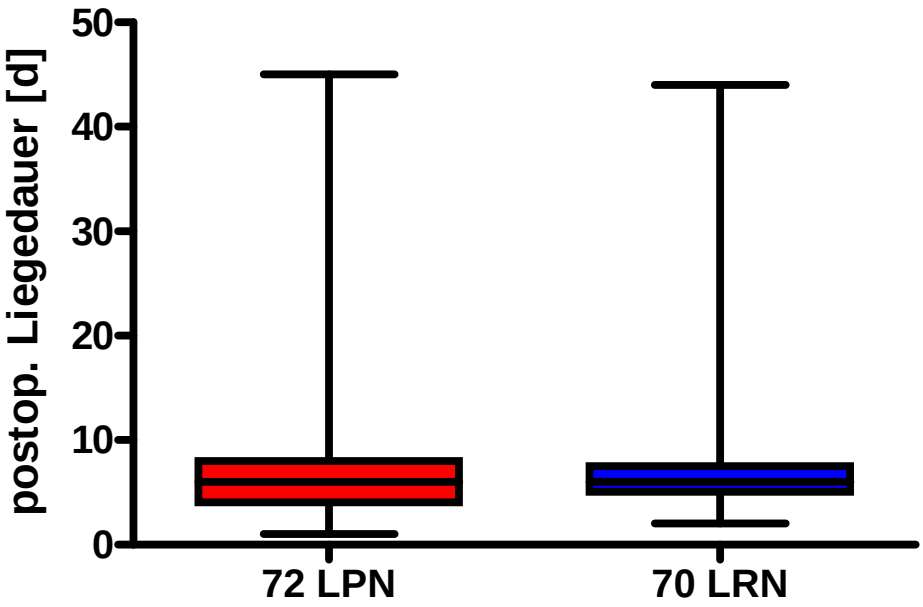


Abb. 13: Vergleich der postop. Aufenthaltsdauer

Die Daten wurden mit dem Mann-Whitney-Test ausgewertet und sind nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,647$, $p>\alpha$, $\alpha=0,05$).

4.3.3.4 Kreatinin postoperativ

Kreatinin postop.	71 LPN	68 LRN
Median [mg/dl]	1,13	1,35
Range	0,63 – 6,21	0,7 – 11,09

Tabelle 36: Vergleich der postop. Kreatininwerte

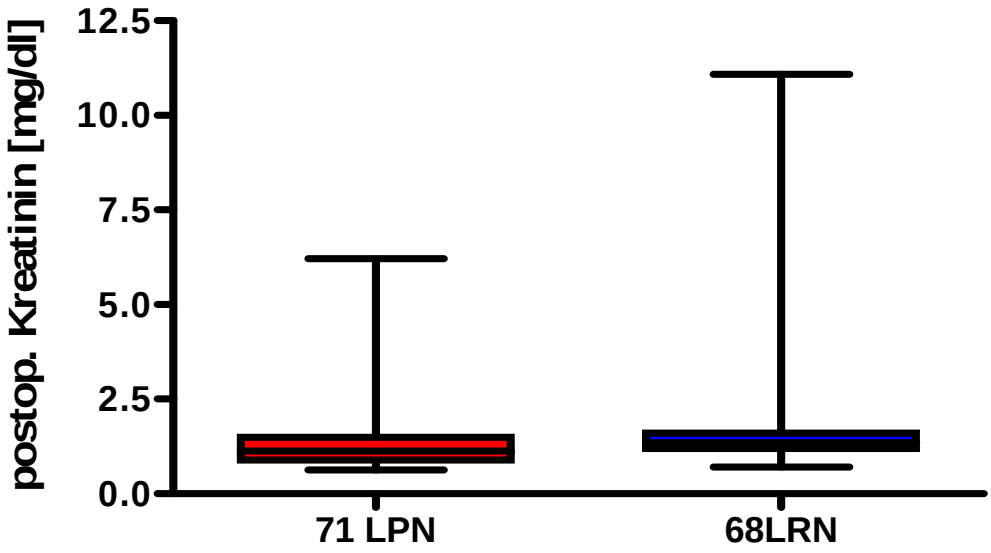


Abb. 14: Vergleich der postop. Kreatininwerte

Drei Zahlenwerte konnten nicht ausgewertet werden aufgrund von Dokumentationslücken. Die vorhandenen Daten wurden mit dem Mann-Whitney-Test ausgewertet. Die Medianwerte sind signifikant unterschiedlich ($p=0,0020$, $p<\alpha$, $\alpha=0,05$).

4.3.3.5 Hämoglobin postoperativ

HB postop.	72 LPN	70 LRN
Median [g/dl]	11,80	11,85
Range	7,1 – 15,3	7,9 – 14,4

Tabelle 37: Vergleich der postop. Hämoglobinwerte

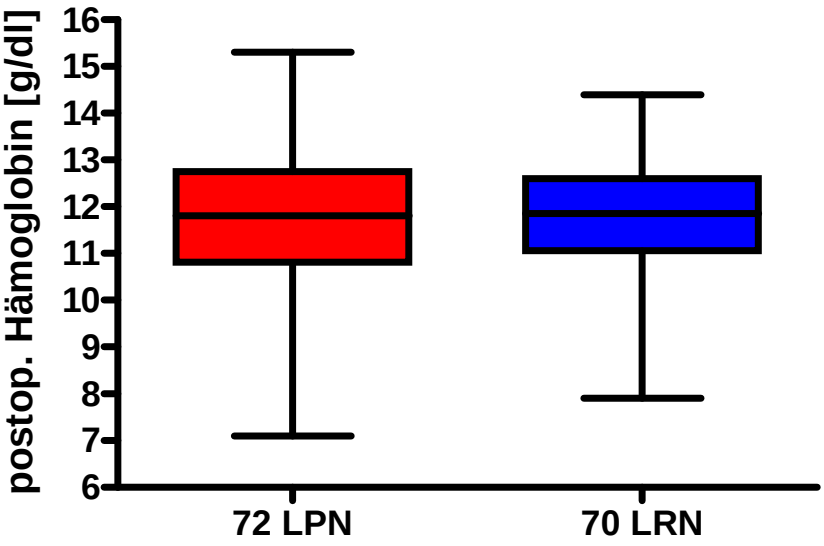


Abb. 15: Vergleich der postop. Hämoglobinwerte

Die Daten wurden mit dem Mann-Whitney-Test ausgewertet und sind nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,8897$, $p>\alpha$, $\alpha=0,05$).

4.3.3.6 Tumorgrößen

	72 LPN	70 LRN
Median [mm]	20,00	32,00
Range	5 - 40	15 - 40

Tabelle 38: Vergleich der Tumorgrößen

Die Daten wurden mit dem Mann-Whitney-Test ausgewertet. Die medianen Tumorgrößen sind signifikant unterschiedlich, da $p<0,0001$, somit $p<\alpha$, $\alpha=0,05$.

4.3.4 Vergleich der Komplikationsraten

Komplikationen	72 LPN (Prozent)	70 LRN (Prozent)	Signifikanzgrad p
intraoperativ schwer	3 (4,2)	3 (4,3)	1,0000, n.s.
intraoperativ leicht	0	3 (4,3)	0,1172, n.s.
postoperativ schwer	10 (13,9)	0	0,0014, s.
postoperativ leicht	11 (15,3)	7 (10,0)	0,4510, n.s.
Konversion	1 (1,4)	1 (1,4)	1,0000, n.s.
Gesamt	25 (34,7)	14 (20,0)	0,0697, n.s.

Tabelle 39: Vergleich der Komplikationsraten von LPN, LRN

Die Daten wurden mit dem exakten Test nach Fischer auf Signifikanz überprüft.

4.3.5 Vergleich der onkologischen Follow-up Daten

Kategorie	72 LPN (Prozent)	70 LRN (Prozent)	Signifikanzgrad p
nicht erreicht	0	3 (4,3)	-
rezidivfrei	67 (93,1)	59 (88,1)	0,3879, n.s.
verstorben (urologisch)	0	2 (3,0)	0,2305, n.s.
verstorben (sonstige)	1 (1,4)	4 (6,0)	0,1961, n.s.
lebend, metastasiert präop.	0	1 (1,5)	0,4820, n.s.
lebend, metastasiert postop.	4 (5,5)	1 (1,5)	0,3675, n.s.
pos. Schnittrand	3 (4,2)	0	0,2455, n.s.
Lokalrezidiv	0	0	-
Gesamtüberleben	71(98,6)	61(91,0)	0,0609, n.s.

Tabelle 40: Vergleich der Follow-up Daten von LPN, LRN zum Ende des Beobachtungszeitraumes (30.04.2007)

Bei der Gruppe der 72 LRN-Patienten konnten 3 Patienten nicht erreicht werden, diese wurden als lost to follow-up nicht in die Berechnungen mit einbezogen, so dass von 67 Patienten als Grundmenge ausgegangen wurde. Die Signifikanzgrade wurden mit dem exakten Test nach Fischer ermittelt.

Aus Tabelle 40 ergeben sich folgende Prozentualwerte, die zur Übersicht nochmals in Tabellenform dargestellt sind.

Kategorie	72 LPN [%]	70 LRN [%]
erreicht	100	95,7
Gesamt-Überleben	98,6	91,0
krankheitsspez. Überl.	100,0	97,0
rezidivfreies Überleben	93,1	88,1
metastasiert	5,5	3,0

Tabelle 41: Übersicht über den Vergleich der onkol. FU-Daten der LPN, LRN

Für das Patientenkollektiv mit LPN wurde eine mediane Follow-up - Zeit von 23,0 Monaten (7 – 60 Monate) erreicht, für das Patientenkollektiv mit LRN ergab sich eine mediane Follow-up – Zeit von 50 Monaten (7 – 90 Monate). Der Vergleich der Gesamt-Überlebenskurven und der krankheitsspezifischen Überlebenskurven ist in Abbildung 16 und 17 dargestellt.

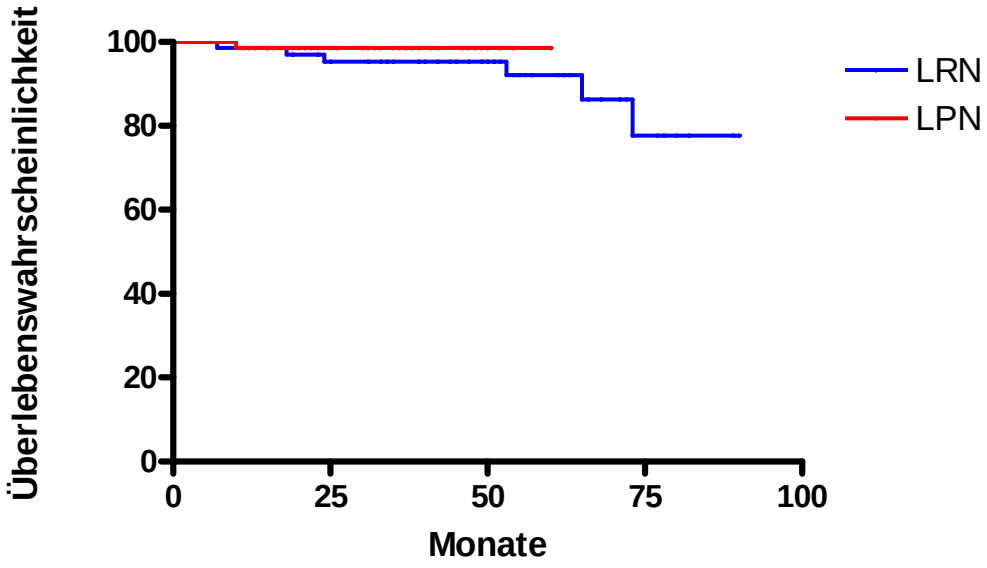


Abb. 16: Vergleich der Gesamt-Überlebensraten (OS) von LRN und LPN (Angabe ohne „patients at risk“)

Die Kurven sind nicht signifikant unterschiedlich (p=0,3777 im Logrank-Test).

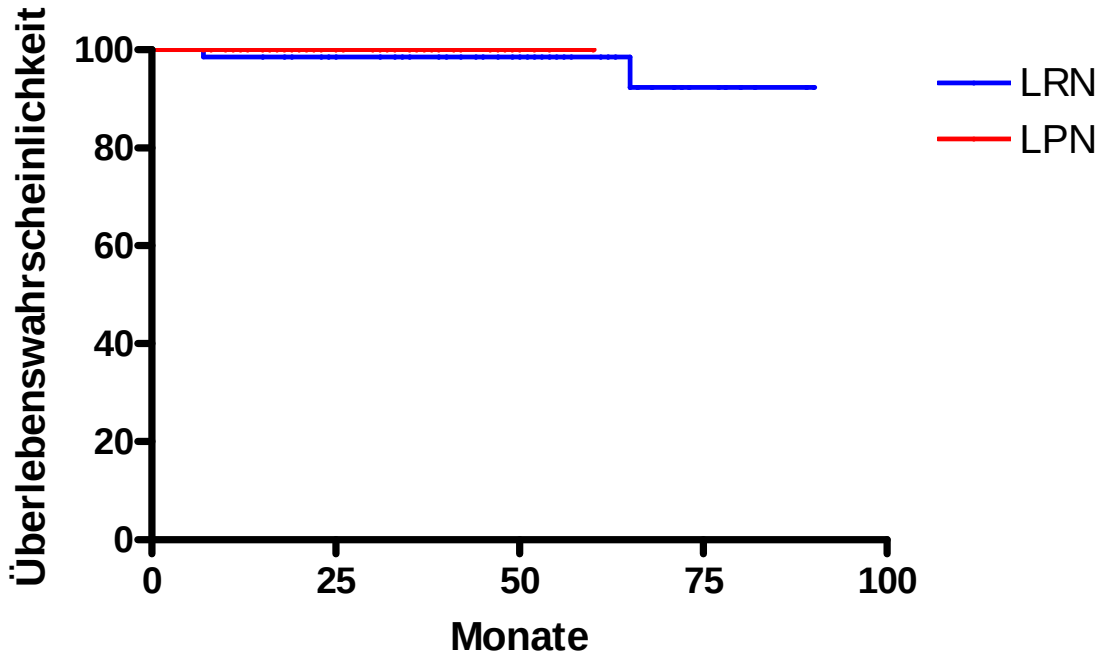


Abb. 17: Vergleich der krankheitsspezifischen Überlebensraten (DSS) von LRN und LPN (Angaben ohne „patients at risk“)

Die Kurven sind nicht signifikant unterschiedlich (p=0,2999 im Logrank-Test).

5. Diskussion

5.1 Patientenkollektiv mit laparoskopischer Tumornephrektomie (LRN)

In den Richtlinien der Europäischen Urologischen Gesellschaft von 2010 wird die laparoskopische Tumornephrektomie als Behandlungsstandard für T2-Nieren-zellkarzinome und für nicht durch organerhaltende Maßnahmen behandelbare T1-Nierenzellkarzinome empfohlen. Die onkologischen Behandlungsergebnisse sind mit denen der offenen Tumornephrektomie vergleichbar und die Patienten profitieren von der minimalinvasiven Operationstechnik [73]. Der Vergleich unserer erhobenen Daten mit Studienergebnissen zu offenen und laparoskopischen Tumornephrektomien soll hier dargestellt werden.

Die Indikation für die laparoskopische Tumornephrektomie war durch das Vorkommen von größeren, eher zentral im Organ liegenden Neubildungen begründet. Die demografischen Daten, wie Alter, Geschlechtsverteilung und das rechts- bzw. linksseitige Tumorvorkommen stimmen mit anderen Arbeitsgruppen überein [17, 37, 78]. Das mediane Alter betrug 61,0 Jahre, ähnlich wie bei Gong et al. [37] und Cheung et al. [17]. Unser Patientenkollektiv bestand zu 70% aus männlichen Patienten, 30% weibliche Patientinnen wurden operiert. In anderen Gruppen betrug das Verhältnis männlich/weiblich ca. 60/40% [17, 37].

Bei 92,1% der Patienten wurden maligne Tumoren entfernt, bei 7,9% der untersuchten Fälle lagen benigne Neubildungen vor, ähnlich wie bei Hemal et al. [43]. Die Größe der entfernten Tumoren betrug durchschnittlich 4,85cm und liegt damit im Bereich vieler anderer Gruppen (3,7 – 6,2cm) [22]. Es wurden zu 78% klarzellige, zu 12,4% papilläre und zu 3,8% chromophobe Tumoren entfernt. Ähnliche Werte dokumentierten Cheung et al. [17]. Zu 65% wurden T1-Tumoren entfernt, was durch die Indikation bedingt ist. Präoperativ metastasiert waren 12,4% der Patienten, bei [37] lag der Anteil bei 14,2%. Bei 47,5% der Fälle wurde intraoperativ eine ipsilaterale Adrenalektomie durchgeführt. Die Werte bei Cheung [17] et al. und Gong [37] et al. liegen etwas niedriger (28% und 21%).

In 96,5% der Operationen konnten R0-Resektionen erreicht werden, bei 3,5% (7 Patienten) wurde pathohistologisch eine Rx-, R1- oder R2-Resektion festgestellt. Bei drei dieser 7 Patienten wurden palliative Tumornephrektomien durchgeführt, bei einem Patienten mit Cavazapfen wurde dann zur offenen Organentnahme umorientiert. Daher ergibt sich klinisch eine R1- bzw. Rx-Rate von 1,5%. Das entspricht den Ergebnissen von Berger et al. [7]. Bei 2,5% der Patienten wurde eine Konversion zur offen chirurgischen Tumornephrektomie vorgenommen. Diese Rate entspricht exakt den Ergebnissen einer durch hohe Fallzahlen aussagekräftigen Meta-Analyse [99].

Die postoperative Klinik-Aufenthaltsdauer betrug in unserem Patientenkollektiv 6,0 Tage und ist damit vergleichsweise etwas länger. Andere Autoren berichten über 2 bis 5,5 Tage Aufenthalt [37, 78], im Vergleich dazu ergibt sich bei der offenen Tumornephrektomie mit 8,8 Tagen eine noch längere Aufenthaltsdauer [78]. Ähnliche Daten liefern Hemal et al. mit 3,6 Tagen für die laparoskopische und 6,6 Tagen für die offene Tumornephrektomie [43]. Zu Beginn der Beobachtungszeit wurden bei Etablierung der OP-Technik die Patienten noch länger postoperativ überwacht, im Verlauf sollte eine Verkürzung der Hospitalisierungsdauer ereicht werden.
Die Operationszeit liegt mit 185 Minuten im Bereich anderer Arbeitsgruppen (184min – 212min) und ist etwas länger als Zeiten für die offen chirurgische Operation (165min) [22, 37, 43]. Die Lernkurve von 5 Operateuren ist zu berücksichtigen.

Die Dokumentation von postoperativen Serum-Kreatininwerten und Hämoglobin-werten ist in der Fachliteratur seltener anzutreffen, da bei Nierenentfernung die vorübergehende Verschlechterung der Werte unumgänglich ist. Die postoperativ erhobenen Serum-Kreatininwerte von 1,40 mg/dl sind leicht erhöht im Vergleich zu Gong et al. (1,2 mg/dl), die Hb-Werte von 11,5 g/dl sind niedriger (12,5 g/dl) [37]. Eine längerfristige Überwachung und Dokumentation der Kreatininwerte würde in den meisten Fällen eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention deutlich machen. Insgesamt ergibt sich beim Vergleich der perioperativ dokumentierten klinischen Parameter eine Übereinstimmung mit Veröffentlichungen in der Fachliteratur.

Weiterhin muss ein Vergleich unserer erreichten Komplikationsraten und der onkologischen Follow-up – Ergebnisse mit anderen Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen und Standardverfahren durchgeführt werden, um die Gleichwertigkeit der Therapieoptionen zu zeigen.

In der vorliegenden Auswertung wurde eine Gesamt-Komplikationsrate von 17,4% dokumentiert, davon traten 7,0% der Komplikationen intraoperativ auf und 10,4% postoperativ. 11,4% der Komplikationen wurden als schwer eingestuft, 6,0% als leicht. Bei Gong et al. liegen die Raten im vergleichbaren Bereich [37] . Dort wurden zu 5 – 19% intraoperative und zu 10 – 14% postoperative Komplikationen erfasst. Permpongkosol et al. berichten über eine Gesamt-Komplikationsrate von 20% bei 549 laparoskopischen Tumornephrektomien. Diese lassen sich einteilen in 6,6% intraoperative, 13,8 postoperative und 7,3% schwere und 12,8% leichte Komplikationen [104]. Auch mit Ergebnissen von Studien über offene Tumornephrektomien kann eine Übereinstimmung festgestellt werden. Dort liegen die intraoperativen Raten bei 11,3% und die postoperativen bei 15,5% [43]. In vielen Arbeitsgruppen konnte bestätigt werden, dass offene und laparoskopische Tumornephrektomien vergleichbare Komplikationsraten haben, z.B. bei Shuford et al. [123]. In einer großen Review-Arbeit von Breda et al. wurde dokumentiert, dass die häufigsten Komplikationen bei LRN Verletzungen benachbarter Organe mit 4% und Gefäßverletzungen mit 2% sind. Unsere entsprechenden Zahlen liegen jeweils mit 3,5% im vergleichbaren Bereich [13]. Huang et al. berichten über die Langzeit-Komplikation der Nierenfunktionseinschränkung nach radikaler Tumornephrektomie und stufen die LRN bei kleinen, exophytischen Tumoren als unabhängigen Risikofaktor zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz ein [47].

Der postoperative mediane Beobachtungszeitraum betrug in dieser Studie 42,0 Monate, andere Arbeitsgruppen haben ähnliche Zeiträume gewählt [114]. 5% der Patienten standen für Nachfolge-Untersuchungen nicht mehr zur Verfügung. Von den beobachteten Patienten sind insgesamt 18,8% der Patienten verstorben, so dass sich zum Ende des Untersuchungszeitraumes am 30.04.2007 eine Gesamt-Überlebensrate von 81,2% ergibt. Zum Zeitpunkt des medianen Follow-ups bei 42

Monaten ergibt sich aus der Überlebenskurve ein Gesamtüberleben von 81,9%. Permpongkosol et al. berichten über eine 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate von 85% bei laparoskopischen und von 72% bei offenen Tumornephrektomien [103]. 11,5% unserer Patienten starben am NZK, es ergibt sich daher eine krankheitsspezifische Überlebensrate von 88,5% zum Ende des Beobachtungszeitraumes (30.04.2007). Der entsprechende Wert aus der Überlebenskurve beim medianen Follow-up von 42 Monaten beträgt 87,6%. Berger et al. beobachteten nach 10 Jahren eine 92%ige krankheitsspezifische Überlebensrate [7]. 4,7% unserer Patienten leben metastasiert. 6,2% der Patienten entwickelten postoperativ Metastasen bzw. 1 Lokalrezidiv. Port-site-Metastasen traten nicht auf. Drei Patienten (1,5%) sind dialysepflichtig. Bei Colombo et al. entwickelten 4% der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz.
Es kann bestätigt werden, dass im vorliegenden Patientenkollektiv, auch im Vergleich zur offenen Tumornephrektomie, gleiche onkologische Langzeit-Ergebnisse erreicht werden.

Unsere Ergebnisse können dem Vergleich mit dem Standardverfahren der offen chirurgischen Tumornephrektomie (ORN) und mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen über die laparoskopische Tumornephrektomie (LRN) standhalten. Sowohl perioperativ erhobene Daten, Komplikationsraten und onkologische Follow-up-Daten sprechen für eine erfolgreiche Einführung der Operationstechnik als Therapieoption beim lokalisierten Nierenzellkarzinom. Die Vorteile der laparoskopischen Arbeitsweise können ausgenutzt werden. Diese sind kürzere Krankenhausaufenthalte bei schnellerer Mobilisation und Rekonvaleszenz, geringere postoperative Schmerzen und damit weniger Schmerzmittelverbrauch und kleinerer intraoperativer Blutverlust. In mehreren Arbeiten konnten diese Vorteile mit Daten belegt werden. So berichten Hemal et al. über ca. doppelten Schmerzmittel-bedarf, doppelte Krankenhaus-Aufenthaltsdauer und doppelte Rekonvaleszenzzeit für eine Gruppe mit ORN gegenüber einer Vergleichsgruppe mit LRN. Der intra-operative geschätzte Blutverlust lag bei der ORN-Gruppe um 100% höher als bei der LRN-Gruppe. Gleichzeitig konnte die Indikation aufgrund guter Ergebnisse auch auf T2-Tumoren ausgedehnt werden [43]. Laut Link et al. liegen die Gesamtkosten für eine ORN-Prozedur ca. 1,2fach höher als für eine vergleichbare LRN-Prozedur [72].

In wegweisenden Arbeiten von Lam 2004 [61] und Ono 2005 [95] wird die kommende Entwicklung aufgegriffen und die LRN als Therapiestandard für lokalisierte NZK bezeichnet. Das wird durch die Richtlinien der EAU im Jahr 2010 bestätigt [73].

In Rahmen der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde der intraoperative Blutverlust nicht dokumentiert und konnte daher nicht ausgewertet werden. Ebenso wurde der postoperative Kreatininwert nicht über längere Zeit dokumentiert, so dass eine Aussage zur Stabilisierung der Nierenfunktion nicht möglich ist.

5.2 Patientenkollektiv mit laparoskopischer Nierenteilresektion (LPN)

In den Richtlinien der Europäischen Urologischen Gesellschaft von 2010 wird für Nierenzellkarzinome mit der Größe bis 7 cm als Standardtherapie die offen chirurgische Nierenteilresektion empfohlen [73]. Ergebnisse von moderneren Verfahren müssen dem Vergleich mit Studiendaten über die offene Teilresektion standhalten und mit Daten von anderen Forschungsgruppen zur laparoskopischen Teilresektion verglichen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten erfasst, bei denen im Untersuchungszeitraum eine laparoskopische Nierenteilresektion stattgefunden hat. Eine Selektion nach Allgemeinzustand, Gewicht oder Vorkommen von beidseitigen Tumoren, Restnieren oder bekannten chronischen Nierenerkrankungen wurde nicht vorgenommen, da alle durchgeführten Prozeduren in die statistische Auswertung gelangen sollten. Der Altersmedian von 62,5 Jahren stimmt mit Daten von vergleichbaren Studien überein [35, 71, 80, 127]. Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Arbeit in 55,9% der Fälle die linke Niere behandelt, in den o.g. Studien lag bei der Mehrzahl der Patienten (53 – 56%) ein Organbefall der rechten Niere vor. Es waren zu 73,5% Männer betroffen und nur zu 26,5% Frauen. Diese Geschlechterverteilung zeigt einen unüblich hohen Anteil an männlichen Patienten. Dieser liegt in anderen Studien mit hohen Fallzahlen bei ca. 60% [35, 127].

Die mediane Größe der entfernten Tumoren liegt mit 2,15cm im vergleichbaren Bereich (2,7cm) mit anderen Studien zur laparoskopischen Teilresektion [35] und etwas unter der durchschnittlichen Größe (3,0cm bis 5,5cm) von offen chirurgischen Teilresektionen [106], was auf die sorgfältige Patientenselektion gerade zu Beginn des Studienzeitraumes zurückgeführt werden kann. Unsere Daten zur genauen Tumorlokalisation im Organ konnten die Daten von Link et. al. bestätigen [71], demnach liegen ca. 40% der Tumoren als Unterpol - Tumoren vor. In anderen Untersuchungen wurde dies nicht beobachtet [80], dort lagen mit ca. 40% meist Tumoren im mittleren Organdrittel vor.

Bei 79,6% unserer Patienten wurden Nierenzellkarzinome entfernt, bei 20,4% benigne Läsionen. Vergleichbare Verhältnisse findet man bei Marszallek et al. [80], bei anderen Gruppen sind die Verhältnisse leicht zugunsten der benignen Befunde verschoben (maligne : benigne ca. 70% : 30%) [71, 127]. Bei der Verteilung der histologischen Subtypen tritt eine Veränderung gegenüber den Literaturangaben [74, 119] auf: dort lag die Inzidenz des klarzelligen NZK bei ca. 75%, die Inzidenz des papillären NZK bei 15% aller NZK. Bei den erhobenen Daten treten die klarzelligen Karzinome mit 64,2% und die papillären NZK mit 29,4% auf. Ein vergleichbar sinkender Anteil von klarzelligen und steigender Anteil von papillären Tumoren wird auch bei Simmons [127], Allaf [1] und Link [71] beobachtet.

Bei der postoperativen pathohistologischen Untersuchung wurden in dem vorliegenden Patientenkollektiv 96,1% der Tumoren der Klassifikation pT1, 1,3% der Klassifikation pT2 und 2,6% der Klassifikation pT3 zugeordnet. Ähnlich stellte sich die Verteilung bei Allaf [1] und Simmons [127] dar. Allaf berichtet über einen Anteil von 87,5% pT1- und 12,5% pT3a-Tumoren. Simmons dokumentierte 91% pT1a-, 1% pT2- und 6% pT3a-Tumoren. Die Verteilung resultiert aus der Indikation für die OP-Technik, bei der primär kleine, exophytische Tumoren entfernt werden sollten.

Bei 33,7% der Patienten aus der vorliegenden Studie wurde intraoperativ das renale Hohlsystem eröffnet und mittels laparoskopischer Nahttechniken wieder verschlossen. Andere Arbeitsgruppen dokumentierten ähnliche (41% bei Link et.

al.,[71]) oder auch deutlich höhere Werte, wie Zorn et. al. mit 62% [141] oder Simmons mit 82% [127]. Auch hier spielt die Patientenselektion für exophytische Tumoren, gerade zu Beginn der Beobachtungszeit, eine erhebliche Rolle.

Bei 82,7% aller operierten Patienten wurde der Gefäßstiel der Niere temporär abgeklemmt, um eine Blutungskontrolle durchführen zu können und bessere Übersicht im Gebiet des zu exzidierenden Gewebes zu erhalten. Link et al. gingen ähnlich vor [71] und führten bei 75,1% ihrer Patienten eine Gefässabklemmung durch. Trotz der ischämischen Phase wird empfohlen, das Ausklemmen der Gefäße, bekannt von der offenen Nierenteilresektion, zu übernehmen, um Übersicht und Blutungskontrolle zu gewinnen. Wird bei exophytischen Tumoren nicht ausgeklemmt, sollte mit Gewebeklebern und koagulierend schneidenden Instrumenten gearbeitet werden [38].

Folgende klinische Parameter sind für die Einschätzung der minimal-invasiven Operationstechnik von Bedeutung. Die postoperative Krankenhaus-Aufenthaltsdauer ist mit 6,0 Tagen relativ lang. Anglo-amerikanische Studien liegen meist bei ca. 3 Tagen [35, 71], vergleichbare europäische Studien liegen bei 5 Tagen für die laparoskopische und 7 Tagen für die offene Teilresektion [80]. Der Unterschied ist durch die besondere Überwachung der Patienten bei Einführen der laparoskopischen Teilresektion und durch grundlegende strukturelle Unterschiede im Gesundheitswesen zu erklären.
Die mediane Operationszeit betrug im vorliegenden Patientenkollektiv 195min bzw. 3,25h. Der Wert entspricht den Ergebnissen anderer Gruppen. So erreichten Link et al. 186 min, Guillonneau et al. 180min und Gill et al. 3,3h [35, 38, 71].
Der präoperative Serum-Kreatininwert betrug im Patientenkollektiv 0,90 mg/dl und liegt damit eher im unteren Normbereich. Dies wurde auch bei anderen Gruppen beobachtet [35, 127]. In unserer Studie war die Indikation für die OP in 77,6% der Fälle elektiv, d.h. die Patienten verfügten über eine gesunde kontralaterale Niere. In anderen Studien mit Patientenselektion hin zur absoluten OP-Indikation bei fehlender kontralateraler Niere sind die präoperativen Kreatininwerte höher (1,4mg/dl), da die Patienten teilweise schon eine chronische Niereninsuffizienz ausgebildet hatten

[133]. Der postoperative Serum-Kreatininwert lag bei 1,05 mg/dl und somit im Normbereich. Gleiche Ergebnisse wurden z.B. von Gill et al., Porpiglia et al. und Simmons et al. gemessen [35, 106, 127]. Der Kreatininwert wurde in der vorliegenden Studie immer wenige Tage postoperativ bestimmt und ausgewertet. Eine längerfristige Dokumentation und Auswertung der Kreatininwerte im Follow-up-Zeitraum fand nicht statt. Das wäre wünschenswert gewesen, um die Entwicklung der Nierenfunktion nach Defektheilung klar beurteilen zu können.
Der präoperative Hämoglobinwert lag bei 14,8 g/dl, der postoperative Wert lag bei 11,6 g/dl. Ähnliche Werte wurden bei Guillonneau et al. gemessen [38]. Der intraoperative Blutverlust wurde nicht quantifiziert, so dass kein Vergleich insbesondere zwischen den Patienten mit und ohne warme Ischämiezeit aufgestellt werden kann. Damit fehlt ein wichtiges Erfolgskriterium zur Beurteilung der organerhaltenden Prozedur.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 81 Patienten die Nierenarterie kurzzeitig mit einer laparoskopischen Bulldog-Klemme verschlossen, um die Tumorresektion im blutungsarmen Operationsgebiet ausführen zu können. Das dient zur besseren Übersicht bei der Resektion des Tumorgrundes und der Blutungskontrolle. Dabei sollte die warme Ischämiezeit möglichst nicht länger als 30 Minuten andauern, da es sonst zu funktionellen Langzeitschäden kommen kann [105]. In der vorliegenden Studie wurde eine mediane warme Ischämiezeit von 24 min erreicht. Dadurch konnte das Risiko für bleibende Schäden des Nierengewebes minimiert werden.
Die Operationszeit war in der Gruppe mit WIZ 10 Minuten länger (195 vs. 185 Minuten) und somit nicht signifikant unterschiedlich. Ähnliche Operationszeiten erzielten Desai et al. mit 198 Minuten bei Patienten mit WIZ [24].
Der postoperative Serum-Kreatininwert lag bei den Patienten mit WIZ bei 1,13 mg/dl, bei Patienten ohne WIZ bei 0,90mg/dl. Die Werte sind signifikant unterschiedlich und liegen im oberen bzw. unteren Normbereich. Ein ähnliches Ergebnis haben Guillonneau et al. beobachtet, (mit WIZ 1,45mg/dl, ohne WIZ 1,26 mg/dl) [38]. Die höheren Werte bei den Patienten mit WIZ sind durch die temporäre Unterversorgung des Nierengewebes zu erklären und auf eine akute Tubuluszellnekrose (ATN) zurückzuführen.

Die postoperativen Hämoglobinwerte sind mit 11,65 g/dl und 11,20 g/dl (mit WIZ vs. ohne WIZ) nicht signifikant unterschiedlich. Ähnliche Ergebnisse erzielten Guillonneau et al. [38] mit 12,1g/dl vs. 11,0 g/dl (mit WIZ vs. ohne WIZ) . In dieser Arbeit war der intraoperative Blutverlust bei den Patienten ohne WIZ signifikant größer als bei den Patienten mit WIZ. In unserer Untersuchung hat sich das intraoperative Abklemmen der Arteria renalis als Mittel der Wahl erwiesen, um auch laparoskopisch eine gute Übersicht über das Tumorbett zu erlangen und das Blutungsrisiko herab zu setzen. Das Dokumentieren des intraoperativen Blutverlustes nicht nur bei großen Mengen, sondern generell, sollte dies bestätigen.

In der retrospektiven Beobachtung wurde bei 96,9% der Patienten eine R0-Resektion erreicht, bei 3,1% eine R1- bzw Rx-Resektion (R1=1,0%, Rx=2,1%). Ähnliche Ergebnisse liefern Gill et al. mit 2,9% R1-Resektionen und Breda et al. mit 2,4% R1-Resektionen [12, 35]. Von den drei Patienten, die nicht mit R0-Resektionen diagnostiziert wurden, wurde in zwei Fällen eine Rx-Resektion festgestellt. Dieser hohe Anteil an nicht bestimmbaren Tumorrandbereichen kann auf das Benutzen eines harmonischen Skalpells (Ultracision®, Fa. Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH, USA) während der Tumorexzision zurückgeführt werden. Dabei wird das Gewebe gleichzeitig durchtrennt und koaguliert, was die Genauigkeit der pathohistologischen Untersuchung erschweren könnte. Die Schnittränder wurden postoperativ vom Operateur als klinisch R0 eingestuft. Einige Autoren empfehlen den alleinigen Einsatz von nur schneidenden Instrumenten („kaltes Schneiden“), damit eine deutliche Schnittebene sowohl sichtbar als auch untersuchbar bleibt [13, 106]. In einer großen Multicenter-Studie wurde das Überleben von Patienten mit positivem Schnittrand (R1) verglichen mit dem Überleben von R0-Resektionen. Es konnte festgestellt werden, dass sich die Überlebensraten nicht signifikant voneinander unterscheiden [5]. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass selbst bei positivem Schnittrandbefund eine engmaschige Kontrolle des Patienten ausreichend ist und keine weitere prophylaktische chirurgische Intervention erfolgen muss.

Bei einem Patienten (=1%) wurde die Konversion zur offenen Teilresektion durchgeführt, bei 3,9% der Patienten (=4 Patienten) wurde zur Tumornephrektomie

umentschieden. Alle Konversionen erfolgten aufgrund von unübersichtlichen anatomischen Verhältnissen, die mit einer R0-Resektion des Tumors nicht vereinbar waren. Gill et al. berichten über eine 3%ige Konversionsrate [35].

Im Patientenkollektiv wurde eine Gesamt-Komplikationsrate von 35,8% dokumentiert. Janetschek et al. berichten in einer Übersichtsarbeit über eine Gesamt-Komplikationsrate von 9 – 33% in verschiedenen Arbeitsgruppen [51], mit einer durchschnittlichen Rate von 21,4%. Im Vergleich dazu ergibt sich bei offenen Teilresektionen eine Gesamtrate von 4,1 – 38,6% mit durchschnittlich 21,3% Komplikationen [106]. Die häufigsten Komplikationen bei der laparoskopischen Teilresektion sind Blutungen und Urinome. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde bei 5,1% der Fälle postoperativ ein Urinom diagnostiziert und konservativ behandelt. Das entspricht dem Ergebnis vieler anderer Arbeitsgruppen (4,2%) aus einer großen Reviewarbeit [106].
Blutungen traten in 4,2% der Fälle auf, ähnlich wie Porpiglia et al. für über 1000 Operationen ausgewertet hat (5,1%) [106].
8,6% der Komplikationen traten intraoperativ auf. Über die Hälfte der Komplikationen (51,4%) stellten sich als leichte, postoperative Komplikationen dar, wie z.B. subfebrile Temperaturen, Apnoe oder Subileus. Das stimmt mit Porpiglia et al. überein [106], dort wird über mehr als 50% allgemeinmedizinische und nicht speziell urologische Komplikationen berichtet, gleiches berichten Simmons et al mit 71% leichten Komplikationen [126] .
Die Infektionsrate ist mit 6,1% sehr hoch im Vergleich zu anderen Studien, die durchschnittlich auf eine 1,0%ige Infektionsrate kommen [106]. In vier Fällen waren infizierte Hämatome ursächlich. Eine konsequente perioperative Antibiose, besonders bei Risikopatienten und bei Patienten mit intraoperativ schwierigem Verlauf, könnte hier Abhilfe schaffen. Die fehlende operationstechnische Routine ist zu berücksichtigen. Link et al. dokumentierten eine Lernkurve von 178 OP´s eines Chirurgen mit einer OP-Zeit-Verkürzung von ca. 15min [71]. Unsere Urologen führten im Rahmen dieser Studie 49, 32 bzw. 21 OP´s durch und befanden sich noch am Anfang der Lernkurve. Dies ist sowohl bei den OP-Zeiten als auch bei den Komplikationsraten zu berücksichtigen.

Ein einheitliches System zur Beurteilung aller Komplikationen wäre wünschenswert, um die Komplikationsraten zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen objektiv vergleichen zu können. Erste Vorschläge wurden von Simmons et al. erarbeitet [126]. In der vorliegenden Arbeit wurden alle dokumentierten Komplikationen ausgewertet. Dazu gehören insbesondere postoperative leichte Komplikationen, die routinemäßig bei jedem chirurgischen Eingriff auftreten können und nicht spezifisch für uro-laparoskopische Operationstechniken sind, z.B. subfebrile Temperaturen, Subileus oder Apnoe. Diese tragen zu über 50% zur Gesamt-Komplikationsrate bei und verzerren das Ergebnis für die laparoskopische Chirurgie nach oben.

Der Follow-up–Zeitraum beträgt median 23,0 Monate und ist vergleichbar mit anderen Gruppen (15-68 Monate) [35, 106]. Die Gesamt-Überlebensrate zum Ende des Untersuchungszeitraumes (30.04.2007) beträgt 99%, ein Patient verstarb am Apoplex. Die krankheitsspezifische Überlebensrate beträgt 100%, zum Ende des Beobachtungszeitraumes lebten alle Patienten mit renalen Neubildungen. Lokalrezidive traten nicht auf, im Gegensatz zu anderen Studien, in denen 1,4 – 1,7% der Patienten lokal neu erkrankten [106]. Metastasierungen traten in 4,1% der Fälle auf. Drei Patienten metastasierten nach metachronem NZK. Sie hatten jeweils noch eine Restniere, die andere war, teilweise Jahre vorher, wegen NZK entfernt worden. Das jetzt aufgetretene Rezidiv in der vorhandenen Restniere wurde im Verlauf der Studie laparoskopisch entfernt. Es kam danach zu Organmetastasen. Die Patienten werden chirurgisch und immuntherapeutisch behandelt. Die onkologischen Follow-up - Daten stimmen mit anderen Studien überein. Es werden gleiche Ergebnisse wie bei der offenen Teilresektion erreicht [35, 106] Die erhöhte Metastasierungsrate (4,1% vs. 0%) ist durch die Patientenselektion zu erklären. Zur weiteren Erfolgskontrolle über das onkologische Outcome sind längere Follow-up-Zeiträume notwendig, andere Arbeitsgruppen haben hoffnungsvolle Ergebnisse dokumentiert [66].

Die vorliegenden Daten ergeben, dass die laparoskopische Nierenteilresektion in der Klinik für Urologie der Charité, Campus Mitte, erfolgreich eingeführt wurde und nun zum operativen Standardprogramm der Klinik gehört. Die minimal-invasive

Teilresektion ist eine technisch anspruchsvolle Prozedur, die von laparoskopisch erfahrenen Urologen und mit entsprechender Patientenselektion an spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollte. Patienten können dadurch von den Vorteilen der minimalinvasiven Chirurgie profitieren, wie von geringerem intraoperativen Blutverlust, kürzerem Krankenhaus-Aufenthalt, schnellerer Mobilisierung und Rekonvaleszenz und geringerem postoperativen Schmerzmittelgebrauch. Ziel beim Einführen der neuen OP-Technik muss es sein, die Nachteile der Technik, wie eine längere OP-Zeit, höhere Komplikationsraten inkl. der WIZ und den Lernprozess der Operateure so zu beherrschen, dass die Patienten trotzdem von den Vorteilen profitieren können.

Die Operationsergebnisse bestätigen unser Vorgehen. Die Komplikation der Blutungen beispielsweise kann durch das alleinige Anwenden der Gelatine-Thrombin-Matrix FloSeal® (Fa. Baxter, Fremont, CA, USA) erreicht werden. Zusätzliche parenchymale Nähte werden nur zum Hohlsystemverschluss oder zum Verschluss von tieferen Gefässblutungen angewendet. Dadurch wird Nierenparenchym geschont, da es nicht zu weiteren Druck- und Zugbelastung durch Nähte kommt. Ebenso wird auf das Anwenden von resorbierbaren Kompressen o.ä., wie z. B. Surgicel, verzichtet. Das dient der Gewebeschonung und verkürzt die warme Ischämiezeit. Das Exzidieren des Tumors mit dem harmonischen Skalpell inklusive Blutstillung wirkt ebenfalls Nachblutungen entgegen. Andere Arbeitsgruppen verfahren ähnlich [11]. Die Arbeitsgruppe um Janetschek et al. rät vom Benutzen der endoskopischen Bulldog-Klemme zum Abklemmen des Nierenstieles ab, da diese nicht sicher fixiert werden kann [51]. Diese Erfahrung konnte im vorliegenden Patientenkollektiv nicht bestätigt werden. Weitergehende Verbesserungen des OP-Verfahrens werden sich durch die Weiterentwicklung verschiedener klinischer Aspekte ergeben.

In der Literatur findet sich eine Reihe neuer, innovativer Entwicklungen, die zur besseren technischen Beherrschung der laparoskopischen oder Roboter-assistierten partiellen Nephrektomie beitragen werden.

Dazu gehört u.a. die Anwendung und Validierung eines systematischen Scores zur präoperativen Beurteilung anatomischer Parameter für die Vorhersage der Inzidenz

chirurgischer bzw. allgemeiner Komplikationen (PADUA-Klassifikation, „preoperative aspects and dimensions used for an anatomical score“) [32]. Dieses analytische System ist zunächst für die offene Nierenteilresektion entwickelt worden und hat inzwischen auch Anwendung zur präoperativen Einschätzung bei den minimal-invasiven Techniken gewonnen [87]. In ähnlicher Weise konnte der von Kutikov und Uzzo publizierte RENAL-Nephrometry Score bezogen auf die laparoskopische Nierenteilresektion erfolgreich zur Anwendung kommen [41, 60]. In der Arbeit von Hayn et al. korrelierte ein höherer RENAL-Nephrometry-Score signifikant mit einem erhöhten geschätzten intraoperativen Blutverlust, einer längeren warmen Ischämiezeit und einem längeren stationären Aufenthalt [41]. Nach Auffassung der Autoren ist dieser Score gut geeignet zur präoperativen Stratifizierung in Bezug auf Entstehung intraoperativer technischer Probleme.

Weitere Arbeiten befassen sich mit direkten technischen Aspekten der minimal invasiven Nierenteilresektion. Dazu zählt die „early unclamping“-Technik des Nierenstiels, mit der die Zeitdauer der warmen Ischämie in ersten Serien bei der laparoskopischen und Roboter-assistierten Nierenteilresektion deutlich verkürzt werden konnte [93, 115]. Ngyuen und Gill berichten von einer Halbierung der WIZ (31 versus 14 min, $p < 0.0001$) bei einer vergleichenden Studie von 100 laparoskopischen partiellen Nephrektomien, bei denen die ersten 50 Operationen in konventioneller Weise und die anderen konsekutiven 50 Operationen mit der modifizierten Technik durchgeführt worden waren [93]. San Francisco et al. berichten für die Roboter-assistierte OP-Technik bei einer kleinen initialen Gruppe von 12 konsekutiven Patienten von 16 min (11 – 25 min) [115]. Ebenfalls die Technik der „sliding-clip renorrhaphy“ scheint durch die Vermeidung des „frei-Hand-Nähens“ und Knüpfens einen positiven Effekt auf die Dauer der warmen Ischämie zu haben. In der ersten Publikation dieser Technik durch Benway et al. an 37 Patienten, bei denen eine Roboter-gestützte partielle Nephrektomie durchgeführt worden war, betrug die WIZ 17,8 min bei einer Tumorgröße von 25 mm [6].
Inwieweit grundsätzlich die Anwendung des daVinci®-Robotersystems die Ergebnisse der minimal-invasiven Nierenteilresektion verbessern wird, muss in vergleichenden Studien geprüft werden. Erste Untersuchungen deuten darauf hin,

dass zumindest vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf wesentliche perioperative Parameter wie OP-Dauer, Blutverlust, WIZ, Komplikationsrate und stationäre Aufenthaltsdauer mit beiden OP-Techniken erzielt werden können [2, 39].

Eine weitere Alternative zur Reduzierung des ischämiebedingten Nierenschadens stellt das selektive Ausklemmen von einzelnen Ästen der Hauptnierenarterie dar. Die Technik des Ausklemmens von Segmentarterien wurden von Shao et al. beschrieben. Die Gruppe berichtet von 38 Patienten aus einer Kohorte von 75 Patienten, die zwischen Juni 2007 bis November 2009 mit einer laparoskopischen partiellen Nephrektomie behandelt worden waren und mit den anderen 37 Patienten verglichen wurden. Bei 7 Patienten mit partieller Ausklemmung musste dann doch die gesamte Nierenarterie ausgeklemmt werden. Obwohl in der Gruppe mit einer partiellen Ausklemmung die Ischämiezeit signifikant länger war und der Blutverlust höher, deuten erste funktionelle postoperative Ergebnisse auf einen geringeren Nierenschaden hin. Langzeitergebnisse zur renalen Funktion stehen jedoch noch aus [122].

Es ist ein grundsätzliches Anliegen der Nierenteilresektion, die Schädigung des Nierenparenchyms zu minimieren. Dazu gab es bisher auch eine Reihe von Versuchen, die – ähnlich wie bei der offenen Operation – durch eine Kühlung der Niere den Funktionsverlust reduzieren sollten. Die minimal-invasive intraoperative Kühlung stellt eine technische Herausforderung dar. Jedoch zeichnen sich auch hier innovative Entwicklungen ab. Kijvikai et al. gelang es in einer Pilotstudie an 7 Patienten durch eine Oberflächenkühlung mit laparoskopisch applizierter kühler physiologischer Kochsalzlösung eine Nierenparenchymtemperatur von weniger als 20 ℃ nach einer Einwirkzeit von etwa 8 min zu erzielen. Diese Temperatur konnte über einen Zeitraum von 30,4 min erhalten werden und führte zu einer Reduktion der Körpertemperatur der Patienten von 1,28 ℃ [56]. Ein weiterer interessanter Versuch besteht in der Anwendung von Gel-Eis, die von Schoeppler et al. kürzlich an einem ex-vivo Modell an porcinen Nieren publiziert wurde. Dabei wurden 4 verschiedene Kühlungstechniken verglichen: die konventionelle Crushed-Eis-Kühlung, die transarterielle Perfusionskühlung, die transureterale Perfusionskühlung, die in der Vergangenheit jeweils für die laparoskopische Nierenteilresektion beschrieben

wurden, und die Kühlung mit Freka-Gel-Eis. Die beiden Perfusionskühlungen erwiesen sich als insuffizient. Die Kühlung mit Freka-Gel-Eis erwies sich als vergleichbar mit der Crushed-Eis-Kühlung. Der Vorteil des Gel-Eises besteht durch die Gel-artige Konsistenz in der einfachen Applikation während minimal-invasiver Eingriffe, da das Gel-Eis gut durch Operationstrokare passt. Des weiteren kommt es zu einer guten Anlagerung des Gels an die Nierenoberfläche, die mehr Stabilität vermittelt, als ein rein liquides Kühlmittel mit wasserähnlicher Konsistenz [118].

Die beschriebenen Verbesserungen technischer Aspekte der minimal-invasiven Nierenteilresektion öffnen den Raum, das Potential dieses Eingriffes zu erweitern. Einerseits durch eine breitere Anwendung in immer mehr operativen Zentren, zum anderen aber auch durch eine Indikationserweiterung, z.B. auf renale Raumforderungen mit einer Größe über 4 cm. Auch hierfür gibt es inzwischen erste klinische Belege. Porpiglia et al. berichten von einer multizentrischen, europäischen Serie von 6 Zentren mit insgesamt 63 Patienten. Die Tumorgröße lag bei 4,7 cm (4,1 bis 7 cm). Die WIZ betrug 25,7 min, postoperative Komplikationen traten in etwa 15 % der Fälle auf. Die Rate maligner Tumoren lag bei 73 % und positive Schnittränder wurden in 6,5 % der Fälle beobachtet. Die Autoren halten die laparoskopische Nierenteilresektion auch bei Tumoren größer als 4 cm für technisch durchführbar, wenn eine entsprechende hohe Expertise in Bezug auf minimal-invasive Operationstechniken besteht [107].
Damit wird deutlich, dass die minimal-invasive Nierenchirurgie unter dem Aspekt des Organerhaltes zunehmend an Bedeutung gewinnt. Es ist damit zu rechnen, dass in der Zukunft diese OP-Technik den Status einer Standardoperation erfährt und, ähnlich wie die laparoskopische Tumornephrektomie die offene Tumornephrektomie abgelöst hat, den „Goldstandard“ – die retroperitoneale Nierenteilresektion – in der Zukunft sicher ergänzen wird.

5.3 Vergleich von 72 LPN und 70 LRN mit Tumorgrößen ≤ 4cm

Die Auswertung der perioperativen Daten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven. Die Operationszeiten, die Krankenhaus-Aufenthaltsdauer, die postoperativen Kreatinin- und Hämoglobinwerte liegen im gleichen Wertebereich, obwohl die Operationsziele so unterschiedlich sind und zwischen Organerhalt und Organentnahme differieren. Die medianen Tumorgrößen variieren zwischen durchschnittlich 20,0mm für die partielle Nephrektomie und 32,0mm für die Tumornephrektomie. Das ist durch die unterschiedliche Indikation begründet.

Die Gesamt-Komplikationsraten betragen für die partielle Nephrektomie 34,7% und für die Tumornephrektomie 20%. Diese Daten stimmen mit Studien für die jeweilige OP-Technik überein (siehe Kapitel 5.1 und 5.2). Nachblutungen und Urinome erhöhen die postoperative Komplikationsrate bei den LPN noch deutlich (10% bei LPN vs. 0% bei LRN). Durch das Ansteigen der Lernkurve und mehr chirurgische Routine sollte diese Rate im Laufe der Zeit kleiner werden. Die intraoperativen Komplikationsraten sind mit je 4,3% und 4,2% fast gleich. Die postoperativen leichten Komplikationen treten ebenfalls mit ähnlicher Häufigkeit auf, sodass man insgesamt von einem effizienten operativen Management bei beiden operativen Verfahren sprechen kann.
Das Gesamt-Überleben bei den LPN beträgt 98,6%, bei den LRN 91,0%. Das krankheitsspezifische Überleben ist 100% groß in der Gruppe der LPN gegenüber 97,0% in der Gruppe der LRN. Rezidivfrei leben 93,1 (LPN) bzw. 88,1% (LRN). Postoperativ metastasiert sind in der Gruppe der LPN 5,5% der Patienten, in der Gruppe der LRN 1,4%. Der relativ hohe Wert bei den LPN beruht auf der Patientenselektion, da hier drei Patienten mit Rezidivtumoren in verbliebenen Restnieren fernmetastasiert sind. Insgesamt ergeben die Daten, dass eine effiziente onkologische Tumorkontrolle mit beiden Operationstechniken möglich ist. Es liegt bei keinem Patienten eine Dialsyepflichtigkeit vor.
Trotz einer flachen Lernkurve und hohem apparativem Aufwand sollte, bei entsprechender Indikation, bei der Therapie eines NZK zur Teilresektion entschieden

werden. Langfristig ist das Risiko einer chronischen Niereninsuffizienz nach Organentfernung deutlich höher [128, 142]. Die Lebensqualität der Patienten ist nach Teilresektion höher als nach Organentfernung [69]. Die komplette Organentfernung ist ein Risikofaktor für eine spätere chronische Nierenfunktionseinschränkung. Gleichzeitig wird dadurch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und den Tod des Patienten erhöht. Für kleine Tumoren bei jüngeren Patienten gilt die Organentfernung bereits als Übertherapie [48]. Die Kosten für die LPN sind erhöht durch den größeren apparativen Aufwand, können aber durch die kürzere Krankenhaus-Aufenthaltsdauer wieder ausgeglichen werden [100].

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle der laparoskopischen Nierenchirurgie – der laparoskopischen Tumornephrektomie (LRN) und der laparoskopischen Nierenteilresektion (LPN) – zur operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms retrospektiv am Patientengut der Klinik für Urologie am Campus Mitte der Charité untersucht.

Das Ziel der Dissertationsschrift war die Beurteilung der Komplikationsrate und des postoperativen Verlaufes der laparoskopischen Operationstechniken und der Vergleich mit Daten aus der Literatur zu den offenen Operationstechniken. Des weiteren sollten die krankheitsspezifischen und allgemeinen Überlebensraten ermittelt werden, um Rückschlüsse auf die onkologische Tumorkontrolle der minimal-invasiven Operationstechniken zu ermöglichen.

Insgesamt wurden prä-, peri- und postoperative Daten sowie Angaben zum Langzeitverlauf von 304 operierten Patienten erhoben. Mittels einer telefonischen Abfrage wurde das Überleben der Patienten ermittelt. Bei 202 Patienten wurde im Zeitraum von Januar 1999 bis November 2004 eine laparoskopische Tumornephrektomie durchgeführt. Bei einer weiteren Gruppe von 102 Patienten erfolgte im Zeitraum von März 2001 bis Mai 2006 eine laparoskopische Nierenteilresektion. Bei einer Untergruppe von Patienten mit renalen Raumforderungen kleiner als 4 cm kamen beide OP-Techniken zur Anwendung. Hier wurden 70 Patienten mit laparoskopischer Tumornephrektomie und 72 Patienten, bei denen eine laparoskopische Nierenteilresektion durchgeführt worden war, miteinander verglichen.

Bei den 202 Patienten mit einer laparoskopischen radikalen Tumornephrektomie lagen in 92 % Nierenzellkarzinome (65 % T1-Läsionen) vor, bei 8 % wurden benigne Läsionen diagnostiziert. Die mediane OP-Zeit lag bei 185 min (70 – 435 min). In dieser Patientengruppe betrug die Inzidenz schwerer intra- und postoperativer Komplikationen 4,5 und 7 %. Bei einem medianen Follow-up von 42 Monaten (1 – 93 Monate) betrug die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren 80 %. Die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 88 %.

In der Gruppe der 102 Patienten, die mit einer laparoskopischen Nierenteilresektion behandelt wurden, konnte die Operation in 94 % der Fälle regelrecht durchgeführt werden. Die mediane Tumorgröße lag bei 22 mm (5 – 85 mm). Die mediane OP-Zeit lag bei 195 min (60 – 335 min). In 83 % der Operationen wurde die Nierenarterie intraoperativ während der Tumorresektion und der Phase der Blutstillung ausgeklemmt. Die mediane warme Ischämiezeit lag in diesen Fällen bei 24 min (6 – 75 min). Die Rate schwerer intra- und postoperativer Komplikationen betrug jeweils 3 und 14 %.
In 20 % wurden benigne und in 80 % maligne Raumforderungen diagnostiziert. Primär traten bei 10 Patienten R1-Situationen auf, in den meisten Fällen erfolgte eine Nachresektion. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 23 Monaten (4 – 62 Monate) betrug die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren 99 %. Die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit lag hier bei 100 %.

Der Vergleich der 70 Patienten mit LRN mit den 72 Patienten mit LPN zeigte eine signifikant höhere Rate an schweren postoperativen Komplikationen bei den Patienten mit einer laparoskopischen Nierenteilresektion (0 vs. 14 %, p=0,0014). Die Operationszeiten sowie die Gesamt- und krankheitsspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.
Die erhobenen klinischen Daten dieser retrospektiven Untersuchung belegen im Einklang mit der Literatur die zunehmende Bedeutung minimal-invasiver Operationstechniken der Nierenchirurgie. Die Ergebnisse der laparoskopischen radikalen Nephrektomie sind in Bezug auf wesentliche Parameter wie OP-Zeit, Komplikationen und onkologisches Outcome vergleichbar mit denen der offenen Tumornephrektomie. Die Ergebnisse untermauern die Tatsache, dass die laparoskopische OP-Technik in dieser Indikation Eingang in aktuelle Leitlinien gefunden hat.
Die laparoskopische partielle Nephrektomie stellt derzeit immer noch eine technisch-operative Herausforderung dar. Sowohl die Daten dieser Untersuchung als auch Literaturbefunde stützen die Empfehlung, diese Operationstechnik nur auf Zentren mit hoher Expertise und auf kleine, peripher gelegene Raumforderungen der Niere zu begrenzen. Obwohl in der vorliegenden Studie kein Unterschied zwischen LRN

und LPN in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten bestand, wiesen die mit einer LPN behandelten Patienten eine signifikant höhere Komplikationsrate auf.

Generell ist jedoch einzuschätzen, dass die zunehmende Erfahrung von Operateuren und die technische Weiterentwicklung der LPN zu einer Verringerung der Komplikationsrate führen wird.

Die vorliegende Untersuchung konnte demonstrieren, dass minimal-invasive nierenchirurgische Eingriffe technisch gut durchführbar und in den wesentlichen perioperativen und onkologischen Parametern vergleichbar sind mit den offenen OP-Techniken. Kürzere Lernkurven, eine große Erfahrung der Operateure sowie technische Innovationen sind Grundvoraussetzungen für eine noch breitere klinische Anwendung der minimal-invasiven Nierenchirurgie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms.

7. Literaturverzeichnis

1. Allaf M, Bhayani SB, Rogers C, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: evaluation of long-term oncological outcome. J Urol. 2004;172:871-3.
2. Aron M, Koenig P, Kaouk JH, et al. Robotic and laparoscopic partial n ephrectomy: a matched-pair comparison from a high-volume center. BJU International. 2008;102:86-92.
3. Batzler WU, Bertz J, Hentschel S, et al. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin. 2008.
4. Becker F, Siemer S, Hack M, et al. Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4cm. Eur Urol. 2006;49:1058-64.
5. Bensalah K, Pantuck A, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. Eur Urol. 2010;57:466-73.
6. Benway BM, Wang AJ, Cabello JM, et al. Robotic partial nephrectomy with sliding-clip renorrhaphy: technique and outcomes Eur Urol. 2009;55:592-9.
7. Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more J Urol. 2009;182:2172-6.
8. Bjorge T, Tretli S, Engeland A. Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. Am J Epidemiol. 2004;160:1168-76.

9. Blom JHM, Poppel Hv, Maréchal JM. 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;55:28-34.

10. Boeckmann W, Jakse G. Nierenzellkarzinom. In: Rübben H (Hrsg), Uroonkologie. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2001. p. 23-56.

11. Breda A, Stepanian SV, Lam JS, et al. Use of haemostatic agents and glues during laparoscopic partial nephrectomy:a multi-institutional survey from the United States and Europe of 1347 cases. Eur Urol. 2007;52:798-803.

12. Breda A, Stepanian SV, Liao J, et al. Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe. J Urol. 2007;178:47-50.

13. Breda A, Finelli A, Janetschek G, et al. Complications of laparoscopic surgery for renal masses: prevention, management, and comparison with the open experience. Eur Urol. 2009;55:836-50.

14. Buerschaper G. Dissertation: Stellenwert der Lymphadenektomie und Notwendigkeit der Adrenalektomie bei der transperitonealen Tumornephrektomie des Nierenzellkarzinoms. Berlin: Humboldt-Universität; 1999.

15. Cestari A, Guazzoni G, Buffi MN, et al. Laparoscopic cryoablation of small renal masses: technique and results after 6-year experience. Eur Urol supplements. 2007;6:646-52.

16. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. J Urol. 2006;175:425-31.

17. Cheung M, Lee Y, Rindani R, et al. Oncological outcome of 100 laparoscopic radical nephrectomies for clinically localized renal cell carcinoma. ANZ J Surg. 2005;75:593-6.

18. Chow W, Devesa SS, Warren JL, et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. J Am Med Assoc. 1999;281:1628-31.

19. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol. 1991;146:278-82.

20. Cortesi N, Ferrari P, Zambarda E. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. Endoscopy. 1976;8:33.

21. De Mulder PHM, Patard JJ, Szczylik C, et al. Current status of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol supplements. 2007;6:665-71.

22. Deane LA, Clayman RV. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: radical and total. BJU International. 2007;99:1251-7.

23. Deger S, Wille A, Roigas J, et al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic radical nephrectomy: techniques and outcome. Eur Urol supplements. 2007;6:630-4.

24. Desai MM, Gill IS, Ramani AP, et al. The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy. BJU International. 2005;95:377-83.

25. Dhote R, Thiounn N, Debré B, et al. Risk factors for adult renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2004;31:237-47.

26. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications - A new proposal with evaluation in a cohort with 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240:205-13.

27. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell cancer. N Engl J Med. 2007;356:125-34.

28. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus Interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007;370:2103-11.

29. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10year followup. J Urol. 2000;163:442-5.

30. Fergany AF, Saad IR, Woo L, et al. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. J Urol. 2006;175:1630-3.

31. Ficarra V, Galfano A, Novara A. Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. World J Urol. 2008;26:115-25.

32. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery Eur Urol. 2009;56:786-93.

33. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol. 2004;171:1071-6.

34. Foley FEB, Mulvaney WP, Richardson EJ, et al. Radical nephrectomy for neoplasm. J Urol. 1952;68:39.

35. Gill IS, Kavoussi L, Lane BR, et al. Comparison of 1800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol. 2007;178:41-6.

36. Giuliani L, Giberti C, Martorana G, et al. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long term results and prognostic factors. J Urol. 1990;143:468-73.

37. Gong EM, Lyon MB, Orvieto MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy: comparison of clinical stage T1 and T2 renal tumors. Urol. 2006;68:1183-7.

38. Guillonneau B, Bermúdez H, Gholami S, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor:single center experience comparing clamping and no clamping techniques of the renal vasculature. J Urol. 2003;169:483-6.

39. Haber GP, White WM, Crouzet S, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: single-surgeon matched cohort study of 150 patients. Urol. 2010;76:754-8.

40. Häcker A, Michel MS, Koehrmann KU. Extracorporeal organotripsy for renal tumours. Curr Opin Urol. 2003;13:221-5.

41. Hayn MH, Schwaab T, Underwood W, et al. Renal nephrometry score predicts surgical outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. BJU International. 2010.

42. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. World J Urol. 2004;22:307-15.

43. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. J Urol. 2007;177:862-6.

44. Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10year followup. J Urol. 1999;161:33-5.

45. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. J Urol. 2002;167:57-60.

46. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, et al. Rising incidence of small renal masses : a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98:1331-4.

47. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2006;7:735-40.

48. Huang WC, Elkin EB, Levey AS. Partial nephrectomy vs. radical nephrectomy in patients with small renal tumors: is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? J Urol. 2009;181:55-62.

49. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:2271-81.

50. Janetschek G. Laparoscopic partial nephrectomy: how far have we gone? Curr Opin Urol. 2007;17:316-21.

51. Janetschek G, Zimmermann R. Complications of laparoscopic partial nephrectomy. World J Urol. 2008;26:531-7.

52. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology. 1998;51(203-205).

53. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57:43-66.

54. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, et al. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. BJU International. 2007;100:802-8.

55. Kelling G. Die Tamponade der Bauchhöhle mit Luft zur Stillung lebensgefaehrlicher Intestinalblutungen. Münch med Wochenschrift. 1901;48:1535.

56. Kijvikai K, Viprakasit D, Milhoua P, et al. A simple, effective method to create laparoscopic renal protective hypothermia with cold saline surface irrigation: clinical application and assessment. J Urol. 2010;184:1861-66.

57. Klingler HC, Susani M, Seip R, et al. A novel approach to energy ablative therapy of small renal tumours: laparoscopic high-intensity focused ultrasound. Eur Urol. 2008;53:810-6.

58. Klotz PG. Results of partial nephrectomy. J Urol. 1960;84:521-6.

59. Kouba E, Smith A, McRackan D, et al. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. J Urol. 2007;177:466-70.

60. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry-score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. J Urol. 2009;182:844-53.

61. Lam JS, Shvarts O, AJ P. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. Eur Urol. 2004;45:692-705.

62. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol. 2005;173:1853-62.

63. Lam JS, Belldegrun AS, AJ P. Long-term outcomes of the surgical management of renal cell carcinoma. World J Urol. 2006;24:255-66.

64. Lam JS, Breda A, Belldegrun AS, et al. Evolving principles of surgical management and prognostic factors for outcome in renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006;24:5565-75.

65. Lam JS, Klatte T, Kim H, et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. Crit Rev Onc. 2008;65:235-62.

66. Lane BR, Gill IS. 5-year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. J Urol. 2007;177:70-4.

67. Lee CT, Katz J, Shi W, et al. Surgical management of renal tumors 4cm or less in a contemporary cohort. J Urol. 2000;163:730-6.

68. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7cm results in outcome similar to radical nephrectomy. J Urol. 2004;171:1066-70.

69. Lesage K, Joniau S, Fransis K, et al. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. Eur Urol. 2007;51:614-20.

70. Lindblad P, Mellemgaard A, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormons Int J Cancer. 1995;61:192-8.

71. Link RE, Bhayani SB, Allaf M, et al. Exploring the learning curve, pathological outcomes and perioperative morbidity of laparoscopic partial nephrectomy for renal mass. J Urol. 2005;173(1690-1694).

72. Link RE, Permpongkosol S, Gupta A, et al. Cost analysis of open, laparoscopic, and percutaneous treatment options for nephron-sparing surgery J Endo Urol. 2006;20:782-9.

73. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2010.

74. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, et al. 2004 WHO Classification of the renal tumours of the adults. Eur Urol. 2006;49:798-805.

75. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, et al. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. Int J Urol. 2009;16:432-43.

76. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma - age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982 - 1997). Urology. 2000;56:58-62.

77. Mabjeesh NJ, Avidor Y, Matzkin H. Emerging nephron sparing treatments for kidney tumors: a continuum of modalities from energy ablation to laparoscopic partial nephrectomy. J Urol. 2004;171:553-60.

78. Makhoul B, De La Taille A, Vordos D, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for T1 renal cancer: the gold standard?A comparison of laparoscopic vs open nephrectomy. BJU International. 2004;93:67-70.

79. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. Int J Cancer. 1995;61(601-605).

80. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. Eur Urol. 2009;55:1171-8.

81. Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF, et al. Global increases in kidney cancer incidences, 1973 - 1992. Eur J Cancer Prev. 2002;11:171-87.

82. McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, et al. International renal-cell cancer study. II. Analgesics. Int J Cancer. 1995;60:345-9.

83. McDougall ME, Clayman RV. Advances in laparoscopic urology part I. History and development of procedures Urology. 1994;43:420-6.

84. McLaughlin JK, Chow W, Mandel JS, et al. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. Int J Cancer. 1995;63:216-21.

85. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemgaard A, et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. Int J Cancer. 1995;60:194-8.

86. Mellemgaard A, Lindblad P, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. III. Role of weight, height, physical activity, and use of amphetamines Int J Cancer. 1995;60:350-4.

87. Mottrie A, Schatteman P, De Wil P, et al. Validation of the preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) score in a robot-assisted partial nephrectomy series. World J Urol. 2011.

88. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J. Survival and prognostic stratification of 670 Patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17:2530-40.

89. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-Alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002;20:289-96.

90. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus Interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:115-24.

91. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial Lancet. 2008;372:449-56.

92. Mouraviev V, Joniau S, Van Poppel H, et al. Current status of minimal invasive ablative techniques in the treatment of small renal tumours. Eur Urol. 2007;51:328-36.

93. Nguyen MM, Gill I. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. J Urol. 2008;179:627-32.

94. Novick AC, Lane BR. Nephron sparing surgery. BJU International. 2007;99:1245-50.

95. Ono Y, Hattori R, Gotoh M, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already? Curr Opin Urol. 2005;15:75-8.

96. Ozkara H, Watson LR. Laparoscopic surgery in urology. Int Urol Nephr. 1992;24:461-4.

97. Pantuck A, Zisman A, Dorey F. Renal cell carcinoma wih retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. J Urol. 2003;169:2076-83.

98. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166:1611-23.

99. Pareek G, Hedican SP, Gee JR, et al. Meta-analysis of the complications of laparoscopic renal surgery: comparison of procedures and techniques J Urol. 2006;175:1208-13.

100. Park S, Pearle MS, Cadeddu JA, et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: cost comparison with analysis of individual parameters. Endo Urol. 2007;21:1449-54.

101. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer Journal Clin. 2005;55:74-108.

102. Patard JJ, Pouessel D, Bensalah K, et al. Targeted therapy in renal cell carcinoma. World J Urol. 2008;26:135-40.

103. Permpongkosol S, Chan DY, Link RE, et al. Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. J Urol. 2005;174:1222-5.

104. Permpongkosol S, Link RE, Su L, et al. Complications of 2775 urologic laparoscopic procedures: 1993 - 2005 J Urol. 2007;177:580-5.

105. Porpiglia F, Renard J, Billia M, et al. Is renal warm ischemia over 30 minutes during laparoscopic partial nephrectomy possible? One-year results of a prospective study. Eur Urol. 2007;52:1170-8.

106. Porpiglia F, Volpe A, Billia M, et al. Laparoscopic versus open partial nephrectomy: analysis of the current literature. Eur Urol. 2008;53:732-43.

107. Porpiglia F, Fiori C, Piechaud T, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for large renal masses: results of a European survey. World J Urol. 2010;28:525-9.

108. Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer J Clin Oncol. 1999;17:2859-67.

109. Rassweiler JJ, Abbou C, Janetschek G, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: the European experience. Urologic Clinics of North America 2000;27:1-13.

110. Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T, et al. The natural history of small renal masses. J Urol. 2000;164:1143-7.

111. Reynolds WJ. The first laparoscopic cholecystectomy JSLS. 2001;5:89-94.

112. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol. 1969;101:297-301.

113. Rudolph B. Standartisierte pathologische Befunde beim Nierenzellkarzinom. In: Schnorr D, Loening S A (Hrsg), Nierenzellkarzinom. Berlin Wien: Blackwell Wissenschaftsverlag; 1998.

114. Saika T, Ono Y, Hattori R, et al. Long-term outcome of laparoscopic radical nephrectomy for pathologic T1 renal cell carcinoma. Urol. 2003;62:1018-23.

115. San Francisco IF, Sweeney MC, Wagner AA. Robot-assisted partial nephrectomy: early unclamping technique. J Endo Urol. 2011;25:308-9.

116. Schlehofer B, Pommer W, Mellemgaard A, et al. International renal-cell cancer study. VI. The role of family and medical history. Int J Cancer. 1996;66:723-6.

117. Schmitz-Dräger BJ, Ebert T. Nierenparenchymtumoren. In: Jocham D, Miller K (Hrsg), Praxis der Urologie in zwei Bänden. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2002. p. 57-83.

118. Schoeppler G, Klippstein E, Hell J, et al. Prolonged cold ischemia time for laparoscopic partial nephrectomy with a new cooling material: Freka-Gelice--a comparison of four cooling methods. J Endo Urol. 2010;24:1151-54.

119. Schröder J. Nierenzellkarzinome: Klassifikation, Subtypisierung und prognostische Faktoren. In: Schnorr D, Loening S A (Hrsg), Nierenzellkarzinom. Berlin Wien: Blackwell Wissenschaftsverlag; 1998. p. 35-49.

120. Schuessler WW, Vancaillie TG, Reich H, et al. Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. J Urol. 1991;145:988-91.

121. Schumacher K. Therapie maligner Tumoren. Stuttgart: Schattauer; 2000.

122. Shao P, Qin C, Yin C, et al. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes. Eur Urol. 2010;59:849-55.

123. Shuford MD, McDougall ME, Chang SS, et al. Complications of contemporary radical nephrectomy: comparison of open vs. laparoscopic approach. Urol oncol. 2004;22:121-6.

124. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. J Urol. 2004;171:2155-9.

125. Silverman SG, Gan YU, Mortele KJ, et al. Renal masses in the adult patient: the role of percutaneous biopsy. Radiology. 2006;240:6-22.

126. Simmons MN, Gill IS. Decreased complications of contemporary laparoscopic partial nephrectomy: use of a standardized reporting system. J Urol. 2007;177:2067-73.

127. Simmons MN, Chung BI, Gill IS. Perioperative efficacy of laparoscopic partial nephrectomy for tumors larger than 4 cm. Eur Urol. 2009;55:199-208.

128. Snow DC, Bhayani SB. Chronic renal insufficiency after laparoscopic partial nephrectomy and radical nephrectomy for pathologic T1a-lesions. J Endo Urol. 2008;22:337-41.

129. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edition. 2009:255-7.

130. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28:1061-8.

131. Störkel S, Eble JN, Adlakha A, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale contre le cancer (UICC) and The American Joint Comitee on Cancer (AJCC) Cancer. 1997;80:987-9.

132. Störkel S. Nierenzelltumoren - Pathomorphologische Diagnostik im Lichte moderner Pharmakotherapie. Pathologe. 2010;31:50-3.

133. Vander Eeckt K, Joniau S, Van Poppel H. Open surgery for localized RCC. TheScientificWorldJOURNAL. 2007;7:742-52.

134. Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, et al. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. J Urol. 2007;178:379-86.

135. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. World J Urol. 2010;28:319-27.

136. Wernecke KD. Medizinische Biometrie - Planung und Auswertung medizinischer Studien. Berlin: Institut für medizinische Biometrie, Universitätsklinikum Charité der Humboldt-Universität zu Berlin; 2001.

137. Winfield HN, Donovan JF, Lund GO, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: initial experience and comparison to the open surgical approach. J Urol. 1995;153:1409-14.

138. Wolk A, Gridley G, Niwa S, et al. International renal-cell cancer study. VII. Role of diet. Int J Cancer. 1996;65(67-73).

139. Wunderlich H, Schumann S, Jantitzky V, et al. Increase of renal cell carcinoma incidence in central Europe. Eur Urol. 1998;33(538-541).

140. Zisman A, Chao D, Pantuck A, et al. Unclassified renal cell carcinoma:clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. J Urol. 2002;168:950-5.

141. Zorn KC, Gong EM, Orvieto MA, et al. Impact of collecting-system repair during laparosopic partial nephrectomy. J Endo Urol. 2007;21:315-20.

142. Zorn KC, Gong EM, Orvieto MA, et al. Comparison of laparoscopic partial and radical nephrectomy: effects on long-term serum creatinine. Urol. 2007;69:1035-40.

8. Abkürzungsverzeichnis

NZK	-	Nierenzellkarzinom
mNZK	-	metastasiertes Nierenzellkarzinom
LRN	-	laparoskopische radikale Nephrektomie
LPN	-	laparoskopische partielle Nephrektomie
vHL-Gen	-	von-Hippel-Lindau-Gen
RFA	-	Radio-Frequenz-Ablation
CA	-	Kryoablation
HIFU	-	high-intensity focused ultrasound
MDR-Gen	-	multi-drug-resistance-Gen
VEGF	-	vascular endothelial growth factor
PDGF	-	platelet-derived growth factor
TKI	-	Tyrosinkinaseinhibitor
mTOR	-	mammalian target of rapamycin
WIZ	-	warme Ischämie-Zeit
ATN	-	akute Tubuluszellnekrose

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. J. Roigas möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken. Als wissenschaftlichem Leiter der Untersuchungen und geduldigem, zuverlässigem Ansprechpartner gilt ihm mein tiefer Dank und Respekt.

Bei Herrn OA Dr. A. Wille möchte ich mich für die motivierende und verständnisvolle Begleitung insbesondere zu Beginn der Bearbeitung des Themas bedanken.

Bei allen Mitarbeitern der Station 128 der Klinik für Urologie/CCM und des zahnärztlichen Nachtnotdienstes am Check Point Charlie möchte ich mich für die aufmunternden Worte und die Bereitstellung von PC-Arbeitsplätzen, auch zu ungewöhnlichen Zeiten, herzlich bedanken.

Meinem Kollegen Dr. med. dent F. Priepke gilt für seine freundschaftlichen Ratschläge in allen Lebenslagen mein besonderer Dank.

Meinen Brüdern und ihren Familien sowie meiner Freundin Cornelia danke ich für ihre Geduld und dafür, dass sie für mich da sind.

10. Lebenslauf

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

11. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Ann Lau, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “Laparoskopische Nierentumorchirurgie – Auswertung perioperativer Daten, Komplikationen und Follow-up von 300 Patienten der Klinik für Urologie der Charité Campus Mitte“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

…… ……..
Datum Unterschrift