

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

DISSERTATION

Retrospektive Analyse zum operativen, onkologischen und  
funktionellen Ergebnis von Patienten mit Nierenzellkarzinom im  
Stadium pT1/pT2

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stephanie Buhl

aus Berlin

Datum der Promotion: 16.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstrakt</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1 Das Nierenzellkarzinom</b> .....	<b>7</b>
1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie .....	7
1.1.2 Symptomatik .....	8
1.1.3 Diagnostik, Klassifikation und Histologie .....	9
<b>1.2 Therapie des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms</b> .....	<b>13</b>
1.2.1 Radikale Nephrektomie.....	13
1.2.1.1 Offene radikale Nephrektomie.....	14
1.2.1.1.1 Offene radikale Nephrektomie - transperitoneal .....	14
1.2.1.1.2 Offene radikale Nephrektomie - retroperitoneal .....	14
1.2.1.1.3 Offene radikale Nephrektomie - thorakoabdominal.....	14
1.2.1.2 Laparoskopische radikale Nephrektomie.....	14
1.2.1.2.1 Laparoskopische radikale Nephrektomie - transperitoneal .....	15
1.2.1.2.2 Laparoskopische radikale Nephrektomie - retroperitoneal .....	15
1.2.2 Partielle Nephrektomie.....	15
1.2.2.1 Offene partielle Nephrektomie .....	16
1.2.2.1.1 Offene partielle Nephrektomie – transperitoneal .....	16
1.2.2.1.2 Offene partielle Nephrektomie – retroperitoneal .....	16
1.2.2.2 Laparoskopische partielle Nephrektomie .....	16
1.2.2.3 Roboter-assistierte laparoskopische partielle Nephrektomie.....	17
1.2.3 Adrenalectomie und Lymphadenektomie.....	17
1.2.4 Experimentelle Therapieverfahren.....	17
1.2.4.1 Active Surveillance.....	17
1.2.4.2 Ablative Therapien .....	18
<b>1.3 Therapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms</b> .....	<b>18</b>
<b>1.4 Prognose des Nierenzellkarzinoms</b> .....	<b>18</b>
<b>1.5 Nachsorge des Nierenzellkarzinoms</b> .....	<b>20</b>
<b>1.6 Fragestellung und Ziele der Arbeit</b> .....	<b>21</b>
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	<b>22</b>
<b>2.1 Patienten</b> .....	<b>22</b>
2.1.1 Einschlusskriterien .....	22
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	22
<b>2.2 Methoden</b> .....	<b>23</b>
2.2.1 Datenerhebung .....	23
2.2.1.1 Retrospektive Daten.....	23
2.2.1.2 Follow-Up Daten .....	23
2.2.2 Klinische Datenbank .....	24
2.2.2.1 Allgemeine Patientendaten .....	24
2.2.2.2 Histopathologische Befunde .....	25
2.2.2.3 Präoperative Daten.....	26
2.2.2.4 Intraoperative Daten .....	27
2.2.2.5 Postoperative Daten .....	28
2.2.2.6 Onkologisch und funktionelle Nachsorgedaten.....	29
2.2.3 Statistik.....	<b>30</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
<b>3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs mit lokal begrenzten Nierenzellkarzinom nach operativer Therapie</b> .....	<b>31</b>
3.1.1 Präoperative Charakteristika nach Tumorstadium.....	32

3.1.1.1 Vorerkrankungen und allgemeine Patientendaten .....	32
3.1.1.2 Maligne Zweittumore .....	33
3.1.1.3 Diagnostik und klinische Symptomatik .....	34
3.1.2 Histopathologische Befunde .....	35
3.1.2.1 Synchroner Metastasen .....	37
<b>3.2 Prä-, intra- und postoperative Ergebnisse nach operativen Verfahren .....</b>	<b>37</b>
3.2.1 Präoperative Charakteristika nach operativen Verfahren .....	39
3.2.2 Intraoperative Ergebnisse nach operativen Verfahren .....	40
3.2.3 Postoperative Ergebnisse nach operativen Verfahren .....	43
<b>3.3 Onkologische Ergebnisse im Follow-Up nach Tumorstadium und operativen Verfahren 46</b>	<b>46</b>
3.3.1 Gesamtüberleben nach operativen Verfahren .....	46
3.3.1.1 Gesamtüberleben nach RN .....	46
3.3.1.2 Gesamtüberleben nach PN .....	47
3.3.1.3 Gesamtüberleben nach RAPN .....	47
3.3.2 Gesamtüberleben nach Tumorstadium .....	48
3.3.2 Rezidiv-freies Überleben nach operativen Verfahren .....	49
3.3.3.1 Rezidiv-freies Überleben nach RN .....	49
3.3.3.2 Rezidiv-freies Überleben nach PN .....	50
3.3.3.3 Rezidiv-freies Überleben nach RAPN .....	50
3.3.4 Rezidiv-freies Überleben nach Tumorstadium .....	51
3.3.5 Metastasen-freies Überleben nach operativen Verfahren .....	52
3.3.5.1 Metastasen-freies Überleben nach RN .....	52
3.3.5.2 Metastasen-freies Überleben nach PN .....	53
3.3.5.3 Metastasen-freies Überleben nach RAPN .....	54
3.3.6 Metastasen-freies Überleben nach Tumorstadium .....	55
3.3.7 Metastasierungsverlauf .....	56
<b>3.4 Funktionelle Ergebnisse im Follow-Up nach Tumorstadium bzw. operativen Verfahren. 57</b>	<b>57</b>
3.4.1 Nierenfunktion .....	57
3.4.2 Gesundheitszustand, Lebensqualität .....	59
<b>3.5 Analyse zum Trend operativer Verfahren im Verlauf .....</b>	<b>60</b>
3.5.1 Verhältnis radikale Nephrektomie vs. partielle Nephrektomie .....	60
3.5.2 Verhältnis offene vs. laparoskopische operative Verfahren .....	62
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>66</b>
4.1 Bewertung der Charakteristika des Patientenkollektivs .....	66
4.2 Bewertung operativer Ergebnisse des NZK im Tumorstadium pT1/pT2 .....	67
4.3 Bewertung onkologischer Ergebnisse im Follow-Up .....	72
4.4 Bewertung funktioneller Ergebnisse im Follow-Up .....	74
4.5 Bewertung zur Trendanalyse operativer Verfahren .....	76
4.6 Zusammenfassung .....	77
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>81</b>
<b>6. Anhang .....</b>	<b>88</b>
6.1 Anlage 1: Charlson Komorbiditätsindex .....	88
6.2 Anlage 2: Modifizierte Klassifikation nach Clavien Dindo .....	89
6.3 Anlage 3: Fragebogen .....	90
<b>7. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
<b>8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
8.1 Tabellen .....	93
8.2 Abbildungen .....	94
<b>9. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>95</b>
<b>10. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....</b>	<b>96</b>
<b>11. Lebenslauf .....</b>	<b>97</b>
<b>11. Danksagung .....</b>	<b>99</b>

## **Abstract**

Incidence rates of renal cell cancer and especially of small renal masses in low tumor stages are reported to be increasing (1). For localized tumors surgery is the only definitive curative treatment (2). Since the beginning of renal tumor surgery surgical techniques have constantly changed (2). Current guidelines recommend a different surgical approach according to tumor stage (3).

The aim of this study was a retrospective investigation of peri- and postoperative clinical outcomes, as well as oncological and functional long-term results of patients with pT1 and pT2 renal cell cancer (RCC). Current treatment recommendations were compared to the results of our center.

A cohort of 758 patients with pT1/2 RCC, who underwent a radical (RN) or partial nephrectomy (PN) at the Department of Urology at the Charité University hospital Berlin between 01/2008 and 10/2014 were investigated in this study. Data acquisition was accomplished by a systematic review of electronic patient records as well as through a written and/or oral follow-up using a questionnaire.

Peri- and postoperative results showed lower blood loss and less intra- and postoperative complications after laparoscopic than after open RN/PN. Functional short- and long-term results showed a higher increase of serum creatinine and higher decrease of glomerular filtration rate (GFR) after RN. There was no difference in health status and quality of life. A follow-up was achieved in 65,8% of the cases. Deaths were reported for 10,4%, as well as a recurrence and metastasis rates in 4,7% and 8,4% of the cases. There was no difference in oncological long-term overall survival outcome for open and laparoscopic RN/PN respectively. The analysis of surgical techniques showed a trend to PN in all tumor stages. PN was the most common procedure in pT1a tumors, whereas RN was more frequently used for pT1b tumors. Laparoscopic RN was the main used procedure for pT2 tumors. Adrenalectomy or lymphadenectomy were only done in exceptions.

In conclusion, every investigated surgical approach proved to be a safe therapeutic treatment, with good oncological and functional short and long-term results, which were comparable to other studies. Furthermore, our results of pT1a and pT2 renal cell cancer were conform with current treatment recommendations, however nephron sparing surgery (PN) should be more frequently used for pT1b tumors.

## Abstrakt

Steigende Neuerkrankungsraten vor allem kleiner Nierenzellkarzinome (NZK) in niedrigem Tumorstadium werden beobachtet (1). Für lokalisierte Tumore stellt die chirurgische Entfernung den einzigen kurativen Therapieansatz dar (2). Seit Einführung der Nierentumorchirurgie haben sich operative Techniken jedoch einem ständigen Wandel unterzogen (2). Je nach Tumorstadium empfehlen aktuelle Leitlinien ein differenziert unterschiedliches chirurgisches Vorgehen (3).

Ziele der vorliegenden Arbeit waren die retrospektive Untersuchung peri- und postoperativer klinischer Verläufe, sowie die Erhebung des onkologischen und funktionellen Langzeitverlaufes in Abhängigkeit vom angewendeten operativen Verfahren bei Patienten mit NZK im Tumorstadium pT1/pT2. Zudem erfolgte ein Vergleich aktueller Therapieempfehlungen mit den Ergebnissen unseres Zentrums.

In einer retrospektiven, unizentrischen Untersuchung wurden 758 Patienten mit NZK als Entlassungsdiagnose im Stadium pT1/pT2, die im Zeitraum von 01/2008 bis 10/2014 an der Klinik für Urologie der Charité -Universitätsmedizin Berlin eine radikale (RN) bzw. partielle Nephrektomie (PN) erhalten hatten eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte systematisch an Hand elektronisch gespeicherter Patientendaten im Klinikinformationssystem (KIS), sowie durch schriftliche und/oder telefonische Nachbefragung mittels Fragebogen.

Die Ergebnisse der peri- und postoperativen RN/PN Datenauswertung zeigten für laparoskopisch durchgeführten Verfahren gegenüber den offenen einen geringeren Blutverlust, sowie niedrigere intra- als auch postoperative Komplikationsraten. Die funktionellen Kurz- und Langzeitergebnisse der Nierenfunktion zeigten nach RN einen höheren Anstieg im Serumkreatinin und stärkere Abnahme der Glomerulären Filtrationsrate (GFR). Kein Unterschied zeigte sich in Gesundheitszustand bzw. Lebensqualität. Eine Nachsorge konnte in 65,8% der Fälle durchgeführt werden. Insgesamt verstarben 10,4% der Patienten, 4,7% und 8,4% erlitten ein Rezidiv bzw. eine Metastasierung. Onkochirurgische Langzeitergebnisse zeigten keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen dem laparoskopischen und offen Verfahren für jeweils RN/PN. Die Trendanalyse der operativen Verfahren an unserem Zentrum zeigte eine Zunahme an PN für alle Tumorstadien im untersuchten Zeitraum. Im Stadium pT1a wurde die PN als häufigstes Verfahren durchgeführt, für pT1b galt dies für die RN. Die laparoskopische RN war das häufigste

Verfahren für pT2 Tumore. Eine Adrenalektomie oder Lymphadenektomie wurde nur in Ausnahmefällen vorgenommen.

Zusammenfassend stellten alle chirurgischen Methoden dieser Arbeit sichere Therapieverfahren dar, mit guten onkochirurgischen und funktionellen Kurz- und Langzeitergebnissen, die vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien waren. Aktuelle Therapieempfehlungen wurde an unserem Zentrum für pT1a und pT2 NZK entsprochen, für pT1b Tumore sollte das nierenerhaltende OP Verfahren noch öfter eingesetzt werden.

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Nierenzellkarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie

Das Nierenzellkarzinom (NZK) stellt 2-3% aller Krebserkrankungen dar und ist neben dem Prostata- und Harnblasenkarzinom einer der häufigsten urologischen Tumore (3,4). Die Inzidenz variiert weltweit, ist jedoch am höchsten in den entwickelten Industrienationen, die genauen Gründe hierfür sind unklar (5). In Europa wurden im Jahr 2012 84 400 neu aufgetretene Nierenzellkarzinome, sowie 34 700 NZK assoziierte Todesfälle detektiert (6). Die Gesamtmortalität hat jedoch seit den 1990er Jahren in Europa abgenommen, welches wahrscheinlich auf eine zunehmend frühere Erkennung und Therapieverbesserung, sowie auf Modifikation von Risikofaktoren wie z.B. Rauchen zurückzuführen ist (7).

Von der Erkrankung betroffen sind insgesamt mehr Männer als Frauen mit einer Verteilung von 1,5:1 (Männer:Frauen), das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 60-70 Jahren (3). Die genaue Ätiologie des Nierenzellkarzinoms ist unklar, jedoch gibt es bekannte Risikofaktoren und genetische Komponenten, die eine wichtige Rolle zu spielen scheinen (8). Als Risikofaktoren werden derzeit Rauchen, Übergewicht und Bluthochdruck angesehen (9,10). Jedoch stellen nur Tabakkonsum und Übergewicht echte dosisabhängige Risikofaktoren dar (9). Außerdem werden diverse andere risikoerhöhende Lifestylefaktoren in der Literatur diskutiert, wie beispielsweise vermehrter Konsum von rotem Fleisch (11). Auch berufsbedingte Exposition zu Stahl, Eisen, Hydrocarbon, Asbest und Cadmium, sowie eine Tätigkeit in der Glasherstellung oder der Feuerwehr erhöhen das Risiko (9). Wichtigste protektive Faktoren sind die Reduktion des Übergewichtes und Einstellung des Tabakkonsums (11). Ein geringer bis moderater Alkoholkonsum scheint hingegen einen protektiven Einfluss auf die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms zu haben (12). Eine weitere Risikogruppe stellen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Langzeitdialyse dar (13).

Neben einer Reihe von genetischen Faktoren und hereditären Formen des Nierenzellkarzinoms, wie beispielsweise dem Birt-Hogg-Dubé Syndrom, dem hereditären papillären Nierenzellkarzinom oder der Tuberösen Sklerose, soll an dieser Stelle vor allem das Von-Hippel-Lindau Syndrom (VHL) erwähnt werden (14). Insgesamt sind ca. 2 % aller

Nierenzellkarzinome familiär bedingt (15). Bei ca. 34-56% der sporadisch auftretenden Nierenzellkarzinome wird eine Mutation des VHL Gens gefunden (16). Das VHL Syndrom ist ein seltenes autosomal-dominant vererbtes Tumorprädispositionssyndrom (14). Es kommt hierbei zur Mutation beider Allele des VHL Gens (Tumorsuppressorgen) auf dem kurzen Arm des Chromosom 3 (VHL 3p25-26) (17). Als Folge akkumuliert der Transkriptionsfaktors HIF- $\alpha$ , wodurch u.a. die Wachstumsfaktoren VEGF und PDGF hochreguliert werden, welche eine Tumorentstehung begünstigen (17–19). Typischerweise entwickeln betroffene Patienten gehäuft sowohl benigne als auch maligne v.a. vaskuläre Tumore wie z.B. Hämangioblastome des ZNS oder der Retina, Phäochromozytome und renale Neoplasien wie renale Zysten und klarzellige Nierenzellkarzinome (18). Ein sehr frühes Erkrankungsalter und/oder multilokuläres, bzw. bilaterales Auftreten, sollte an ein VHL denken lassen (20). Die häufigste Todesursache stellt unter diesen Patienten das metastasierte klarzellige Nierenzellkarzinom dar (21).

### **1.1.2 Symptomatik**

Typischerweise sind betroffene Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung klinisch asymptomatisch, auch gibt es keine NZK Frühsymptome (3). Nur etwa 30% der Nierenzellkarzinome werden überhaupt auf Grund von bestehenden Symptomen diagnostiziert (22). Zu den typischen klinischen, wenn auch späten Symptomen zählen Flankenschmerzen, Makrohämaturie sowie ein tastbarer Tumor. Jedoch stellen sich mit dieser in der Literatur beschriebenen klassischen Trias nur sehr wenige der Patienten vor, eine vollständige Symptomtrias weisen nur ca. 6-10% der Patienten auf (3). Meist korreliert dies mit einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung, sowie insgesamt schlechteren Prognose (23).

Paraneoplastische Symptome sind in der Regel auf eine Proteinproduktion des Tumors selbst zurückzuführen und betreffen sowohl lokalisierte, als auch bereits metastasierte Tumore (24). Es wird angenommen, dass insgesamt ca. 10-40% der NZK Patienten im Verlauf der Erkrankung paraneoplastische Symptome entwickeln (25). Sie führen oft dazu, dass die renale Neoplasie nur zufällig im Rahmen erweiterter Diagnostik entdeckt wird, da klinisch im Vordergrund initial beispielsweise intermittierendes Fieber, Hypertonie, Anämie, Hyperkalziämie, Hypoglykämie, Erythrozytose oder eine Leberdysfunktion (Stauffer Syndrom) standen (22). Paraneoplastische Symptome verschlechtern die Prognose des Patienten erheblich (24). Etwa 20-30% der Patienten sind bereits bei Diagnosestellung metastasiert, häufige Lokalisationsorte sind Lunge (50-60%), Knochen (30-40%), Leber (30-40%) und Gehirn (5%) (26–28). Korrespondierend dazu gehören zur Klinik fortgeschrittener

Tumore oft Knochenschmerzen, persistierender Husten und eine neurologische Symptomatik (27).

### **1.1.3 Diagnostik, Klassifikation und Histologie**

Neben einer ausführlichen klinischen Untersuchung und Anamnese, gehören zu den diagnostischen Methoden die Sonographie, Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Zumeist wird eine renale Neoplasie zuerst im Ultraschall beobachtet, daran anschließen sollte sich zur weiteren Diagnostik und zum Staging ein CT mit Kontrastmittel (KM) oder MRT (29). Maligne Läsionen der Niere charakterisieren sich durch Kontrastmittelanreicherung (KM-Enhancement) (30). Die CT wird hierbei vor und nach intravenöser Kontrastmittelgabe durchgeführt, um besser zwischen malignen NZK und möglichen Differentialdiagnosen zu differenzieren. Mit Hilfe von CT und MRT kann in der Regel eine NZK Diagnose gestellt werden, jedoch kann nicht immer zuverlässig zwischen benignen Tumorentitäten wie Onkozytom und Angiomyolipom (mit nur geringem Fettanteil) unterschieden werden (31,32). Die MRT wird bei unklarem CT Befund durchgeführt oder wenn Kontraindikationen gegen KM bestehen. Beide Bildgebungsverfahren liefern wichtige Informationen zur weiteren Therapieplanung, wie Operabilität des Tumors, lokaler Veneninfiltration und Lymphknotenbeteiligung, sowie Informationen zu benachbarten Organen.

Zur Komplettierung des Stagings wird ein CT des Thorax zum Nachweis möglicher Lungenmetastasen oder vergrößerter mediastinaler Lymphknoten durchgeführt, eine Bildgebung von Gehirn und Knochen wird nur bei symptomatischen Patienten empfohlen (33,34).

Seit Einführung der Sonographie wird eine Zunahme inzidentell entdeckter, kleiner renaler Neoplasien beobachtet (Englisch: small renal masses, SRM) (35,36). So wurden in den 1970er Jahren lediglich 7-13% der Nierenzellkarzinome inzidentell entdeckt, heutzutage sind es hingegen bereits 48-66% (35).

Bei unklaren Befunden nach CT oder MRT kann eine perkutane Biopsie renaler Tumore in Erwägung gezogen werden, wenn dies die Therapiewahl beeinflussen sollte (2). Das Risiko für Streuungsgefahr und Komplikationen ist hierbei als gering einzustufen (37).

Zur Klassifikation wird derzeit das TNM-Klassifikationssystem der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) benutzt, welches in regelmäßigen Abständen aktualisiert wird, zuletzt mit der 8. Auflage in 2017 und der Ergänzung in 2012 (38,39). Es besteht aus drei Hauptbewertungskomponenten: dem T-Stadium für die Größe des Primärtumors, sowie

dessen Ausbreitung im Organ bzw. über dessen Grenzen hinausgehendes Wachstum. Das N-Stadium bewertet das Auftreten regionaler Lymphknoten und das M-Stadium das von Fernmetastasen (Vgl. Tabelle 1).

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation Nierenzellkarzinom nach UICC (8. Auflage 2017, Ergänzung 2012) (38,39)**

<b>T - (Primärtumor)</b>	
<b>T1</b>	Tumor begrenzt auf die Niere, < 7cm im größten Durchmesser
<b>T1a</b>	≤ 4 cm
<b>T1b</b>	>4 cm jedoch < 7 cm
<b>T2</b>	Tumor begrenzt auf die Niere, > 7 cm im größten Durchmesser
<b>T2a</b>	> 7cm jedoch < 10 cm
<b>T2b</b>	>10 cm
<b>T3</b>	Tumor infiltriert das perirenale Fettgewebe o. breitet sich in größeren Venen aus, noch begrenzt innerhalb der Gerota-Faszie
<b>T3a</b>	Tumorausdehnung in die Nierenvene, deren segmentalen Äste o. Infiltration von perirenalem Fettgewebe
<b>T3b</b>	Tumorausdehnung in Vena cava unterhalb des Diaphragma
<b>T3c</b>	Tumorausdehnung Vena cava oberhalb des Diaphragma o. Befall der Venenwand
<b>T4</b>	Infiltration über die Gerota-Faszie hinaus, einschließlich zusammenhängender Ausdehnung in ipsilaterale Nebenniere
<b>N - (Lymphknotenstatus)</b>	
<b>Nx</b>	Beurteilung nicht möglich
<b>N0</b>	keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase in einem regionären Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastase in mehr als einem regionären Lymphknoten
<b>M- (Fernmetastasen)</b>	
<b>M0</b>	keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Der TNM Klassifikation lassen sich wiederum die Stadien I-IV zuordnen, welche mit einer unterschiedlichen Prognose korrelieren (40). Die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜ) verschlechtert sich demnach mit zunehmend höherem Stadium (Vgl. Tabelle 2) (41).

**Tabelle 2: TNM Stadieneinteilung nach UICC (8. Auflage 2017, Ergänzung 2012) (39–41)**

Stadium	T	N	M	5-JÜ nach Stadium
Stadium I	T1	N0	M0	91 %
Stadium II	T2	N0	M0	74 %
Stadium III	T3	N0	M0	67 %
	T1-3	N1	M0	
Stadium IV	T4	jedes N	M0	32%
	jedes T	jedes N	M1	

Das am meisten verbreitete histologische Differenzierungsgradsystem, ist das Grading nach Fuhrman, welches die nukleäre Histopathologie beschreibt (Vgl. Tabelle 4) (42).

**Tabelle 3: Histopathologisches Grading nach Fuhrman (42)**

	Zellkerne (Beschreibung und Größe)	Nukleoli
<b>G1</b>	runde, uniforme, bis ca. 10 µm Durchmesser	winzig oder fehlend
<b>G2</b>	leicht irreguläre Kernkontur, ca. 15 µm Durchmesser	gut sichtbar bei 400x Vergrößerung
<b>G3</b>	gering bis mäßig irreguläre Kernkontur, ca. 20 µm Durchmesser	groß, sichtbar bei 100x Vergrößerung
<b>G4</b>	wie Grad 3	bizar, mehrgelappt mit Spindelzellen

Hinsichtlich der histologischen Wachstumstypen werden gemäß der World Health Organisation (WHO) diverse verschiedene Typen voneinander abgegrenzt, zu den wichtigsten drei histologischen Tumorentitäten gehören neben dem am häufigsten auftretendem klarzelligem (70-80%), das papilläre (10%) und chromophobe (5%) Nierenzellkarzinom (16). Zudem existieren diverse seltene histologische Karzinomtypen (z.B. Ductus Bellini Sammelrohrkarzinom, medulläres Nierenzellkarzinom u.a.) (Vgl. Tabelle 3) (16). Bei der papillären Form werden histologisch zwei Subtypen unterschieden, zum einen die basophile Variante (Typ I) und zum anderen die eosinophile Variante (Typ II) (43).

**Tabelle 4: Histologische Einteilung des Nierenzellkarzinoms nach WHO 2004 (16)**

<b>Histologische Klassifizierung</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Entstehungsort</b>
klarzelliges Nierenzellkarzinom	70-80%	proximaler Tubulus
papilläres Nierenzellkarzinom (Typ I und II)	10%	proximaler Tubulus
chromophobes Nierenzellkarzinom	5%	kortikaler Anteil des Sammelrohres
Ductus Bellini Karzinom (Sammelrohrkarzinom)	<1%	Hauptzelle des Sammelrohres
medulläres Nierenzellkarzinom	<1%	Kelchepithel (Papillennähe)
Karzinom mit Translokation Xp11.2	keine Angabe	unbekannt
muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom	<1%	distales Nephron
nicht klassifizierbare Nierenzellkarzinome	4-7%	nicht feststellbar

## **1.2 Therapie des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms**

Die operativen Therapiemöglichkeiten lokalisierter Nierenzellkarzinome haben sich seit Beginn der Nierentumor Chirurgie fortlaufend weiterentwickelt. Für lokalisierte Tumore stellt die Operation (OP) den einzigen kurativen Therapieansatz dar (44). Hierbei gibt es unterschiedliche chirurgische Behandlungsmöglichkeiten:

### **Radikale Nephrektomie (RN)**

- Offene radikale Nephrektomie (ORN)
- Laparoskopische radikale Nephrektomie (LRN)

### **Partielle Nephrektomie (PN)**

- Offene partielle Nephrektomie (OPN)
- Laparoskopische partielle Nephrektomie (LPN)
- Roboter-assistierte laparoskopische partielle Nephrektomie (RAPN)

In Studien haben sich PN und RN als onkologisch gleichwertig im Stadium pT1 dargestellt (45–47). Auch für Tumore des Stadiums pT2 zeichnen sich ähnliche Ergebnisse ab (48). Zudem sinkt bei PN verglichen zur RN die Gefahr zur Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankungen, vermehrter kardiovaskulärer Ereignisse und damit verbundener steigender Mortalität signifikant (44,49,50). Auch eine verbesserte Lebensqualität der Patienten nach PN im Vergleich zur RN sprechen für diese Operationsmethode (51). Die RN sollte daher nur noch bei großen oder operativ nicht durch eine Teilentfernung behandelbaren Tumoren eingesetzt werden (52).

Die Wahl des optimalen Zugangsweges ist immer eine individuelle Einzelfallentscheidung und richtet sich nach den tumor- und patientenbezogenen Faktoren, sowie der Expertise des Operateurs. Ziel ist ein möglichst optimales Operationsergebnis mit kleinstmöglichen Komplikationsrisiken zu erreichen (53).

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Verfahren genauer erläutert.

### **1.2.1 Radikale Nephrektomie**

Bei der radikalen Nephrektomie handelt es sich um eine vollständige Entfernung der tumortragenden Niere. Indikationen zur RN sind ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium, eine aus technischen Gründen nicht durchführbare PN oder patientenbezogene Faktoren (3).

Nach den 2017 EAU Leitlinien wird die RN bei pT2 Tumoren und lokalisierten renalen Tumoren empfohlen, die durch PN nicht behandelt werden können (3). Die RN kann offen oder laparoskopisch durchgeführt werden, worauf im Folgenden näher eingegangen wird.

#### 1.2.1.1 Offene radikale Nephrektomie

Der chirurgische Zugang zur Niere im offenen Verfahren kann über mehrere Wege erreicht werden:

##### 1.2.1.1.1 Offene radikale Nephrektomie - transperitoneal

Hierbei wird der Patient in Rückenlage gelagert und die Wirbelsäule gleichzeitig überstreckt, der Zugang erfolgt durch einen Rippenbogenrandschnitt mit Eröffnung des Peritoneums (54). Anatomisch wichtige Landmarken werden aufgesucht und frühzeitig die Blutgefäßversorgung der tumortragenden Niere unterbrochen. Anschließend erfolgt die Entfernung der Niere und das Operationsgebiet wird auf Blutungsfreiheit untersucht. Eine Robinson-Drainage wird eingebracht und es erfolgt ein schichtweiser Wundverschluss mit Anlage eines sterilen Wundverbandes (55).

##### 1.2.1.1.2 Offene radikale Nephrektomie - retroperitoneal

Dieser extraperitoneale operative Zugangsweg wird durch Seitenlagerung des Patienten mittels Flankenschnitt erreicht, welcher in der Regel zwischen 11. und 12. Rippe vorgenommen wird (53).

##### 1.2.1.1.3 Offene radikale Nephrektomie - thorakoabdominal

Vorteilhaft bei großen retroperitonealen Tumoren und wenn zusätzlich beispielsweise ein Vena cava Tumorthrombus entfernt werden soll, Schnitt erfolgt im 6.-8- Interkostalraum dorsal mit Erweiterung am Rippenbogenrand entlang nach ventral bis an den Rektusrand in überstreckter Rückenlagerung des Patienten (54).

#### 1.2.1.2 Laparoskopische radikale Nephrektomie

Im Vergleich zur ORN ist die LRN durch eine geringere Hospitalisierungszeit, Gesamtmorbidität und niedrigeren Analgetikabedarf, sowie schnellere Rekonvaleszenz

charakterisiert (56). Onkologische Ergebnisse haben sich gleichwertig zur ORN gezeigt, wodurch eine Bevorzugung der LRN zur ORN empfohlen wird (56).

Die LRN kann entweder transperitoneal oder retroperitoneal erfolgen, welche im Folgenden weiter erläutert werden:

#### 1.2.1.2.1 Laparoskopische radikale Nephrektomie - transperitoneal

Bei der transperitonealen LRN handelt es sich um eine minimal invasive Variante der RN. Der Patient befindet sich in Seitenlagerung und 3-4 Trokare werden in das Abdomen eingebracht. Anschließend wird ein Pneumoperitoneum erzeugt und eine orientierende Laparoskopie durchgeführt. Anatomisch wichtige Landmarken werden aufgesucht und dargestellt. Vor Entfernung der Niere werden Nierenarterie und akzessorische Gefäße abgeklemmt und die frei präparierte Niere kann nun über einen Wechselschnitt im Beugebeutel vollständig entfernt werden. Nach vollständiger Blutstillung erfolgt der Verschluss des Operationsgebietes und Rückzug der Trokare (53).

#### 1.2.1.2.2 Laparoskopische radikale Nephrektomie - retroperitoneal

Alternativ kann die LRN auch über den retroperitonealen Zugangsweg durchgeführt werden, die Präparation der Niere entspricht dem transperitonealen Vorgehen (55).

### 1.2.2 Partielle Nephrektomie

Bei einer partiellen Nephrektomie, (synonym auch Nierenteilresektion oder „nephron-sparing surgery“) handelt es sich um eine chirurgische Entfernung des lokalisierten Tumors unter Erhalt von möglichst viel tumorfreiem Nierenparenchym. Wenn technisch umsetzbar sollte heutzutage nach diesem Prinzip operiert werden (3). Die EAU Leitlinie 2017 empfiehlt für pT1a Tumore eine PN, ebenso für pT1b Tumore, sofern dies technisch möglich ist (3). Imperative Indikationen stellen die funktionelle oder anatomische Einzelniere dar, sowie ein hohes postoperatives Risiko zur Niereninsuffizienz bzw. Dialysepflichtigkeit dar. Relative Indikationen sind vorbestehende Steinerkrankungen, chronische Pyelonephritiden, Nierenarterienstenose, sowie systemische Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonus mit beginnendem Endorganschaden (57).

Die Vorteile einer PN liegen vor allem im Erhalt der Nierenfunktion und einem geringeren Risiko der Entwicklung einer postoperativen Niereninsuffizienz (49,51).

Nachfolgend wird auf die unterschiedlichen Operationsmethoden einer PN eingegangen.

### 1.2.2.1 Offene partielle Nephrektomie

Der chirurgische Zugang zur Niere in der OPN kann über mehrere Wege analog zur ORN erreicht werden. Auswahl des operativen Zugangsweges (transperitoneal, retroperitoneal) und der operativen Methode hängen hierbei von Operateur und Ausgangssituation ab (57). Während der Operation können die Blutgefäße der Niere vorübergehend abgeklemmt werden (mit Ischämie), um Hämostase und die Sicht des Operateurs zu optimieren, es können dafür nur die Arterie allein oder Arterie und Vene gleichzeitig abgeklemmt werden, eine klare Empfehlung gibt es hierzu nicht (52). Gemäß der aktuellen Leitlinien wird jedoch im Falle einer Ischämie empfohlen die Ischämiezeit möglichst gering zu halten, da diese einen entscheidenden Parameter zur Entwicklung von Folgekomplikationen darstellt (2,58). Die Tumorentfernung ist aber prinzipiell auch ohne Ischämie möglich (2).

#### 1.2.2.1.1 Offene partielle Nephrektomie – transperitoneal

In diesem technisch sehr anspruchsvollem Verfahren erfolgt der operative Zugang durch einen Rippenbogenrandschnitt mit Eröffnung des Peritoneums. Optional kann ein intraoperativer Ultraschall durchgeführt werden, um Tumortiefe und –profil besser abzuschätzen. Der Tumor wird unter Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes mit oder ohne Ischämie entfernt, das Wundgebiet verschlossen und auf Bluttrockenheit kontrolliert, sowie eine Robinsondrainage eingebracht (59).

#### 1.2.2.1.2 Offene partielle Nephrektomie – retroperitoneal

Mittels Flankenschnitt wird in Seitenlagerung des Patienten der extraperitoneale Zugang zur betroffenen Niere erreicht, der Schnitt erfolgt in der Regel zwischen 11. und 12. Rippe. Das weitere Vorgehen ähnelt dem des transperitonealen Zugangsweges (59).

### 1.2.2.2 Laparoskopische partielle Nephrektomie

Gemäß der EAU Leitlinienempfehlung 2017 sollen technisch anspruchsvolle LPN nur in Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden (3). Der operative Ablauf ähnelt einer LRN, jedoch mit dem Unterschied, dass nur der Tumor selbst entfernt wird. Die Entscheidung, ob dies mit oder ohne Ischämie durchgeführt wird hängt dabei vom Operateur und dem Einzelfall ab (57).

Eine LPN sollte jedoch gegenüber der OPN favorisiert werden, da sie sich bei äquivalentem onkologischen Outcome durch eine schnellere Erholung des Patienten und geringeren Blutverlust auszeichnet (60).

#### 1.2.2.3 Roboter-assistierte laparoskopische partielle Nephrektomie

Bei der RAPN handelt es sich um eine Variante der LPN, welche Roboter-assistiert laparoskopisch durchgeführt wird. Vorteile des Verfahrens liegen in einer 3D-HD-Sicht, sowie kürzeren Lernkurven als zur herkömmlichen Laparoskopie (53). Zudem scheint das perioperative Outcome verglichen zur LPN besser zu sein, im Sinne kürzerer Ischämiezeiten und geringeren Blutverlusten (61). Auch erste onkologische Ergebnisse über jedoch bislang nur kurze Betrachtungszeiträume zeichnen ab, dass es sich bei der RAPN um eine mögliche Alternative zu den bislang etablierten Methoden handeln könnte (61).

### 1.2.3 Adrenalektomie und Lymphadenektomie

Im Gegensatz zu früher wird eine Entfernung der Nebenniere (Adrenalektomie) in den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen, die Inzidenz adrenaler Metastasen ist gering und liegt insgesamt bei nur 4-6%, zudem treten sie eher in höheren Tumorstadien auf. Die Inzidenz einer Lymphknotenbeteiligung liegt bei nur 3-4%, sie tritt ebenfalls v.a. in höheren Tumorstadien auf und eine Lymphadenektomie hat keine Verbesserung der Gesamt- bzw. tumorspezifischen Überlebensrate gezeigt (62,63). Nach EAU Leitlinie 2017 wird die Lymphadenektomie nur bei Nachweis vergrößerter Lymphknoten (zum Staging o.ä.) empfohlen, sowie die ipsilaterale Adrenalektomie nur bei klinischem Nachweis einer Nebenniereninfiltration (3).

### 1.2.4 Experimentelle Therapieverfahren

Neben der chirurgischen Therapie stehen in ausgewählten Fällen auch experimentelle Therapieverfahren zur Verfügung:

#### 1.2.4.1 Active Surveillance

Gerade bei älteren, multimorbiden Patienten spielen oft konkurrierende Gesundheitsrisiken in der Therapieentscheidung eine Rolle, Risiko und mögliche Komplikationen einer Operation müssen daher sorgfältig gegeneinander abgewogen werden (64). Die aktive Überwachung des

Tumorwachstums durch wiederholende Bildgebungen (Sonographie, CT, MRT), sowie Anpassung der Therapiestrategie in Abhängigkeit vom Progress stellen in sorgfältig ausgewählten Patienten eine mögliche Therapiestrategie dar (3).

#### 1.2.4.2 Ablative Therapien

Zu den wichtigsten minimal invasiven Therapieansätzen gehört neben dem chirurgischen die perkutane Radiofrequenzablation (RFA) (65). Daneben gibt es noch eine Reihe weiterer ablativer Therapieoptionen wie die Kryoablation (CA), sowie weitere Verfahren eher experimenteller Natur (44).

### **1.3 Therapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms**

Die Therapieempfehlungen der EAU Leitlinie 2017 zu lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Lymphknoteninfiltration umfassen derzeit die Lymphadenektomie, sowie die Resektion eines Vena Cava Tumorthrombus, falls dieser vorhanden ist (3). Für das metastasierte Nierenzellkarzinom stellt die zytoreduktive Nephrektomie einen palliativen Therapieansatz dar. In einer palliativen Situation kann auch die Embolisation eine Alternative zur Operation darstellen (66).

In der palliativen Situation ist oft auch eine Systemtherapie notwendig. Unterschiedlichste Wirkstoffe können hierfür eingesetzt werden, in der Regel wird eine zielgerichtete Therapie mit monoklonalen VEGF Antikörpern, Tyrosinkinase oder mTOR Inhibitoren durchgeführt (3).

Zu adjuvanten Therapieverfahren gibt es derzeit keine Hinweise auf einen Überlebensvorteil durch randomisierte Studien, jedoch gilt es die Studienergebnisse der S-TRAC Studie und anderer abzuwarten, wonach sich neue Therapieempfehlungen ergeben könnten (67).

### **1.4 Prognose des Nierenzellkarzinoms**

Beeinflusst von unterschiedlichen Faktoren (anatomische, histologische, klinische und molekulare Parameter), gibt es diverse Ansätze die Prognose eines Nierenzellkarzinoms abzuschätzen (44). Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (5-JÜ) des NZK in Abhängigkeit vom lokalen Tumorstadium nach TNM Klassifikation ist in Tabelle 2

dargestellt (41). Auch ein höherer Fuhrman Grad verschlechtert die 5-JÜ mit 89%, 65% und 46% für Fuhrman Grad I, II und III/IV (68). Korreliert man den Fuhrman Grad wiederum mit dem T-Stadium so ergibt sich beispielsweise eine 5-JÜ für T1-Tumore von 91%, 83%, 60% und 0% für Fuhrman Grad I, II, III und IV (68).

Neben den genannten Faktoren stellt auch das T-Stadium mit der Tumorgröße einen unabhängigen Prognosefaktor dar, das erkrankungsspezifische 5-JÜ liegt hier bei 86% für Tumore <4cm (T1), 72% bei 4-7cm (T2), 53% bei 7-11cm (T3) und 32% bei Tumoren >11cm (T4) (69).

Zur Einschätzung des möglichen Risikos einer Metastasenentwicklung nach Tumornephrektomie kann das Mayo Scoring System verwendet werden. Der Mayo Score berücksichtigt dabei Tumorstadium, -größe, Lymphknotenstatus, Grading und Tumornekrosen zur Risikobeurteilung (70).

Auch der histologische Subtyp nimmt Einfluss auf die Prognose des Patienten. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass das klarzellige Nierenzellkarzinom den aggressivsten Verlauf aufzeigt, gefolgt vom papillären und chromophoben Nierenzellkarzinom (71). Das papilläre Nierenzellkarzinom kann wiederum in Typ I und II unterteilt werden, wobei sich Typ I weniger aggressiv verhält, als Typ II (43,72). Der chromophobe Subtyp hat hingegen eine etwas bessere Prognose (71,73).

Keiner der genannten Faktoren spiegelt jedoch eine akkurate Vorhersagemöglichkeit dar. Daher gibt es mittlerweile diverse prognostische Modelle, die versuchen mehrere Faktoren zu kombinieren und unter anderem auch den klinischen Status des Patienten mitberücksichtigen (72). Zu erwähnen wäre vor allem das UCLA Integrated Staging System (UISS) Modell, danach werden sowohl die metastasierte, als auch die nicht-metastasierte Form in drei Gruppen eingeteilt: low/intermediate und high risk eines Rezidivs/Erkrankungsfortschreitens (74). Zudem ist es dem TNM System deutlich überlegen hinsichtlich seiner Aussagekraft (72). Eine weitere Möglichkeit stellt der Stage Size Grade and Necrosis Score (SSIGN) dar, der jedoch nur für das klarzellige Nierenzellkarzinom anzuwenden ist und ebenfalls eine gute Vorhersagekraft aufweist (75).

Biomolekulare Marker tauchen vermehrt in aktuellen Publikationen auf, nehmen zum jetzigen Zeitpunkt aber noch einen experimentellen Status ein.

## 1.5 Nachsorge des Nierenzellkarzinoms

Nach einer kurativ durchgeführten Nierenoperation sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen stattfinden mit dem Ziel der rechtzeitigen Erkennung von postoperativen Komplikationen, eines Tumorrezidives oder Metastasenentwicklung, sowie der Überwachung der Nierenfunktion (76). Eine Möglichkeit zur strukturierten Nachsorge stellt der Überwachungsrythmus an Hand von Risikogruppen gemäß des UISS Modells dar (s. Tabelle 5). Ergänzend zur apparativen Diagnostik sollte auch eine körperliche Untersuchung, sowie die Abnahme von Laborparametern erfolgen (44,74,76).

**Tabelle 5: Nachsorgealgorithmus nach EAU Leitlinie 2017 gemäß UISS Risikoprofil (3)**

UISS Risikoprofil	Therapie	Nachsorgeintervalle						
		6 Mo.	1 J.	2J.	3J.	4J.	5J.	>5J.
low risk	RN/PN	US	CT	US	CT	US	CT	Ende der Nachsorge
intermediate risk	RN/PN/CA/RFA	CT	CT	CT	US	CT	CT	CT 1 Mal alle 2 Jahre
high risk	RN/PN/CA/RFA	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT 1 Mal alle 2 Jahre

**Abkürzungen: CA=Kryoablation; CT= Computertomographie von Thorax und Abdomen; PN= Teilnephrektomie; RFA= Radiofrequenzablation; RN= radikale Nephrektomie; US= Ultraschall von Abdomen, Nieren und Nierenloge**

## 1.6 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Für lokale Nierenzellkarzinome besteht die einzige kurative Therapie in der operativen Entfernung des Tumors (3). Seit Einführung der Nierentumorchirurgie haben sich Operationstechniken und Therapieempfehlungen einem ständigen Wandel unterzogen (2). Die EAU Leitlinie 2017 differenziert in ihren derzeitigen Therapieempfehlungen zur chirurgischen Therapie zwischen den einzelnen Tumorstadien (3).

Vor diesem Hintergrund soll eine detaillierte Auswertung der operativen Daten in Abhängigkeit vom Tumorstadium und angewendetem operativen Therapieverfahren, sowie insbesondere von peri- und postoperativen Komplikationen erfolgen. Hierfür sollen klinische, diagnostische und histologische Daten deskriptiv untersucht und mit aktueller Studienlage verglichen werden. Insbesondere das langfristige onkologische Outcome stellt einen wichtigen Erfolgsindikator der operativen NZK Therapie dar. Jedoch müssen auch funktionelle Ergebnisse wie langfristige Nierenfunktion, sowie Gesundheitszustand und Lebensqualität mit in die Bewertung einer erfolgreichen Therapie einbezogen werden. Die Ergebnisse des untersuchten Zentrums Klinik für Urologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, sollen anschließend mit denen anderer Studien verglichen werden.

Folgende Schwerpunkte bzw. Fragestellung ergeben sich zusammenfassend:

1. Charakterisierung des Patientenkollektivs mit lokal begrenzten Nierenzellkarzinom im Tumorstadium pT1/2 vor operativer Therapie
2. Retrospektive Untersuchung der prä-, intra- und postoperativen Ergebnisse nach operativen Verfahren
3. Erhebung der onkologischen Ergebnisse im Follow-Up nach Tumorstadium bzw. operativen Verfahren
4. Erhebung der funktionellen Ergebnisse im Follow-Up nach Tumorstadium bzw. operativen Verfahren
5. Vergleich der angewendeten Operationsverfahren und –methoden zur EAU Leitlinie 2017 und S3 AWMF Leitlinie 2017

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Retrospektiv wurden Patienten mit NZK im Stadium pT1/pT2 und chirurgischer Tumorthherapie, welche im Zeitraum zwischen 01/2008-10/2014 an der Klinik für Urologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden, untersucht. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 6 und 7 dargestellt.

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

Tabelle 6: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	Erläuterung
<b>ICD-10 Diagnose: Nierenzellkarzinom</b> (als Entlassungsdiagnose)	<b>ICD-10 C 64:</b> Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
<b>Partielle Nephrektomie (PN)</b> (OPS Code)	5-553.0* <sup>1</sup> = partielle Resektion der Niere 5-553.2* <sup>1</sup> = partielle Resektion mit Kaltperfusion 5-553.x* <sup>1</sup> = Sonstige partielle Resektion 5-553.y* <sup>1</sup> = Nicht näher bezeichnete partielle Resektion
<b>Radikale Nephrektomie (RN)</b> (OPS Code)	5-554.4* <sup>1</sup> = Nephrektomie 5-554.x* <sup>1</sup> = Sonstige Nephrektomie 5-554.y* <sup>1</sup> = nicht näher bezeichnete Nephrektomie
<b>Tumorstadium</b> (histopathologisch)	pT1a, pT1b, pT2a, pT2b
<b>Alter</b>	≥ 18 Jahre
<b>Geschlecht</b>	männlich, weiblich

\* 1 der Zugangsweg wird an der 6. Stelle kodiert (0 = offen chirurgisch lumbal, 1 = offen chirurgisch abdominal, 2 = thorakoabdominal, 3 = laparoskopisch, x = Sonstige)

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren: histopathologischer Nachweis von anderen nicht NZK Tumoren, sowie hereditäre NZK-Formen und Assoziation zu Nierenerkrankungen im Endstadium. (s. Tabelle 7)

**Tabelle 7: Ausschlusskriterien**

<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>Benigne Raumforderungen der Niere</b> (als Entlassungsdiagnose)	Onkozytom , Angiomyolipom, sonstige benigne Raumforderungen
<b>Maligne nicht NZK-Tumore der Niere</b> (als Entlassungsdiagnose)	Urothelkarzinom, Metastase eines Zweitmalignomen, sonstige maligne nicht-NZK Tumore
<b>Hereditäre NZK-Formen</b> (als Entlassungsdiagnose)	Von-Hippel-Lindau-Syndrom, Birt-Hogg-Dubé Syndrom, sonstige hereditäre NZK-Formen
<b>Nierenerkrankungen im Endstadium</b>	Z.n. Nierentransplantation, Dialysepflichtigkeit

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Datenerhebung**

Die Datenerhebung gliederte sich in mehrere Teilschritte, welche eine retrospektive Patientendatenerfassung, sowie strukturierte Nachsorge umfasste. Nachfolgend wird auf beide Punkte separat eingegangen.

#### **2.2.1.1 Retrospektive Daten**

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv an Hand von elektronisch gespeicherten Dokumenten des Klinikinformationssystems (KIS) (z.B. Entlassungsbriefe, Anamneseerhebungsbögen, Pflegedokumentationsbögen, Pathologie- und Radiologieberichte). Operationsdaten wurden aus Operations- und Anästhesieprotokollen des KIS ermittelt. Da zwischen 2008-2009 ein großer Patientenanteil in einer separaten Datenbank (OPDIS) gespeichert wurde, wurde diese ebenfalls zur OP Datengewinnung verwendet.

#### **2.2.1.2 Follow-Up Daten**

Im Anschluss an die retrospektive Datenerhebung, wurde eine strukturiertes Follow-Up bei allen Patienten durchgeführt. Hierfür wurde ein spezieller Fragebogen entworfen (s. Anlage 3). Ziel war es den onkologischen Verlauf nach chirurgischer Therapie zu erheben, sowie Nierenfunktion und Lebensqualität der Patienten zu untersuchen. Das Follow-Up wurde in folgenden Teilschritten durchgeführt:

1) Eingehende SAP Aktenanalyse aller zur Verfügung stehenden Berichte und durchgeführten Maßnahmen der Patienten nach Entlassung

- 2) Abfrage aller Patienten im Sterberegister der Einwohnermeldeämter durch das Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC)
- 3) Kontakt der weiterbehandelnden Urologen bzw. Hausärzte (Laborparameter, onkologischer Langzeitverlauf)
- 4) Versand des entwickelten Fragebogens an alle noch lebenden Patienten
- 5) Telefonische Nachbefragung bei Unklarheiten oder ausbleibender Rücksendung des Fragebogens

Unter dem Follow-Up Zeitraum wird der Zeitraum zwischen Operationsdatum bis zum Datum des zurückgeschickten Fragebogens, telefonischen Interviews oder der Unterlagen zur letzten durchgeführten Untersuchung. bzw. Sterbedatums verstanden.

## **2.2.2 Klinische Datenbank**

Zur Datensammlung wurde eine Microsoft Access basierte Datenbank erstellt. In dieser wurden relevante Patienten-, Operations-, Tumor- und Nachsorgedaten strukturiert gesammelt. Die Datenbank gliederte sich in die Unterpunkte der allgemeinen Patientendaten, der prä-/intra-/postoperativen Daten, histopathologischen Befunde und Nachsorge. Die einzelnen Unterpunkte werden nachfolgend weiter erläutert.

### **2.2.2.1 Allgemeine Patientendaten**

Hierzu werden allgemeine Angaben wie Geschlecht, Alter, Konstitution, Komorbiditäten, Art der klinischen Symptomatik bei Diagnosestellung und durchgeführte diagnostische Bildgebungsverfahren verstanden. In Tabelle 8 sind die erfassten Daten dargestellt.

**Tabelle 8: Allgemeine Patientendaten**

<b>Erfasste Parameter</b>	<b>Auswahloptionen</b>
<b>Alter</b>	in Jahren
<b>Geschlecht</b>	männlich, weiblich
<b>Konstitution</b>	Größe, Gewicht, BMI* <sup>1</sup> (Körpergewicht in kg/Körpergröße m <sup>2</sup> )
<b>Charlson Komorbiditätsindex</b> * <sup>2</sup>	Punktwert
<b>Arterieller Hypertonus</b>	vorhanden, nicht vorhanden
<b>Medikamentös behandelte Hypertonie</b>	mit Therapie/ ohne Therapie
<b>Maligne Zweittumore</b> (bekannte)	Nierenzellkarzinom (kontralateral), Prostatakarzinom, Blasenkarzinom, sonstige nicht urologische Malignome
<b>Primärdiagnose</b> (wodurch kam es zur Diagnosestellung)	Zufallsbefund (im Rahmen eines anderen Vorstellungsgrundes), Symptomatik (subjektive Beschwerden Grund der Vorstellung), unbekannt
<b>Art der Symptomatik</b> (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung)	Flankenschmerzen, B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß), Mikrohämaturie, Makrohämaturie, Rückenschmerzen, Sonstiges, keine
<b>Erstes bildgebendes Verfahren zur Diagnosestellung</b> (primäre Bildgebung)	Ultraschall, CT/MRT, unbekannt

**\*1 Body Mass Index (BMI):**

Der BMI ist ein einfaches und weit verbreitetes Berechnungsmodell um den Gewichtszustand einer Person zu klassifizieren. Nach der aktuellen WHO Klassifikation (Stand 2008) ergeben sich folgende Klassifikationen für Erwachsene, welche alters- und geschlechtsunabhängig sind:

Untergewicht: <18,50	Adipositas Grad: 30,00 - 34,99
Normalbereich: 18,50 - 24,99	Adipositas Grad II: 35,00 - 39,99
Übergewicht: 25,00 -29,99	Adipositas Grad III: ≥ 40,00

(Präadipositas)

**\*2 Charlson Komorbiditätsindex:**

Neben tumorspezifischen Faktoren (z.B. Grading, TNM-Stadium) gilt auch die Komorbidität eines Patienten als ein entscheidender prognostischer Parameter für Therapie und Outcome. Zudem steigt die Prävalenz von Komorbiditäten mit zunehmendem Alter an und ist bei Patienten mit Nierenzellkarzinom besonders hoch (77). Als anerkanntes, validiertes und quantitatives Messinstrument wird der Charlson Komorbiditätsindex angesehen. Aus einer Liste von insgesamt 19 unterschiedlich stark bewerteter Begleiterkrankungen wird ein Gesamtpunktwert berechnet (s. Anlage 1). Hiernach lässt sich die Prognose des Patienten einschätzen (78).

### 2.2.2.2 Histopathologische Befunde

Die Daten der histologischen Befunden umfassen den histologischen NZK Typ, TNM Stadium, Grading, Tumorseite und –durchmesser, synchrone Metastasen, perirenale Fettgewebsinvasion (s. Tabelle 10).

**Tabelle 9: Histopathologische Befunde**

<b>Erfasste Parameter</b>	<b>Auswahloptionen</b>
<b>Histologischer NZK Befund</b>	klarzellig, papillär, chromophob, sarkomatoid, D. Bellini (Sammelrohrkarzinom), Mischform, unklassifiziert, keine Angabe
<b>Histologischer Subtyp</b>	papillär Typ 1, papillär Typ 2, sonstige Subtypen (Freitext)
<b>TNM Stadium</b>	
<b>T-Stadium</b>	pT1a, pT1b, pT2a, pT2b, pT3a, pT3b, pT3c, pT4
<b>N-Stadium</b>	Nx, N0, N1
<b>M-Stadium</b>	M0, M1
<b>R-Stadium</b>	R0, R1, R2, Rx*
<b>V-Stadium</b>	V0, V1, Vx*
<b>L-Stadium</b>	L0, L1, Lx*
<b>Fuhrman-Grad</b>	Grad I-IV
<b>Tumorseite</b>	rechts, links
<b>Tumorage</b>	unilokulär, multilokulär, Ober- Mittel-, Unterpol
<b>Tumordurchmesser</b>	maximaler Durchmesser in cm
<b>Synchrone Metastasen</b> (Metastasen gleichzeitig zur Erstdiagnose)	ja, nein Angabe der Metastasenorte
<b>Anzahl untersuchter Lymphknoten</b>	Anzahl positiver Lymphknoten
<b>Perirenale Fettgewebsinvasion</b> (infiltratives Wachstum des Tumors in das perirenale Fettgewebe)	ja, nein, unbekannt

\*x= keine Aussage möglich/nicht untersucht

### 2.2.2.3 Präoperative Daten

Unter den präoperativen Daten werden Laborwerte (Kreatinin, Hämoglobin) und Anästhesiedaten verstanden, welche in Tabelle 9 dargestellt sind.

**Tabelle 10: Präoperative Daten**

<b>Erfasste Parameter</b>	<b>Auswahloptionen</b>
<b>ASA Score<sup>*1</sup> (nach Anästhesieprotokoll)</b>	I-V, unbekannt
<b>Kreatinin präoperativ</b>	in mg/dL (bei Aufnahme)
<b>Hämoglobin präoperativ</b>	in mg/dL (bei Aufnahme)

**\*1 ASA Score (American Society of Anaesthesiologists)**

Die ASA Klassifikation dient der anästhesiologischen Risikoabschätzung vor einem geplanten Eingriff und wird als allgemeiner Prognoseparameter für die Entwicklung peri- und postoperativer Komplikationen angesehen (79).

#### 2.2.2.4 Intraoperative Daten

Unter den intraoperativen Daten werden Angaben zum Operationsdatum, Alter bei OP, Operationsverfahren, Operativem Zugangsweg, Schnittführung, Lymphadenektomie, Adrenalektomie, intraoperativer Blutverlust und Transfusionsbedarf, sowie den intraoperativen Komplikationen verstanden. In Tabelle 11 werden die einzelnen Punkte genauer erläutert.

**Tabelle 11: Intraoperative Daten**

<b>erfasste Parameter</b>	<b>Auswahloptionen</b>
<b>OP Datum</b>	TT.MM.JJJJ
<b>Alter bei OP</b>	in Jahren
<b>Dauer der Operation</b>	Schnitt-Naht Zeit (in min.)
<b>Ischämiezeit</b>	ja (in min.) nein
<b>OP Verfahren</b>	
<b>Radikale Nephrektomie</b>	ORN, LRN
<b>Partielle Nephrektomie</b>	OPN, LPN, RAPN
<b>OP Zugang</b>	
<b>Radikale Nephrektomie</b>	retroperitoneal, transperitoneal, primär retroperitoneal/sekundär transperitoneal, thorakoabdominal, unbekannt
<b>Partielle Nephrektomie</b>	transperitoneal, unbekannt
<b>Notwendigkeit der OP Konversion von laparoskopisch zu offen</b>	ja, nein
<b>Schnittführung bei offener OP</b>	Flanken-, Rippenbogenrand-, Chevronschnitt
<b>Lymphadenektomie</b>	ja, nein, unbekannt
<b>Adrenalektomie</b>	ja, nein, unbekannt
<b>Blutverlust</b>	in mL (ca.)
<b>Transfusionsbedarf (intraoperativ)</b>	Anzahl verabreichter Blutprodukte (Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma)
<b>Komplikationen (intraoperativ)</b>	Darm-, Pleura-, Milz-, Leber-, Gefäßverletzung, Splenektomie, art. Embolisation, Lungenembolie, Nierenbeckeneröffnung, intraoperative DJ-Einlage, akzidentielle Peritoneumläsion, Sonstiges
<b>Kardiochirurgische Maßnahmen</b>	inklusive Art und Dauer der Maßnahme, Hypothermie

### 2.2.2.5 Postoperative Daten

Die postoperativen Daten umfassen Angaben zu postoperativen Komplikationen, Transfusionsbedarf, Revisionsoperationen, Clavien Dindo Score und Laborparameter während des Klinikaufenthaltes (Kreatinin und Hämoglobin). In Tabelle 12 werden diese einzeln erläutert.

**Tabelle 12: Postoperative Daten**

<b>Erfasste Parameter</b>	<b>Auswahloptionen</b>
<b>Postoperative Komplikationen</b>	
Wundheilungsstörung	ja, nein
akutes Nierenversagen (Anurie, Oligurie)	ja, nein
Notwendigkeit der Dialyse (in Tagen)	ja, nein, n(Tage)
Lungenembolie	ja, nein
Pneumonie	ja, nein
Pneumothorax	ja, nein
Thoraxdrainage	ja, nein
Sonstiges	ja, nein (Freitext mit Angabe der postoperativen Komplikation)
<b>Postoperativer Transfusionsbedarf</b>	Anzahl verabreichter Blutprodukte (Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentrate und Fresh Frozen Plasma)
<b>Revisionsoperationen</b>	im direkten Zusammenhang mit Operation stehend, mit Angabe von Art, Grund und Datum der Operationen
<b>Clavien Dindo Score</b> <sup>*1</sup>	Grad I-V
<b>Laborparameter im Klinikaufenthalt</b>	
<b>Kreatinin</b>	
Höchster Wert	Wert in mg/dL
Vor Entlassung	Wert in mg/dL
<b>Hämoglobin</b>	
Niedrigster Wert	Wert in mg/dL
Vor Entlassung	Wert in mg/dL

**\*1 Clavien Dindo Score:**

Zur objektiven Einschätzung und Bewertung postoperativer Komplikation ist derzeit der Clavien Dindo Score ein gebräuchliches Messinstrument. Er ist relativ fein graduiert und berücksichtigt jegliche Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf inklusive lebensbedrohlicher Komplikationen (80). In Anlage 2 ist die Graduierung des Scores mit Erläuterungen dargestellt.

### 2.2.2.6 Onkologisch und funktionelle Nachsorgedaten

Die erfassten Daten der Nachsorge umfassen onkologischen Verlauf (Metastasenentwicklung, - lokalisation, -chirurgie), Nierenfunktion (Kreatinin Langzeitverlauf), Gesundheitszustand und Lebensqualität zum Zeitpunkt der Nachsorge, sowie Komorbiditäten (Arterieller Hypertonus zum Zeitpunkt der Nachsorge) und werden in Tabelle 13 zusammengefasst.

**Tabelle 13: Onkologische und funktionelle Nachsorge**

<b>Erfasste Parameter</b>	<b>Auswahloptionen</b>
<b>Onkologischer Verlauf</b>	
Metastasenentwicklung im Verlauf	ja, nein, sowie Angabe der Metastasenorte, Datum
Metastasenchirurgie	ja, nein, sowie Angabe von Datum und Art der Operation
Rezidiv des Nierenzellkarzinoms	ja, nein, Datum
Systemtherapie im Verlauf	ja, nein, sowie Angabe der Therapie
<b>Nierenfunktion</b>	
Kreatinin nach 6 Monaten, 12 Monaten und letzter vorhandener Kreatininwert zum Zeitpunkt der Nachsorge	in mg/dL
<b>Arterieller Hypertonus</b> (erhöhte Blutdruckwerte oder Therapie)	
	ja, nein
<b>Gesundheitszustand und Lebensqualität</b>	
	QLQ 29 und QLQ 30* <sup>1</sup>

**\*1 Ermittlung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität:**

Aus dem zuverlässigen und oft verwendeten Fragebogen Messinstrument EORTC QLQ-C30 (Version 3.0), wurden zur Ermittlung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität die Fragen QLQ 29 und 30 herausgegriffen (81). Diese Fragen sind für Patienten einfach zu beantworten, zudem sollte der Fragebogen in einem zumutbarem Umfang gehalten werden, um einen möglichst hohen Rücklauf an Fragebögen zu erzielen. (s. Anlage 3)

## 2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software SPSS® Statistics für Mac in Version 23. Zunächst erfolgte eine deskriptive Datenanalyse, für diese wurden bei nominal skalierten Daten die absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten angegeben. Außerdem wurden Median und Interquartilsabstand (IQR) für metrische Daten berechnet.

Um quantifizierende Aussagen zum Gesamtüberleben zu treffen, wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode die Gesamtüberlebenszeit ermittelt. Hierbei handelt es sich um einen errechneten Schätzwert, der die statistische Wahrscheinlichkeit berechnet, dass für einen Patienten ein Ereignis nach einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Als Ereignis wird im Falle des Gesamtüberlebens der Tod des Patienten verstanden. Die Ergebnisse lassen sich grafisch als Kaplan-Meier-Überlebenskurven darstellen. Es wurde die mediane Überlebenszeit angegeben, sofern diese statistisch berechenbar war. Die mediane Überlebenszeit ist nur definiert, sofern bei  $\geq 50\%$  der Patienten das Ereignis eingetreten ist. Falls die mediane Überlebenszeit nicht statistisch mit der Kaplan-Meier Methode zu berechnen war, wurde die mittlere Überlebenszeit angegeben. Zur Ermittlung der Überlebenszeit wurde der Zeitraum zwischen Erstdiagnose (Datum des histologischen Befundes) und der Nachsorge (Follow-Up) als Berechnungsgrundlage benutzt.

Zur Überprüfung auf statistische Signifikanz wurden der Log Rank Test, Breslow Test und der Tarone-Ware Test durchgeführt. Als statistisch signifikant ist hierbei ein Wert von  $p < 0,05$  anzusehen.

Die Kaplan-Meier Methode wurde auch zur Berechnung des progressionsfreien und metastasenfreien Überlebens verwendet, zur Überprüfung auf statistische Signifikanz wurden Log Rank, Breslow und Tarone-Ware Werte angegeben. Zudem wurden für die Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier nur Patienten ohne primäre Metastasierung einbezogen, da sich die Prognose hierbei signifikant von Patienten mit primärer Metastasierung unterscheidet.

Ein Ethikvotum für die vorliegende Arbeit liegt unter der Antragsnummer EA1/153/07 vor.

### 3. Ergebnisse

Einige Teilergebnisse wurden bereits vorab veröffentlicht (s. Publikationsliste).

#### 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs mit lokal begrenzten Nierenzellkarzinom nach operativer Therapie

Insgesamt wurden im Zeitraum von 01/2008 bis 10/2014 bei 2320 Patienten eine PN oder RN an der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Bei 758 Patienten wurde hierbei sowohl ein Nierenzellkarzinom histopathologisch festgestellt, als auch die übrigen Einschlusskriterien erfüllt. Die Einschlusskriterien wurden von 1562 Patienten nicht erfüllt, es handelte sich hierbei entweder um NZK Tumore im Tumorstadium pT3/4 (n=274) oder die Kriterien wurden aus anderen Gründen nicht erfüllt wie beispielsweise einer benignen Raumforderung oder malignen nicht NZK-Tumoren der Niere (n=1288). Insgesamt konnten damit 758 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden, die die Einschlusskriterien erfüllten. Den weitaus größten Anteil machte das Tumorstadium pT1a (433=57,1%) im untersuchten Patientenkollektiv aus. (Vgl. Abbildung 1)

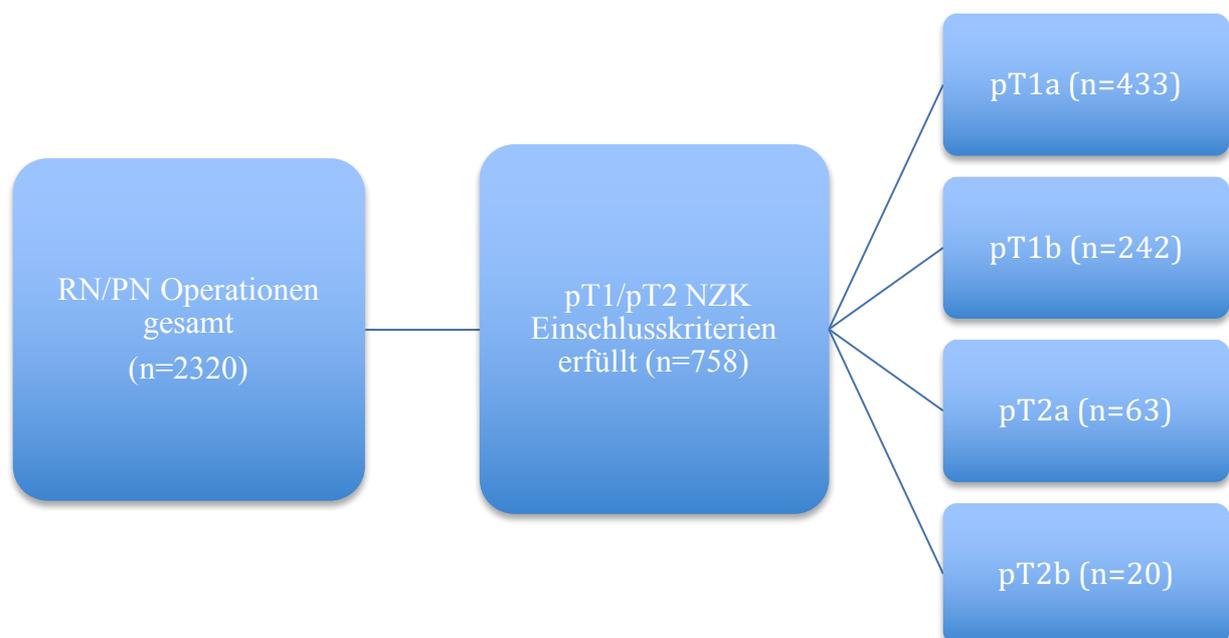


Abbildung 1: Patientenkollektiv

### 3.1.1 Präoperative Charakteristika nach Tumorstadium

Auf Grund der geringen Fallanzahl in den Tumorstadien pT2a (n=63) und pT2b (n=20) wurden diese Fälle für die nachfolgenden Betrachtungen in das Tumorstadium pT2 (n=83) zusammengefasst. In der Tabelle 14 sind die allgemeinen Patientendaten dargestellt.

#### 3.1.1.1 Vorerkrankungen und allgemeine Patientendaten

**Tabelle 14: Vorerkrankungen und allgemeine Patientendaten**

	<b>pT1a (n=433)</b>	<b>pT1b (n=242)</b>	<b>pT2 (n=83)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>			
Median	64,0	64,0	58,0
IQR	(55,0-70,0)	(55,0-72,0)	(47,0-69,0)
<b>Geschlecht n (%)</b>			
männlich	304 (70,2)	169 (69,8)	57 (68,7)
weiblich	129 (29,8)	73 (30,2)	26 (31,3)
<b>Charlson Komorbiditäts- index*1 n (%)</b>			
	(n=429)	(n=239)	(n=81)
0	227 (52,9)	133 (55,6)	47 (58,0)
1	74 (17,2)	56 (23,4)	24 (29,6)
2	75 (17,5)	32 (13,4)	20 (12,3)
3	27 (6,3)	10 (4,2)	0 (0,0)
4	17 (4,0)	6 (2,5)	0 (0,0)
≥5	9 (2,2)	2 (0,8)	0 (0,0)
<b>Hypertonie n (%)</b>			
ja	270 (62,4)	149 (61,6)	47 (56,6)
nein	157 (36,3)	92 (38,0)	35 (42,2)
unbekannt	6 (1,4)	1 (0,4)	1 (1,2)
<b>Antihypertensive Therapie n (%)</b>			
	(n=270)	(n=149)	(n=47)
mit Therapie	264 (97,8)	146 (98,0)	45 (95,7)
ohne Therapie/unbekannt	6 (2,2)	3 (2,0)	2 (4,3)
<b>BMI</b>			
	(n=398)	(n=203)	(n=70)
Median (kg/m <sup>2</sup> )	26,6	26,7	26,3
IQR (kg/m <sup>2</sup> )	(24,1-29,7)	(24,2-29,8)	(23,1-30,9)
Untergewicht n (%)	7 (1,8)	1 (0,5)	2 (2,9)
Normalgewicht n (%)	127 (31,9)	70 (34,5)	27 (38,6)
Präadipositas n (%)	166 (41,7)	82 (40,4)	20 (28,6)
Adipositas Grad I n (%)	77 (19,3)	33 (16,3)	13 (18,6)
Adipositas Grad II n (%)	18 (4,5)	12 (5,9)	3 (4,3)
Adipositas Grad III n (%)	3 (0,8)	5 (2,5)	6 (7,1)

\* 1 s. Anlage 1

Insgesamt waren Patienten des Tumorstadiums pT2 etwas jünger mit einem medianen Alter von 58 Jahren, als Patienten im Stadium pT1a und pT1b mit 64 Jahren. Die Geschlechtsverteilung lag in allen drei Gruppen bei einem Verhältnis von annähernd 2:1 (Männer:Frauen).

Es zeigte sich ein geringerer Charlson Komorbiditätsindex mit höherem Tumorstadium, sowie ein Hypertonus in allen drei Gruppen bei über der Hälfte der Patienten, welcher in 95-98% mit antihypertensiven Medikamenten therapiert wurde. Der BMI lag im Median bei 26 in allen Subgruppen.

### 3.1.1.2 Maligne Zweittumore

An malignen Zweittumoren (synchron oder metachron) zeigte sich ein Auftreten von 30,9% im Tumorstadium pT1a. Im Stadium pT1b traf dies für 19,8% und bei pT2 für 13,3% der Patienten zu. Insgesamt waren in allen drei Subgruppen die nicht urologischen Tumore am häufigsten vertreten. Unter diesen Tumoren werden Malignome zusammengefasst, die sich außerhalb des urologischen Traktes befinden. Eine genaue Übersicht der Zweitmalignome im beobachteten Kollektiv ist in der Tabelle 15 dargestellt.

**Tabelle 15: Zweitmalignome**

<b>Maligne Zweitmalignome</b>	<b>pT1a (n=433)</b> n (%)	<b>pT1b (n=242)</b> n (%)	<b>pT2 (n=83)</b> n (%)
keine	299 (69,1)	194 (80,2)	72 (86,7)
<b>Art der Zweitmalignome</b>			
NZK Gegenseite	26 (6,0)	8 (3,3)	2 (2,4)
Prostatakarzinom	24 (5,5)	5 (2,1)	1 (1,2)
Blasenkarzinom	13 (3,0)	2 (0,8)	1 (1,2)
nicht urologische Tumore* (inkl. Mehrfachnennungen)	71 (16,4)	33 (13,7)	7 (8,4)

\* Tumore außerhalb des urologischen Traktes

In der Gruppe der pT1a Patienten stellten unter den nicht urologischen Tumoren die gastrointestinalen Tumore mit 17 dokumentierten Fällen die größte Subgruppe dar, gefolgt von gynäkologischen Tumoren mit 15 Fällen und malignen hämatologischen Erkrankung mit 11 Fällen. Die übrigen Zweitmalignome verteilten sich auf folgende Bereiche: maligne Hauttumore (10 Fälle), Hals-Nasen-Ohren-Tumore (7 Fälle), Tumore des Zentralen Nervensystems (6 Fälle) und andere Zweitmalignome (7 Fälle).

Innerhalb der pT1b Subgruppe stellten maligne Hauttumore das häufigste nicht urologische Zweitmalignom dar (9 Fälle), gefolgt von gastrointestinalen Tumoren (6 Fälle) und

gynäkologischen Tumoren (5 Fälle). Die übrigen Zweitmalignome verteilten sich auf die folgenden Bereiche: Hals-Nasen-Ohren Tumore und maligne hämatologische Erkrankungen (je 3 Fälle), andere Tumore (3 Fälle).

Gynäkologische Tumore stellten in der Gruppe der pT2 Patienten die häufigste Lokalisation dar (3 Fälle), die übrigen Zweitmalignome verteilten sich auf andere Bereiche.

In wenigen Fällen war ein Tumorleiden bekannt, jedoch keine exakte Dokumentation dazu auffindbar, diese Fälle wurden als unbekannt klassifiziert und zu den nicht urologischen Tumoren hinzugerechnet.

### 3.1.1.3 Diagnostik und klinische Symptomatik

Eine detaillierte Übersicht über die klinische Symptomatik und Diagnostik ist in Tabelle 16 dargestellt.

**Tabelle 16: Diagnostik und klinische Symptomatik**

	<b>pT1a (n=433) n (%)</b>	<b>pT1b (n=242) n (%)</b>	<b>pT2 (n=83) n (%)</b>
<b>Art der Symptomatik</b>			
asymptomatisch	373 (86,1)	194 (80,2)	51 (61,4)
Flankenschmerzen	21 (4,8)	17 (7,0)	12 (14,5)
B-Symptome	4 (0,9)	6 (2,5)	6 (7,2)
Mikrohämaturie	7 (1,6)	3 (1,2)	2 (2,4)
Rückenschmerzen	1 (0,2)	2 (0,8)	3 (3,6)
andere Symptome	20 (4,6)	18 (7,4)	6 (7,2)
unbekannt	7 (1,6)	2 (0,8)	3 (3,6)
<b>Makrohämaturie</b>			
ja	15 (3,5)	13 (5,4)	13 (15,7)
<b>Primärdiagnose</b>			
Zufallsbefund	385 (88,9)	202 (83,5)	51 (61,4)
Symptomatik	42 (9,7)	39 (16,1)	29 (34,9)
unbekannt	6 (1,4)	1 (0,4)	3 (3,6)
<b>Primäre Bildgebung</b>			
Ultraschall	225 (52,0)	123 (50,8)	52 (62,7)
CT/MRT	206 (47,6)	117 (48,3)	28 (33,7)
unbekannt	2 (0,5)	2 (0,8)	3 (3,6)

In allen Tumorstadien handelte es sich um vorwiegend asymptomatische Zufallsbefunde eines Nierenzellkarzinoms. Patienten waren häufiger mit steigendem Tumorstadium von Symptomen betroffen. Zu den häufigsten Symptomen zählten in allen drei Gruppen Flankenschmerzen (pT1a 4,8%, pT1b 7,0%, pT2 14,5%). Eine B-Symptomatik trat vor allem in der Gruppe der pT2 Patienten auf (7,2%), ebenso war eine Makrohämaturie in dieser Gruppe öfter anzutreffen mit 15,7% als in der Gruppe der pT1a und pT1b Tumore. Das erste Bildgebungsverfahren, welches zur Diagnosestellung verwendet wurde war in allen drei Subgruppen die Sonographie.

### **3.1.2 Histopathologische Befunde**

Nachfolgend werden die histopathologischen Befunde nach Tumorstadien dargestellt. Der dominierende histologische Tumorsubtyp stellte in allen Tumorstadien das klarzellige NZK mit knapp 70 % dar, gefolgt vom papillären und chromophoben NZK.

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren die meisten Patienten metastasenfrei (M0 Stadium): pT1a 98,8%, pT1b 93,0% und pT2 91,6% der Fälle (M0-Stadium). Eine synchrone Metastasierung war mit steigendem Tumorstadium häufiger festzustellen (M1 Stadium). Die Lymphknoten waren nur in einem Fall im Stadium pT1a befallen und in 2 Fällen im Stadium pT2. Insgesamt kam es in weniger als 2% der Fälle zu einer Gefäß- und Lymphgefäßkarzinose, jedoch häufiger mit höher werdendem Tumorstadium (L-Stadium) Zudem wurde eine perirenale Fettgewebsinvasion vor allem im Stadium pT2 beobachtet (3,6%). Das histopathologische Grading war in allen drei Subgruppen sehr unterschiedlich verteilt, am häufigsten lag das Stadium G2 vor. Im Stadium pT1a (57,3% rechts) und pT2 (54,2% rechts) war die rechte Niere häufiger betroffen. Im Stadium pT1b (52,1% links) traf dies für die linke Seite als häufigste Tumorlokalisation zu. Die histopathologischen Details sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

**Tabelle 17: Histopathologische Befunde**

	<b>pT1a (n=433)</b>	<b>pT1b (n=242)</b>	<b>pT2 (n=83)</b>
<b>Histologie n (%)</b>			
klarzellig	296 (68,4)	176 (72,7)	57 (68,7)
papillär	96 (22,2)	38 (15,7)	16 (19,3)
chromophob	30 (6,9)	16 (6,6)	8 (9,6)
Mischtyp	8 (1,8)	8 (3,3)	0 (0,0)
undifferenziert	3 (0,7)	4 (1,7)	0 (0,0)
sarkomatoid	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
<b>pN-Stadium n (%)</b>			
N0	21 (4,8)	21 (8,7)	11 (13,3)
N1	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,2)
N2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Nx	411 (94,9)	221 (91,3)	70 (84,3)
<b>M-Stadium n (%)</b>			
M0	428 (98,8)	225 (93,0)	76 (91,6)
M1	5 (1,2)	17 (7,0)	7 (8,4)
<b>R-Stadium n (%)</b>			
R0	409 (94,5)	234 (96,7)	82 (98,8)
R1	11 (2,5)	6 (2,5)	0 (0,0)
R2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rx	13 (3,0)	2 (0,8)	1 (1,2)
<b>V-Stadium n (%)</b>			
V0	367 (84,8)	203 (83,9)	70 (84,3)
V1	4 (0,9)	6 (2,5)	5 (6,0)
V2	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Vx	62 (14,3)	32 (13,2)	8 (9,6)
<b>L-Stadium n (%)</b>			
L0	350 (80,8)	192 (79,3)	68 (81,9)
L1	0 (0,0)	3 (1,2)	1 (1,2)
Lx	83 (19,2)	47 (19,4)	14 (16,9)
<b>Grading n (%)</b>			
G1	88 (20,3)	22 (9,1)	6 (7,2)
G2	279 (64,4)	168 (69,4)	52 (62,7)
G3	55 (12,9)	44 (18,2)	20 (24,1)
G4	1 (0,2)	3 (1,2)	5 (6,0)
Gx	9 (2,1)	5 (2,1)	0 (0,0)
<b>perirenale Fettgewebsinvasion n (%)</b>			
ja	4 (0,9)	8 (3,3)	3 (3,6)
nein	429 (99,1)	233 (96,3)	79 (95,2)
unbekannt	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (1,2)
<b>max. Tumordurchmesser (in cm)</b>			
Median (IQR)	2,8 (2,2-3,5)	5,0 (4,5-6,0)	8,5 (7,5-10,0)
<b>Tumorseite n (%)</b>			
rechts	248 (57,3)	116 (47,9)	45 (54,2)
links	185 (42,7)	126 (52,1)	38 (45,8)

### 3.1.2.1 Synchrone Metastasen

In wenigen Fällen (pT1a 1,2%, pT1b 7%, pT2 8,4%) waren Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung synchron metastasiert. Insgesamt traten synchrone Metastasen häufiger mit steigendem Tumorstadium auf. Eine Übersicht über die Verteilung der synchronen Metastasenorte ist mit den absoluten Zahlen für die jeweiligen Gruppen in Tabelle 18 dargestellt.

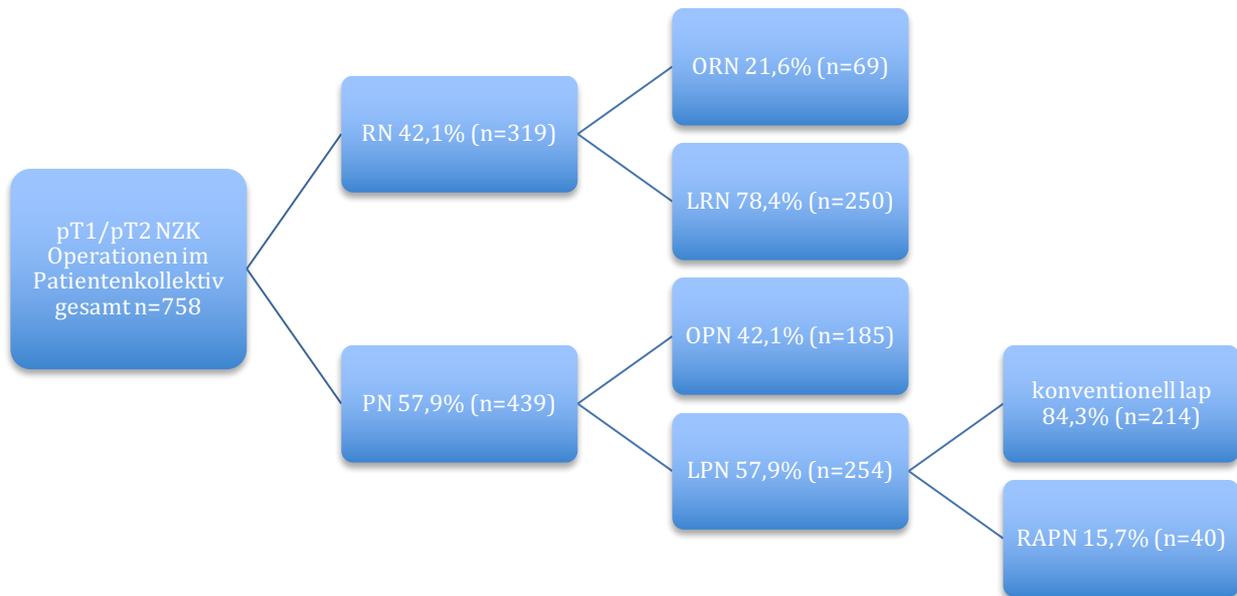
**Tabelle 18: Synchrone Metastasierung**

	<b>pT1a (n=433)</b> n (%)	<b>pT1b (n=242)</b> n (%)	<b>pT2 (n=83)</b> n (%)
<b>Synchrone Metastasen</b>	5 (1,2)	17 (7,0)	7 (8,4)
singulär	4	13	2
multipel	1	4	5
<b>Lokalisationen (inkl. Mehrfachnennungen)</b>			
Knochen	0	9	2
Lunge	1	7	5
Leber	0	1	0
Lymphknoten	1	3	3
Gehirn	0	1	1
Nebenniere	2	3	3
andere	1	3	1

## 3.2 Prä-, intra- und postoperative Ergebnisse nach operativen Verfahren

Nachfolgend werden die operativen Daten nach den verschiedenen operativen Verfahren gesondert untersucht. Insgesamt wurden 758 NZK Operationen, bei denen alle Einschlusskriterien erfüllt wurden im Zeitraum 01/2008-10/2014 an der Klinik für Urologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Hiervon waren 42,1% (n=319) eine RN, davon wurden wiederum 21,6% (n=69) als ORN und 78,4% (n=250) als LRN durchgeführt wurden. Bei den übrigen 439 (57,9%) Operationen handelte es sich um PN, von denen 254 (57,9%) als LPN und 185 (42,1%) als OPN durchgeführt wurden. (Abbildung 2) Insgesamt bestand bei 3,8% (n=29) aller NZK Operationen bereits eine Metastasierung, in diesen Fällen handelte es sich um zytoreduktive Nephrektomien mit kurativem Ansatz.

Innerhalb der LPN Gruppe wurden 40 Operationen als RAPN durchgeführt. Bei der nachfolgenden Auswertung der Ergebnisse nach operativem Verfahren wurden die RAPN Fälle zur LPN Gruppe gerechnet. Anschließend erfolgt eine separate Auswertung der RAPN.



**Abbildung 2: Verteilung operativer Verfahren im Patientenkollektiv 01/2008-10/2014**

Die Verteilung der Tumorstadien auf die einzelnen operativen Verfahren ist in Tabelle 19 dargestellt.

**Tabelle 19: Tumorstadienverteilung nach operativen Verfahren**

	<b>pT1a (n=433)</b>	<b>pT1b (n=242)</b>	<b>pT2 (n=83)</b>
ORN n (%)	20 (4,6)	19 (7,9)	30 (36,1)
LRN n (%)	85 (19,6)	126 (52,1)	39 (47,0)
OPN n (%)	117 (27,0)	57 (23,6)	11 (13,3)
LPN n (%)	180 (41,6)	32 (13,2)	2 (2,4)
RAPN n (%)	31 (7,2)	8 (3,3)	1 (1,2)

### 3.2.1 Präoperative Charakteristika nach operativen Verfahren

Die Patientencharakteristika der verschiedenen operativen Verfahren sind in Tabelle 20 zusammengefasst dargestellt.

**Tabelle 20: Präoperative Daten nach operativen Verfahren**

	<b>ORN</b> <b>(n=69)</b>	<b>LRN</b> <b>(n=250)</b>	<b>OPN</b> <b>(n=185)</b>	<b>LPN</b> <b>(n=254)</b>	<b>RAPN</b> <b>(n=40)</b>
<b>Alter bei OP (Jahre)</b>					
Median	63,0	62,0	64,0	63,0	60,5
IQR	51,5-70,0	55,0-71,0	54,0-71,5	54,0-70,0	47,3-70,0
<b>Geschlecht</b>					
männlich n (%)	48 (69,6)	166 (66,4)	134 (72,4)	182 (71,7)	28 (70,0)
weiblich n (%)	21 (30,4)	84 (33,6)	51 (27,6)	72 (28,3)	12 (30,0)
<b>Charlson Komorbiditäts-</b>					
<b>index n (%)</b>	<b>(n=68)</b>	<b>(n=247)</b>	<b>(n=184)</b>	<b>(n=250)</b>	
0	35 (51,5)	131 (53,0)	95 (51,6)	146 (58,4)	24 (60,0)
1	13 (19,1)	56 (22,7)	39 (21,2)	46 (18,4)	7 (17,5)
2	13 (19,1)	40 (16,2)	26 (14,1)	38 (15,2)	6 (15,0)
3	5 (7,4)	6 (2,4)	13 (7,1)	13 (5,2)	1 (2,5)
4	0 (0,0)	11 (4,5)	7 (3,8)	5 (2,0)	1 (2,5)
≥ 5	2 (3,0)	3 (1,2)	4 (2,1)	2 (0,8)	1 (2,5)
<b>BMI</b>					
	<b>(n=62)</b>	<b>(n=186)</b>	<b>(n=180)</b>	<b>(n=243)</b>	<b>(n=39)</b>
Median (kg/m <sup>2</sup> )	24,9	26,5	26,4	27,2	25,8
IQR (kg/m <sup>2</sup> )	22,8-29,8	23,8-30,1	23,9-29,6	24,6-30,1	23,9-29,1
Untergewicht n (%)	2 (3,2)	1 (0,5)	4 (2,2)	3 (1,2)	0 (0,0)
Normalgewicht n (%)	29 (46,8)	69 (37,1)	60 (33,3)	66 (27,2)	12 (30,8)
Präadipositas n (%)	16 (25,8)	67 (36,0)	76 (42,2)	109 (44,9)	19 (48,7)
Adipositas Grad I n (%)	9 (14,5)	38 (20,4)	28 (15,6)	48 (19,8)	7 (17,9)
Adipositas Grad II n (%)	4 (6,5)	5 (2,7)	10 (5,6)	14 (5,8)	0 (0,0)
Adipositas Grad III n (%)	2 (3,2)	6 (3,2)	2 (1,1)	3 (1,2)	1 (2,6)
<b>ASA n (%)</b>					
I	1 (1,4)	17 (6,8)	6 (3,2)	16 (6,3)	4 (10,0)
II	33 (47,8)	109 (43,6)	77 (41,6)	82 (32,3)	10 (25,0)
III	20 (29,0)	55 (22,0)	31 (16,8)	20 (7,9)	5 (12,5)
IV	0 (0,0)	3 (1,2)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
unbekannt	15 (21,7)	66 (26,4)	70 (37,8)	136 (53,6)	21 (52,5)

### 3.2.2 Intraoperative Ergebnisse nach operativen Verfahren

Die Auswertung der intraoperativen Daten ist in den Tabelle 21 und 22 zusammengefasst.

**OP Dauer:** Hier zeigte sich bei der RN eine um durchschnittlich 25 Min. kürzere Operationszeit für ORN verglichen zur LRN. Bei der PN waren OPN und LPN vergleichbar lang bzw. 3 min. kürzer in der OPN. Sowohl bei RN und PN waren die offenen OP Verfahren jeweils schneller, als die laparoskopischen. Am kürzesten war die OP Dauer im RAPN Kollektiv.

**OP Zugangsweg:** Sowohl bei RN als auch PN wurde im offenen Verfahren (ORN/OPN) der retroperitoneale Weg am häufigsten als OP Zugangsweg ausgewählt. Für LRN, LPN und RAPN stellte hingegen der transperitoneale Zugangsweg das häufigste Verfahren dar.

**Schnittführung bei offener OP:** Hier zeigte sich der Flankenschnitt gefolgt vom Rippenbogenrandschnitt als die am häufigsten gewählten Schnittführungen für ORN und OPN.

**OP Konversion:** Ein Umstieg vom laparoskopischen zum offenen OP Verfahren war nur selten notwendig und erfolgte am häufigsten bei einer LPN (3,9%). Begründet wurde dies aufgrund massiver Adhäsionen und/oder ein schlecht erreichbarer bzw. laparoskopisch nicht identifizierbarer Tumor. Während einer LRN (1,2%) wurde auf das offene Verfahren durch massive Adhäsionen bzw. Verwachsungen umgestellt. Keine OP Konversion war bei RAPN notwendig.

**Ischämiezeiten:** Ein temporäres Ausklemmen der Blutversorgung der Niere, mit einhergehender Ischämie wurde in über der Hälfte aller PN durchgeführt. Am häufigsten wurde eine Ischämie bei einer LPN durchgeführt. Im Falle einer durchgeführten Ischämie zeigten sich durchschnittlich kürzere Ischämiezeiten bei RAPN, gefolgt von OPN. Die Ischämiezeit bei LPN war durchschnittlich am längsten.

**Adrenalektomie und Lymphadenektomie:** Eine Adrenalektomie oder Lymphadenektomie wurde häufiger im Rahmen einer RN, als einer PN durchgeführt. Zudem erfolgte mit steigendem Tumorstadium eine Adrenalektomie oder Lymphadenektomie häufiger.

Die exakten Details können aus Tabelle 21 entnommen werden.

**Tabelle 21: Intraoperative Daten nach operativen Verfahren**

	<b>ORN</b> <b>(n=69)</b>	<b>LRN</b> <b>(n=250)</b>	<b>OPN</b> <b>(n=185)</b>	<b>LPN</b> <b>(n=254)</b>	<b>RAPN</b> <b>(n=40)</b>
<b>OP-Dauer (min.)</b>	(n=68)	(n=246)	(n=184)	(n=253)	(n=40)
Median	170	195	182	185	165
IQR	136-221	152-237	145-215	150-225	136-190
<b>OP Zugangsweg n (%)</b>					
retroperitoneal	39 (56,5)	0 (0,0)	143 (77,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
transperitoneal	28 (40,6)	243 (100,0)	41 (22,2)	254 (100,0)	40 (100,0)
thorakoabdominal	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
fehlend	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Schnittführung</b>					
<b>(offene OP) n (%)</b>					
Flankenschnitt	33 (47,8)	0 (0,0)	139 (75,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rippenbogenrandschnitt	25 (36,2)	0 (0,0)	41 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chevronechnitt	7 (10,1)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
keine Angabe	4 (5,8)	0 (0,0)	3 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>OP Konversion</b>					
<b>(lap→offen) n (%)</b>					
ja	-	3 (1,2)	-	10 (3,9)	0 (0,0)
<b>Ischämiezeit (min.)</b>					
Median (IQR)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (12,0-22,3)	22 (16,0-30,0)	16 (11,5-23,0)
mit Ischämie n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	106 (57,3)	184 (72,4)	25 (62,5)
ohne Ischämie n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	49 (26,5)	48 (18,9)	14 (35,0)
keine Angabe n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (16,2)	22 (8,7)	1 (2,5)
<b>Adrenalektomie n (%)</b>					
ja	11 (15,9)	26 (10,4)	1 (0,5)	4 (1,6)	0 (0,0)
<b>Lymphadenektomie</b>					
<b>n (%)</b>					
ja	10 (14,5)	17 (6,8)	7 (3,8)	1 (0,4)	0 (0,0)

Nachfolgend werden die Ergebnisse der intraoperativen Komplikationen, sowie des Blutverlustes der einzelnen operativen Verfahren dargestellt und in Tabelle 22 zusammengefasst.

**Intraoperativer Blutverlust:** Hinsichtlich des intraoperativen Blutverlustes zeigten jeweils die laparoskopischen OP Verfahren, verglichen mit den Offenen geringere Blutverluste. Am geringsten war der Blutverlust bei LRN und am höchsten bei OPN.

Eine Bluttransfusion wurde in 4 Fällen der ORN (5,8%) durchgeführt und in 1 Fall der LRN (0,4%). Es wurden bei der ORN zwischen 1 und 5 Blutkonserven transfundiert. Bei der LRN kam es im dokumentierten Fall zu einer Massentransfusion von 18 Blutkonserven. Bei der RAPN kam es zu keiner intraoperativen Bluttransfusion.

**Intraoperative Komplikationen:** Hierbei zeigten sich die geringsten Komplikationsraten bei LRN (8,0%) gefolgt von LPN (18,1%) und ORN (20,3%). Die meisten Komplikationen traten bei OPN (24,3 und RAPN 25,0%) auf. Zu den häufigsten Komplikationen zählten intraoperative Blutungen, Nierenbecken- und Tumorkapseleröffnung. In einem Fall kam es bei der RAPN zu „Sonstigen“ OP Komplikationen, bei denen es sich um einen STEMI handelte, bei hämodynamisch relevanter intraoperativer Blutung.

**Tabelle 22: Intraoperative Komplikationen und Blutverlust nach operativen Verfahren**

	<b>ORN</b> <b>(n=69)</b>	<b>LRN</b> <b>(n=250)</b>	<b>OPN</b> <b>(n=185)</b>	<b>LPN</b> <b>(n=254)</b>	<b>RAPN</b> <b>(n=40)</b>
<b>Blutverlust (mL)</b>	(n=13)	(n=70)	(n=61)	(n=135)	(n=38)
Median (IQR)	150 (100-500)	100 (50-100)	300 (100-600)	200 (100-300)	165 (136-190)
<b>Komplikationen n(%)*</b>					
<b>keine</b>	55 (79,7)	228 (91,2)	138 (74,6)	205 (80,7)	30 (75,0)
<b>Verletzungen</b>	5 (7,2)	7 (2,8)	29 (15,7)	29 (11,4)	
Nierenbeckeneröffnung	2 (2,9)	1 (0,4)	18 (9,7)	19 (7,5)	2 (5,0)
Darmverletzung	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,5)	4 (1,6)	3 (7,5)
Tumorkapselperforation	1, (1,4)	1 (0,4)	8 (4,3)	6 (2,4)	0 (0,0)
Sonstige Verletzungen	2 (2,9)	4 (1,6)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Blutung</b>	5 (7,2)	4 (1,6)	13 (7,0)	8 (3,1)	0 (0,0)
<b>Art. Embolisation</b>	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,5)
<b>Sonstiges</b>	6 (8,7)	9 (3,6)	6 (3,2)	12 (4,7)	1 (2,5)
<b>fehlend</b>	0 (0,0)	2 (0,8)	2 (1,1)	3 (1,2)	0 (0,0)

\* inkl. Mehrfachnennungen

### 3.2.3 Postoperative Ergebnisse nach operativen Verfahren

Der postoperative Verlauf der einzelnen operativen Verfahren ist in Tabelle 23 und 24 zusammengefasst.

**Liegedauer:** Hier zeigte sich für RN und PN jeweils eine längere Liegedauer für die offenen OP Verfahren verglichen zu den laparoskopischen. Die höchste Liegedauer lag bei ORN vor.

**Clavien Dindo Score und postoperative Komplikationen:** Zur Einschätzung der postoperativen Komplikationen wurde der bereits beschriebene Clavien Dindo Score verwendet. Demnach traten die geringsten Komplikationen nach RAPN auf (32,4%  $\geq$  Grad I), bei RN und PN zeichneten sich die offenen Verfahren durch deutlich mehr postoperative Komplikationen aus verglichen mit den laparoskopischen. In allen Gruppen handelte es sich hauptsächlich um Grad I Komplikationen nach Clavien Dindo, die keiner weiteren Intervention bedurften (medikamentös, radiologisch, chirurgisch). Zudem kam es in keiner Gruppe zu einem postoperativen Todesfall.

**Revisionsoperationen:** Revisionsoperation waren im Verlauf des stationären Aufenthaltes am häufigsten nach RAPN notwendig, Grund hierfür waren ausschließlich Nachblutungen. Diese wurden durch Coil-Embolisation revidiert, in einem Fall wurde zusätzlich eine Harnblasentamponade operativ ausgeräumt. Insgesamt traten häufiger Revisionsoperationen nach PN auf, als nach RN. Zudem wurde häufiger nach den offenen OP Verfahren revidiert, als nach den laparoskopischen. Bei der ORN Gruppe wurde ausschließlich auf Grund von Nachblutungen eine Revisionsoperation durchgeführt. bei der LRN Gruppe waren drei Viertel blutungsbedingt, ein Viertel auf Grund einer Ileum Perforation. Bei OPN und LPN zählten Nachblutung und Harnblasentamponade zu den häufigsten Revisionsgründen.

**Postoperative Bluttransfusionen:** Hier zeigte sich, dass eine postoperative Bluttransfusion vor allem nach ORN notwendig war, am seltensten wurde sie nach LRN notwendig. Insgesamt war die Transfusionsrate im offenen Verfahren höher als im Laparoskopischen. Im Median wurden zwischen 2-3,5 Blutkonserven transfundiert.

Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

**Tabelle 23: Postoperative Ergebnisse nach operativen Verfahren**

	<b>ORN</b> (n=69)	<b>LRN</b> (n=250)	<b>OPN</b> (n=185)	<b>LPN</b> (n=254)	<b>RAPN</b> (n=40)
<b>Liegedauer (in Tagen)</b>					
Median (IQR)	9 (8-11)	7 (6-9)	8 (7-10)	7 (6-8)	7 (6-8)
<b>Clavien Dindo Score n(%)</b> (n=247)					
Grad 0	27 (39,1)	143 (57,9)	61 (33,0)	150 (59,3)	27 (67,5)
Grad I	16 (23,2)	60 (24,3)	63 (34,1)	63 (24,9)	5 (12,5)
Grad II	15 (21,7)	23 (9,3)	26 (14,1)	25 (9,9)	4 (10,0)
Grad IIIa	3 (4,3)	6 (2,4)	20 (10,8)	12 (4,7)	4 (10,0)
Grad IIIb	6 (8,7)	13 (5,3)	13 (7,0)	3 (1,2)	0 (0,0)
Grad IVa	2 (2,9)	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grad IVb	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Revisionsoperation n(%)</b> (n=68) (n=246) (n=184) (n=253)					
ja	2 (2,9)	4 (1,6)	11 (6,0)	14 (5,5)	4 (10,0)
<b>Revisionsgründe n(%)</b> (n=2) (n=4) (n=11) (n=16) (n=4)					
Nachblutung	2 (100,0)	3 (75,0)	5 (45,4)	10 (62,5)	4 (100)
Harnblasentamponade	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	4 (25,0)	0 (0,0)
Sonstiges	0 (0,0)	1 (25,0)	4 (36,4)	2 (12,5)	0 (0,0)
<b>Bluttransfusionen n(%)</b> (n=183) (n=253)					
ja	13 (18,8)	9 (3,6)	14 (7,7)	10 (4,0)	2 (5,0)
<b>Anzahl Blutkonserven</b>					
Median (IQR)	2 (2-3,5)	2 (1-4,5)	2,5 (1,8-4,0)	3,5 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-3,0)
Range	1-6	1-8	1,0-17,0	1,0-7,0	2,0-4,0

Nachfolgend werden der postoperative Verlauf für Serumkreatinin und Hämoglobin dargestellt.

**Serumkreatinin:** Nach RN stieg das Serumkreatinin sowohl bei ORN, als auch bei LRN an im Vergleich zum präoperativen Wert bei Aufnahme an. In der ORN Gruppe fiel der Anstieg geringer aus mit 0,3 mg/dL, als im Vergleich zur LRN Gruppe mit einem Anstieg um 0,4 mg/dL. Nach OPN/LPN stieg das Serumkreatinin stieg im Vergleich zum präoperativen Wert um durchschnittlich 0,1 mg/dL an. Die RAPN zeigte den geringsten Anstieg des Serumkreatinins.

**Hämoglobin:** Hier zeigte sich ein höherer Abfall des Hämoglobins nach einem offenen OP Verfahren verglichen zum laparoskopischen für RN und PN (Hb postop-präop). Die höchste Abnahme war nach OPN und die geringste nach LRN zu verzeichnen. Der Hb Abfall nach RAPN war vergleich mit dem nach LPN.

Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

**Tabelle 24: Postoperativer Kreatinin und Hämoglobin Verlauf nach operativen Verfahren**

	<b>ORN</b> <b>(n=69)</b>	<b>LRN</b> <b>(n=250)</b>	<b>OPN</b> <b>(n=185)</b>	<b>LPN</b> <b>(n=254)</b>	<b>RAPN</b> <b>(n=40)</b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>					
<b>Median (IQR)</b>					
bei Aufnahme	1,0 (0,9-1,3)	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,8-1,2)	0,9 (0,8-1,0)	0,9 (0,8-1,0)
höchster Wert postoperativ	1,6 (1,2-2,0)	1,5 (1,2-1,9)	1,3 (1,0-1,6)	1,1 (0,9-1,4)	1,1 (0,9-1,2)
bei Entlassung	1,3 (1,1-1,7)	1,4 (1,2-1,8)	1,1 (0,9-1,4)	1,0 (0,9-1,2)	1,0 (0,8-1,1)
Kreatinin postop-präop	0,3 (0,1-0,5)	0,4 (0,3-0,6)	0,1 (0,0-0,3)	0,1 (0,0-0,3)	0,07 (0,01-0,18)
<b>Hämoglobin (mg/dL)</b>					
<b>Median (IQR)</b>					
bei Aufnahme	13,7 (12,2-14,8)	13,9 (12,8-14,9)	14,3 (13,3-15,1)	14,4 (13,5-15,2)	14,7 (13,8-15,7)
niedrigster Wert postoperativ	10,4 (8,7-11,6)	11,4 (10,2-12,6)	10,4 (9,3-11,5)	11,6 (10,3-12,7)	11,9 (10,9-13,3)
bei Entlassung	11,2 (9,9-12,5)	12,0 (11,0-13,1)	11,0 (10,1-12,0)	12,0 (10,9-13,0)	12,2 (11,2-13,7)
Hb postop-präop	-2 (-3,4)-(-0,9)	-1,8 (-2,5)-(-1,0)	-3,1 (-3,9)-(-2,2)	-2,2 (-3,2)-(-1,5)	-2,1 (-2,9)-(-1,2)

### 3.3 Onkologische Ergebnisse im Follow-Up nach Tumorstadium und operativen Verfahren

#### 3.3.1 Gesamtüberleben nach operativen Verfahren

##### 3.3.1.1 Gesamtüberleben nach RN

Innerhalb des nachbeobachteten Zeitraums verstarben 9 Patienten (14,5%) der ORN, keiner dieser Patienten erlitt ein Rezidiv. Es verstarben zudem 31 Patienten (13,3%) der LRN Gruppe, hiervon wies 1 Patient ein Rezidiv auf. Die Kaplan-Meier Überlebenskurve ist in Abbildung 3 dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Log Rank  $p=0,83$  / Breslow  $p=0,93$  / Tarone-Ware  $p=0,95$ ). Die mittlere Überlebenszeit betrug nach ORN 77 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 68-85) und nach LRN 78 Monate (95% Konfidenzintervall, 74-82).

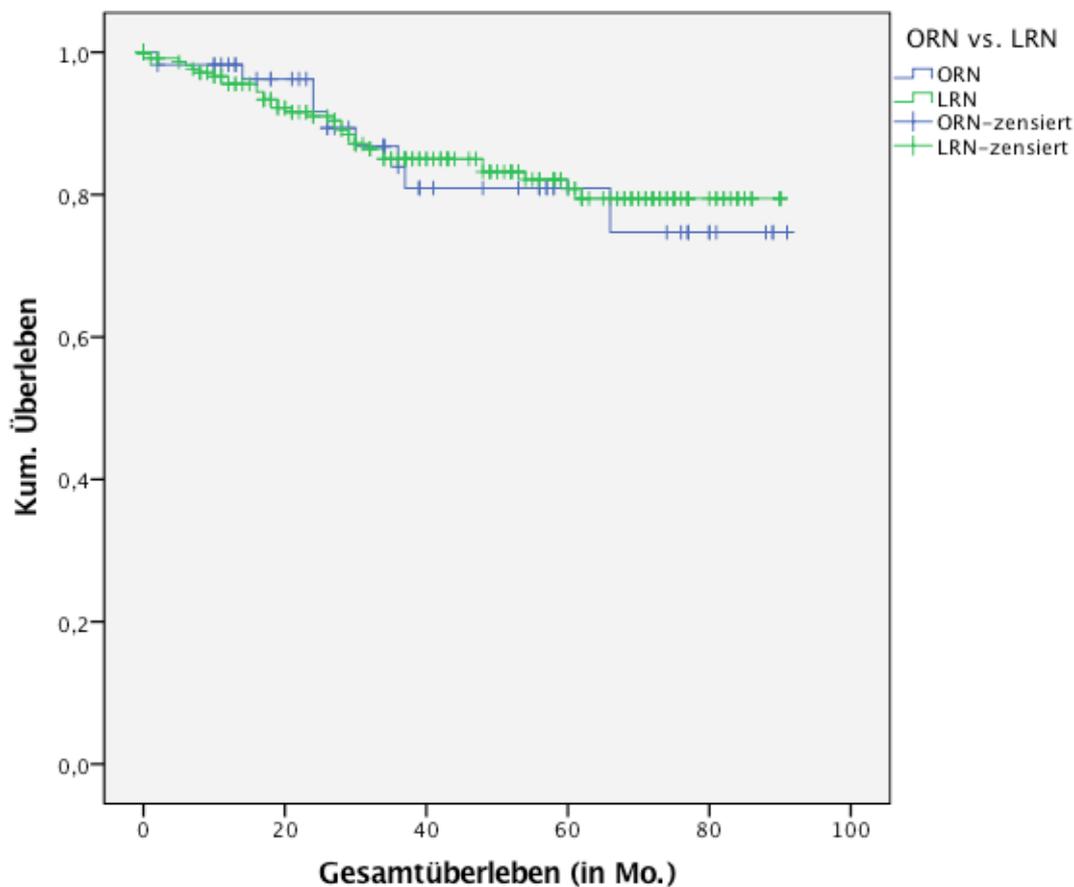


Abbildung 3: Gesamtüberleben RN

### 3.3.1.2 Gesamtüberleben nach PN

Im nachbeobachteten Zeitraum verstarben 12 Patienten (6,6%) der OPN, bei 2 Patienten lag hierbei ein Rezidiv vor, zudem verstarben 12 Patienten (4,8%) der LPN Gruppe, von denen 2 ein Rezidiv aufwiesen. Beide Operationsverfahren unterschieden sich nicht signifikant (Log Rank  $p=0,14$  / Breslow  $p=0,10$  / Tarone  $p=0,11$ ). Die mittlere Überlebenszeit betrug nach OPN 83 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 79-88) und nach LPN 85 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 83-88). (Abbildung 4)

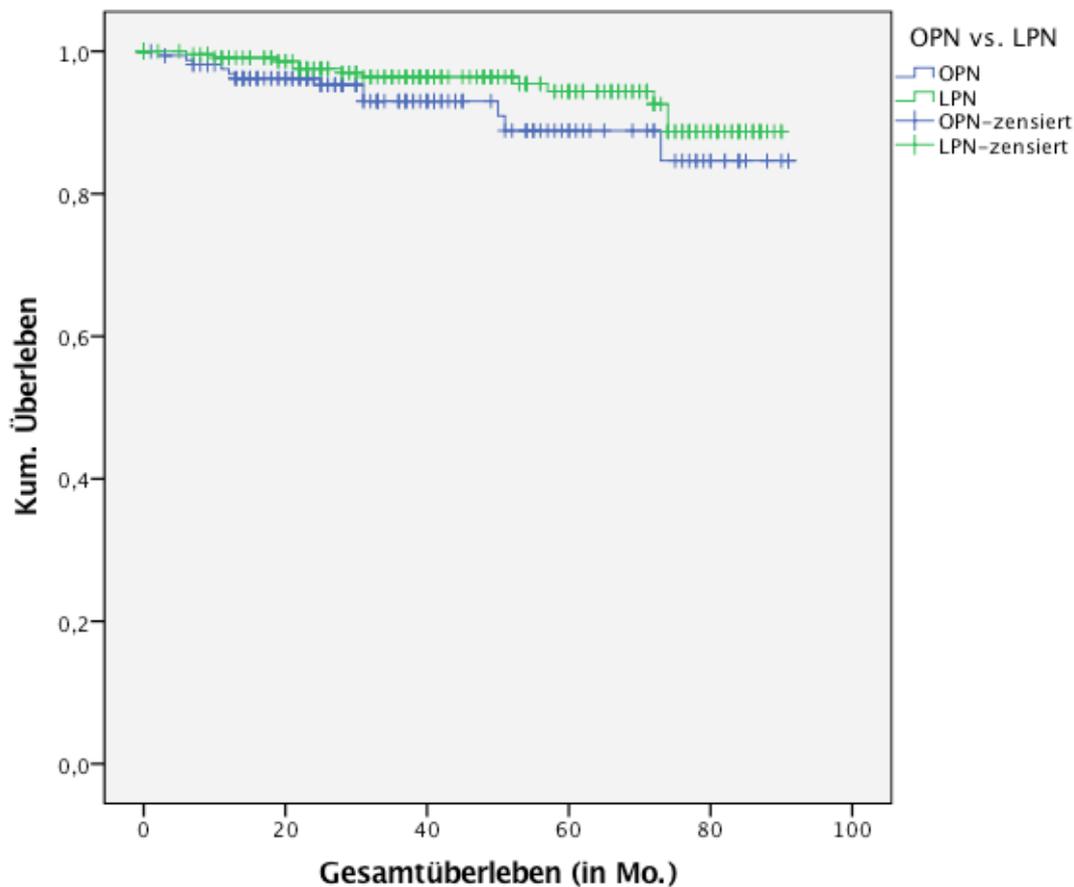


Abbildung 4: Gesamtüberleben PN

### 3.3.1.3 Gesamtüberleben nach RAPN

Eine Kaplan-Meier Überlebenskurve konnte auf Grund von fehlenden Ereignissen (Tod) nicht erstellt werden, alle Patienten aus dem Kollektiv der Roboter Operation waren im Follow-Up noch am Leben.

### 3.3.2 Gesamtüberleben nach Tumorstadium

In Abbildung 5 wird das Ergebnis der Kaplan-Meier-Analyse in Abhängigkeit vom Tumorstadium dargestellt. Im nachbeobachteten Zeitraum verstarben 31(7,2%) Patienten des pT1a Stadiums, im Stadium pT1b verstarben 22 (9,8%) und in pT2 11 (14,5%) Patienten. Die mittlere Überlebenszeit betrug für pT1a 84 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 81-86), pT1b 81 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 77-84) und pT2 76 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 69-84). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorstadien hinsichtlich des GÜ (Log Rank  $p=0,09$  /Breslow  $p= 0,14$  /Tarone-Ware  $p=0,09$ ).

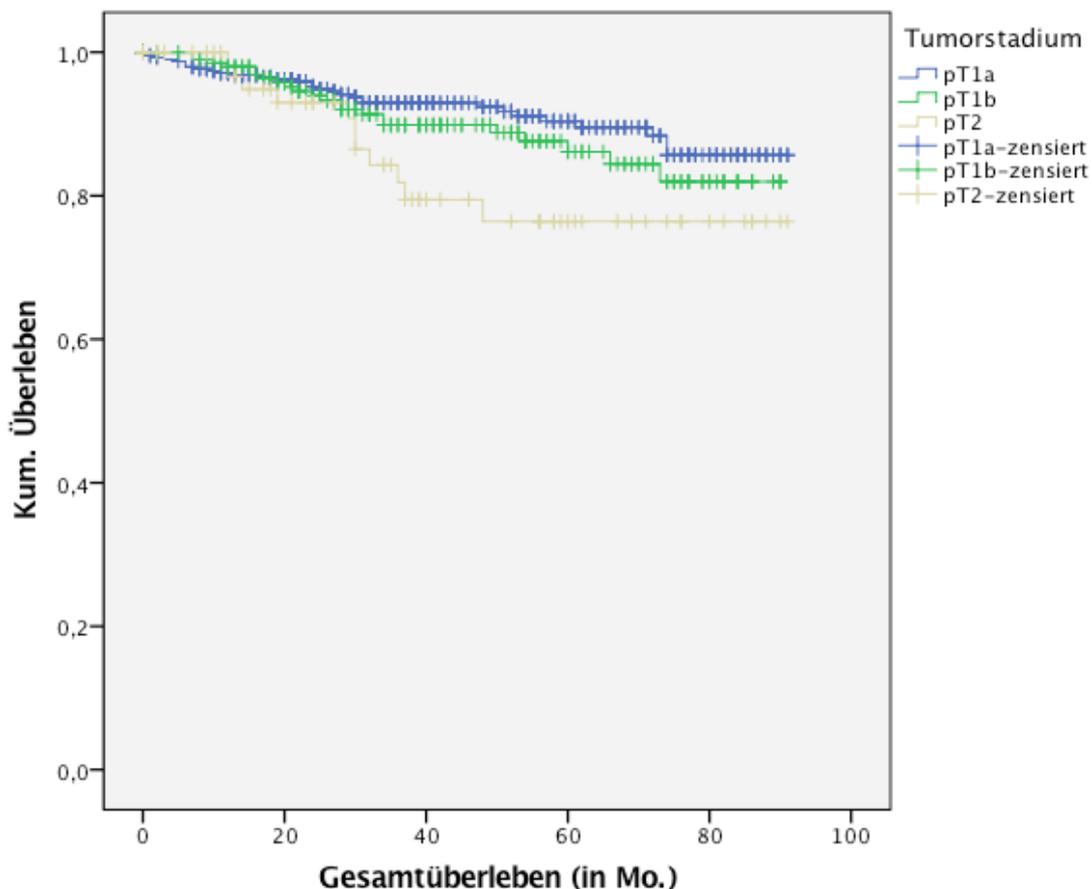


Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium

### 3.3.2 Rezidiv-freies Überleben nach operativen Verfahren

Unter dem Rezidiv-freiem Überleben (RFÜ) wird der Zeitraum zwischen Operation bis zum Auftreten eines Rezidivs verstanden.

#### 3.3.3.1 Rezidiv-freies Überleben nach RN

Das RFÜ nach RN ist in der Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 6 dargestellt. Insgesamt erlitten 4 Patienten (6,6%) der ORN und 3 Patienten (1,3%) der LRN ein Rezidiv. Der Kaplan-Meier Schätzer ergab ein mittleres geschätztes RFÜ nach ORN von 85 Monaten (95% Konfidenzintervall, IQR 79-90) und nach LRN von 89 Monaten (95% Konfidenzintervall, IQR 87-90). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Log Rank  $p=0,014$  / Breslow  $p=0,006$  / Tarone-Ware  $p=0,009$ ).

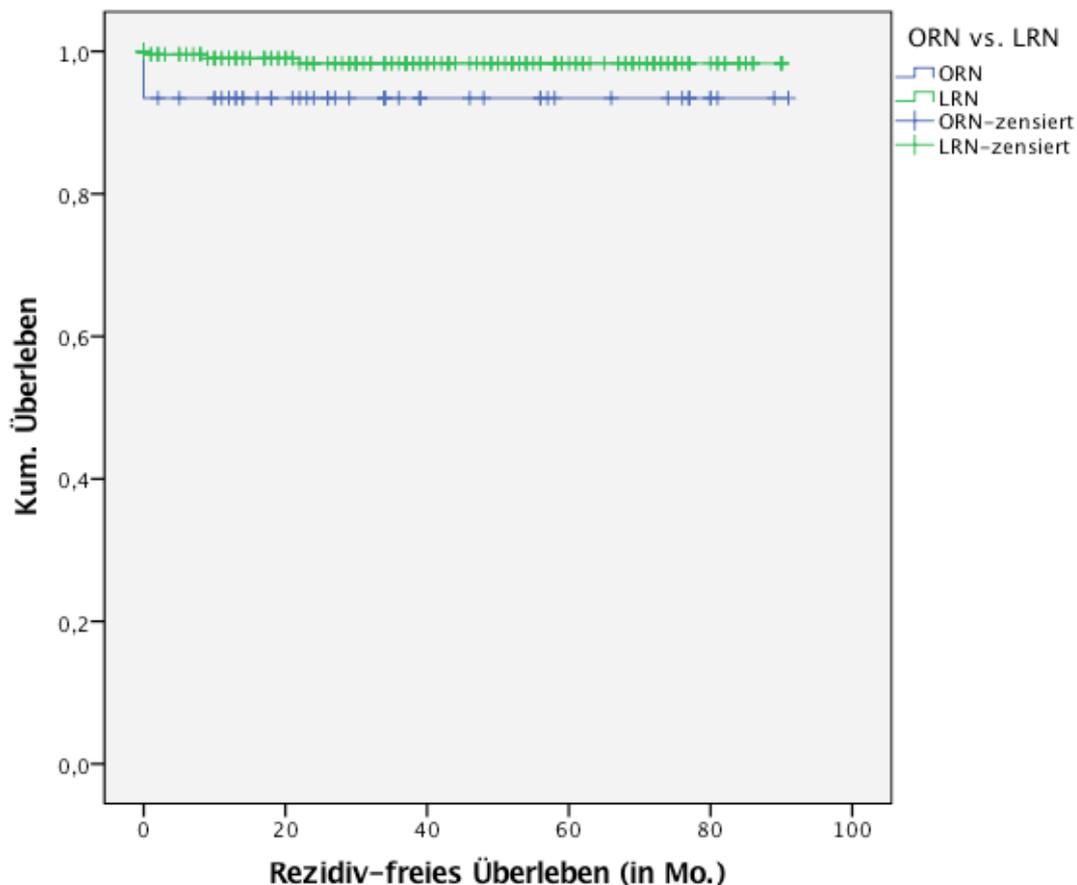


Abbildung 6: Rezidiv-freies Überleben RN

### 3.3.3.2 Rezidiv-freies Überleben nach PN

Das RFÜ wird in Abbildung 7 dargestellt. Insgesamt erlitten 15 Patienten (8,2%) nach OPN ein Rezidiv und 12 Patienten (4,0%) nach LPN. Der Kaplan-Meier Schätzer ergab ein mittleres RFÜ von 82 Monaten nach OPN (95% Konfidenzintervall, IQR 78-87) und 86 Monaten nach LPN (95% Konfidenzintervall, IQR 84-89). Die Ergebnisse waren statistisch signifikant (Log Rank  $p=0,03$  / Breslow  $p=0,05$  / Tarone-Ware  $p=0,04$ ).

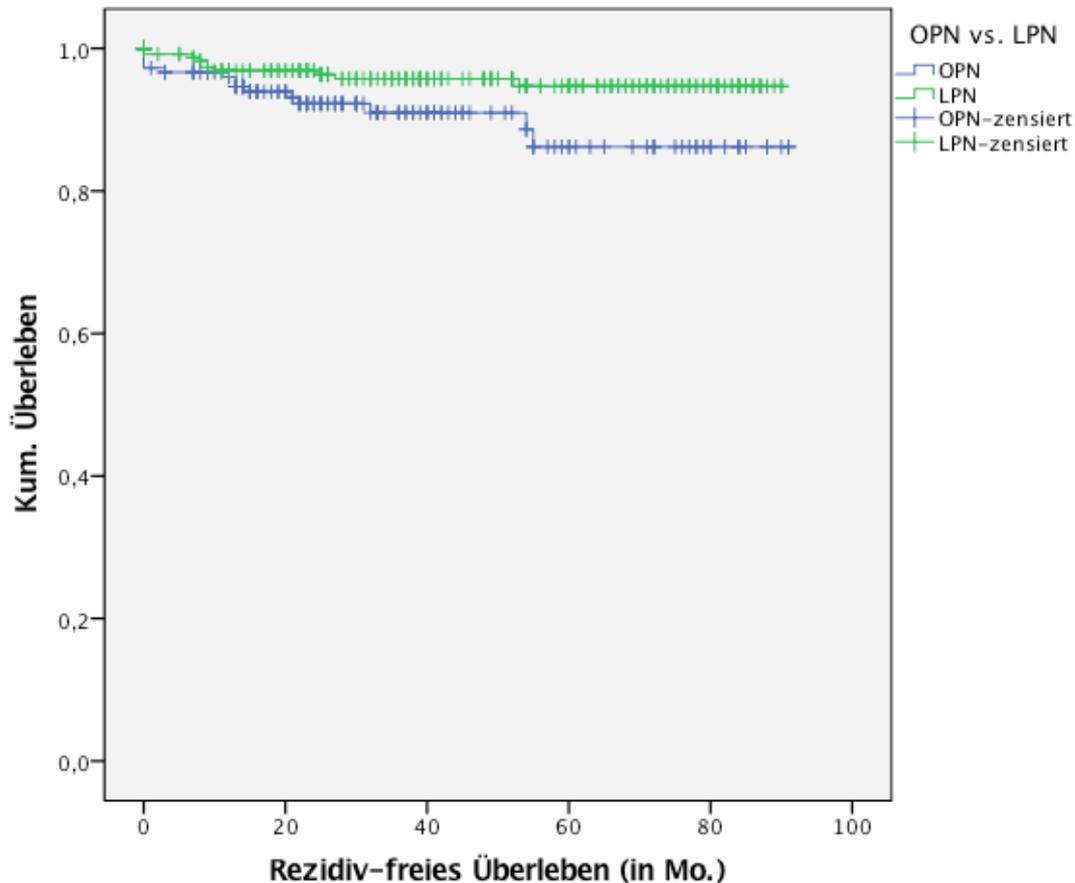


Abbildung 7: Rezidiv-freies Überleben PN

### 3.3.3.3 Rezidiv-freies Überleben nach RAPN

Eine Kaplan-Meier Überlebenskurve konnte nicht erstellt werden, da kein Patient der RAPN im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv erlitt.

### 3.3.4 Rezidiv-freies Überleben nach Tumorstadium

Im statistischen Vergleich des RFÜ in Abhängigkeit vom Tumorstadium zeigte sich kein statistischer Unterschied (Log Rank  $p=0,50$  / Breslow  $p=0,38$  / Tarone-Ware  $p=0,42$ ). Der Kaplan-Meier Schätzer ergab ein mittleres RFÜ von pT1a 86 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 83-88), sowie pT1b 86 Monaten (95% Konfidenzintervall, IQR 84-88) und pT2 88 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 84-92). Insgesamt erlitten 22 (5,2%) der pT1a, 8 (3,6%) der pT1b und 2 (2,6%) der pT2 Patienten ein Rezidiv. (Abbildung 8)

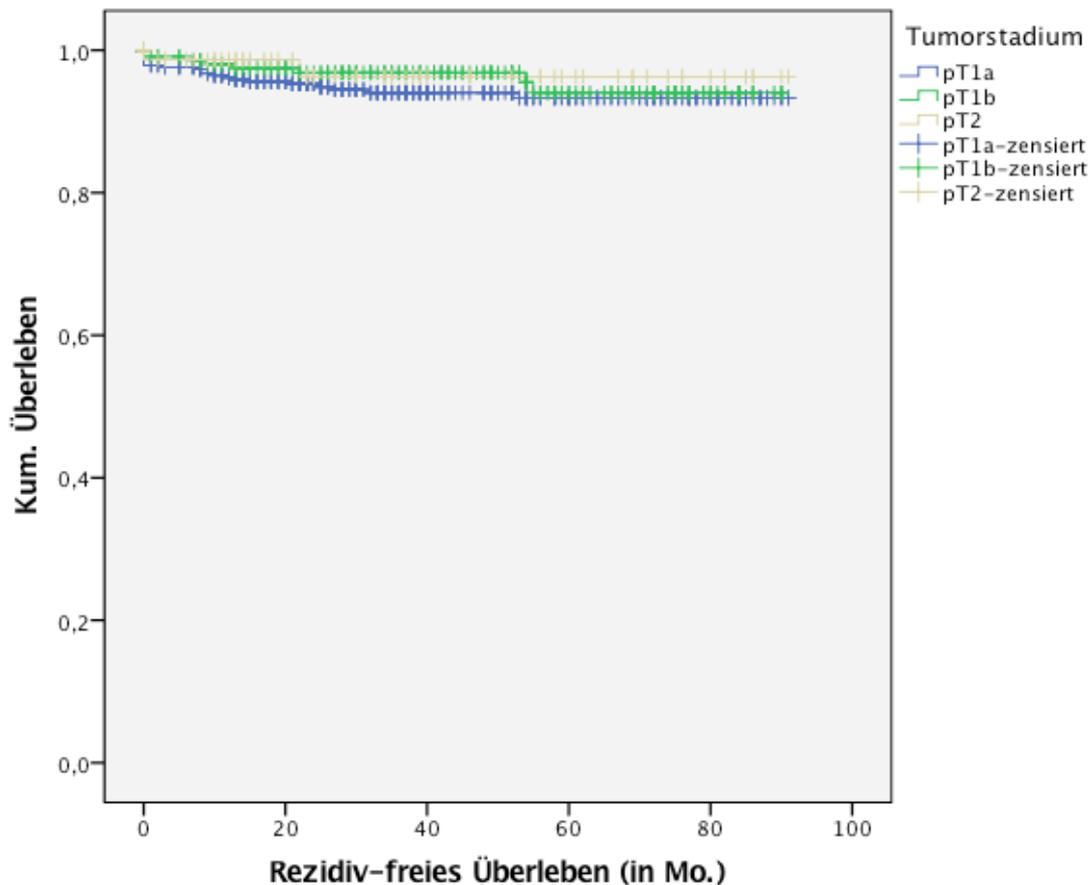


Abbildung 8: Rezidiv-freies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium

### 3.3.5 Metastasen-freies Überleben nach operativen Verfahren

Unter dem Metastasen-freiem Überleben (MFÜ) wird nachfolgend der Zeitraum zwischen Operation bis zum Auftreten einer ersten Metastase verstanden.

#### 3.3.5.1 Metastasen-freies Überleben nach RN

Zum MFÜ ist in Abbildung 9 die Kaplan-Meier Überlebenskurve dargestellt. Es erlitten 4 (6,5%) der ORN Patienten eine Metastasierung und 19 (8,2%) der LRN Patienten. Die mittlere Schätzung der MFÜ nach Kaplan-Meier ergab nach ORN 84 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 77-91) und nach LRN 81 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 78-85). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant (Log Rank  $p=0,78$  / Breslow  $p=0,81$  / Tarone-Ware  $p=0,99$ ).

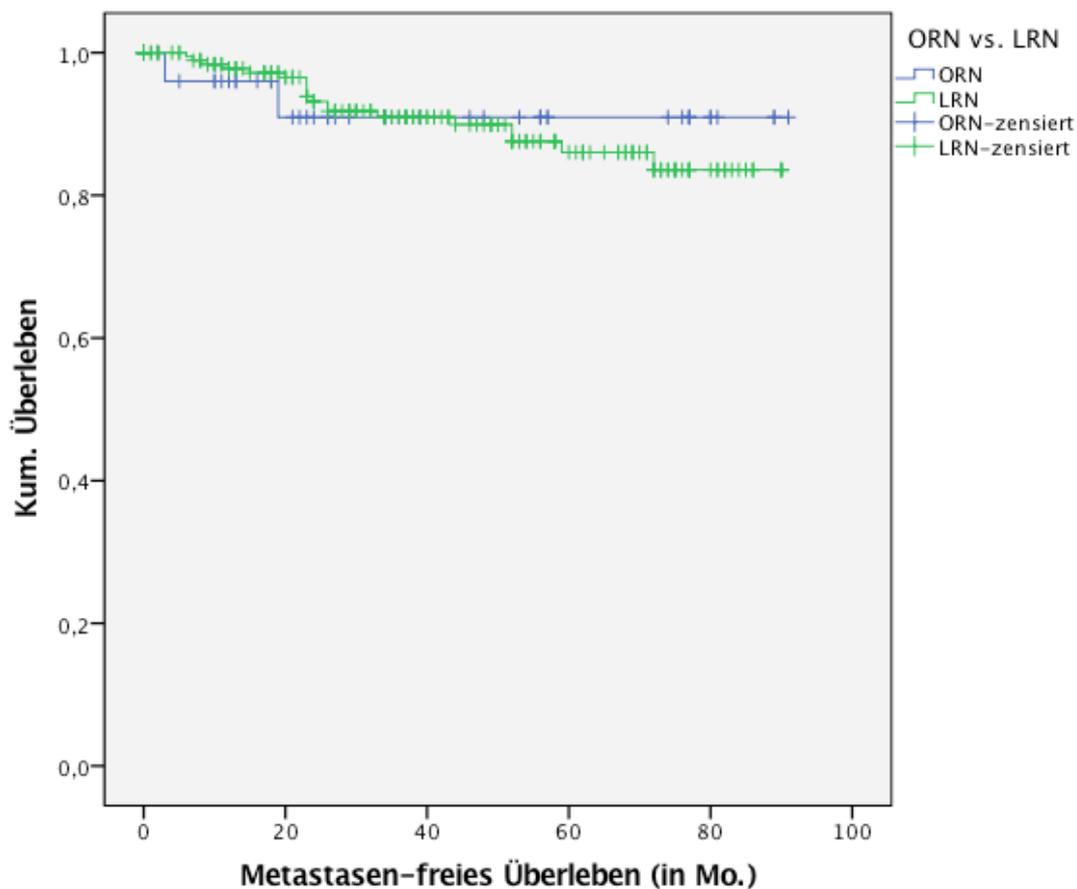


Abbildung 9 Metastasen-freies Überleben RN

### 3.3.5.2 Metastasen-freies Überleben nach PN

Das MFÜ nach PN wird in Abbildung 10 dargestellt. Insgesamt wiesen 9 Patienten (4,9%) der OPN und 6 Patienten (2,4%) der LPN im Verlauf auf. Die Kaplan-Meier Schätzung der mittleren MFÜ ergab nach OPN 84 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 80-89) und nach LPN 88 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 86-90). Die Ergebnisse erwiesen sich zum Teil als statistisch signifikant (Log Rank  $p=0,04$  / Breslow  $p=0,18$  / Tarone-Ware  $p=0,09$ ).

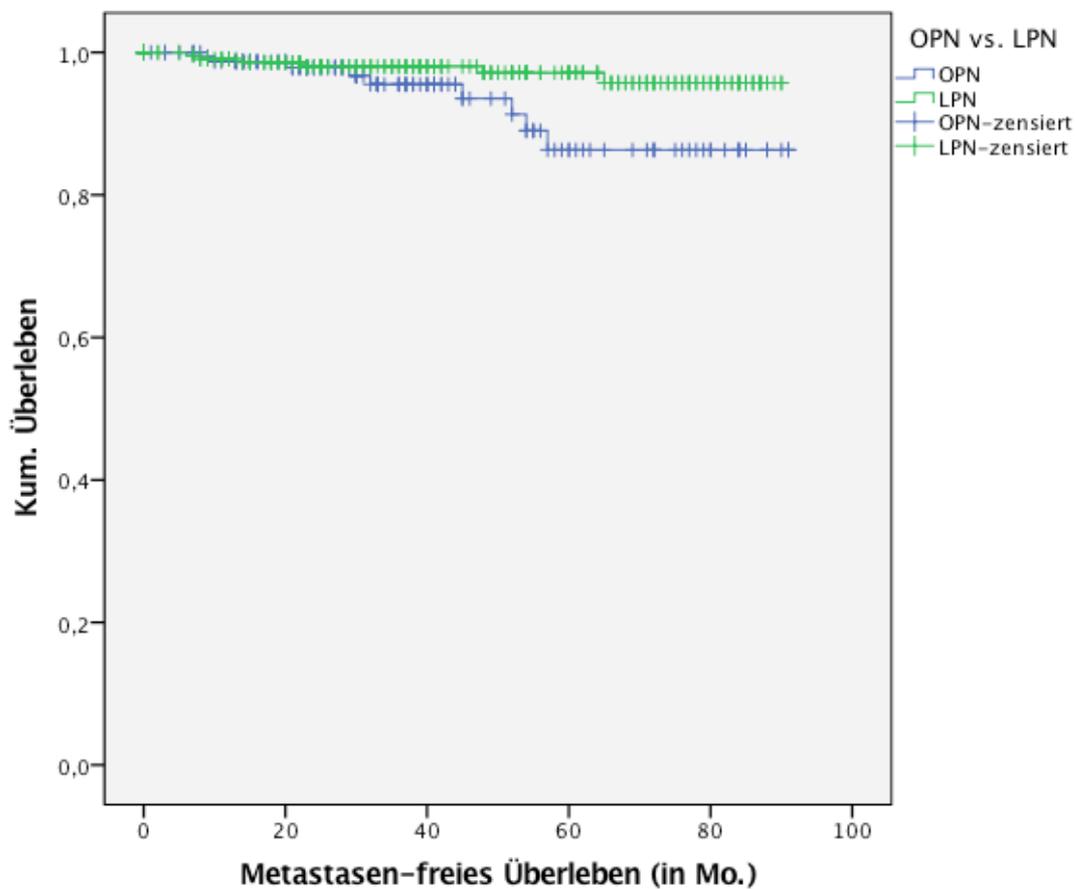


Abbildung 10: Metastasen-freies Überleben PN

### 3.3.5.3 Metastasen-freies Überleben nach RAPN

Die Kaplan-Meier Kurve für das MFÜ nach RAPN ist in Abbildung 11 dargestellt. Eine Metastasierung konnte nur in einem Fall innerhalb der Nachbeobachtung festgestellt werden, bei dieser handelte es sich um eine pulmonale Metastasierung. Ein Kaplan-Meier Schätzer konnte statistisch nicht berechnet werden.

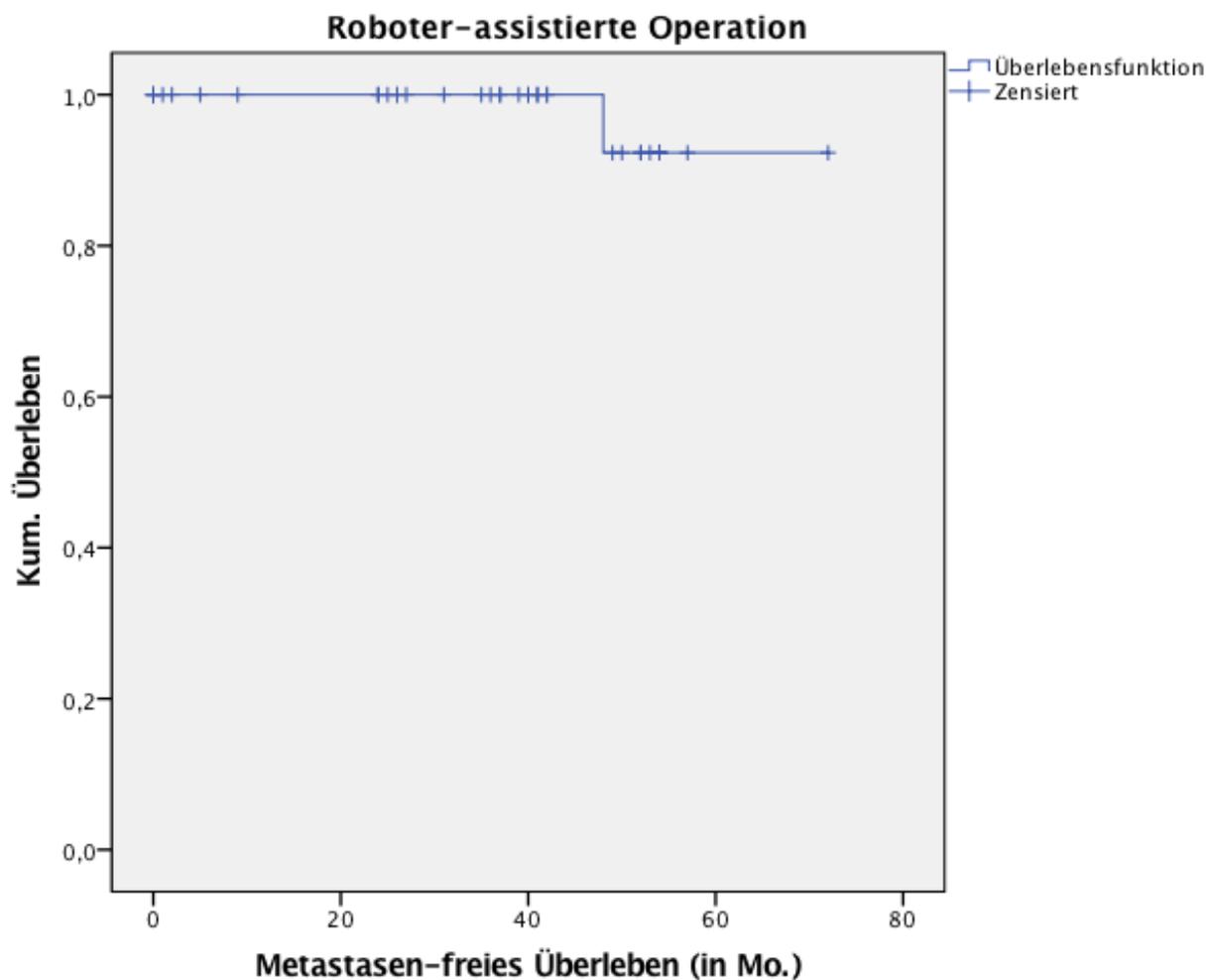


Abbildung 11: Metastasen-freies Überleben RAPN

### 3.3.6 Metastasen-freies Überleben nach Tumorstadium

Das MFÜ in Abhängigkeit vom Tumorstadium ist in Abbildung 12 dargestellt. Eine Metastasierung trat auf in 3,3% (pT1a, n=14), 5,8% (pT1b, n=13) und 14,5% (pT2, n=11). Die mittlere MFÜ lag bei pT1a 88 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 86-89) , pT1b 84 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 81-87) und pT2 74 Monate (95% Konfidenzintervall, IQR 65-83). Die Ergebnisse waren statistisch signifikant (Log Rank / Breslow / Tarone-Ware je  $p=0,0$ ).

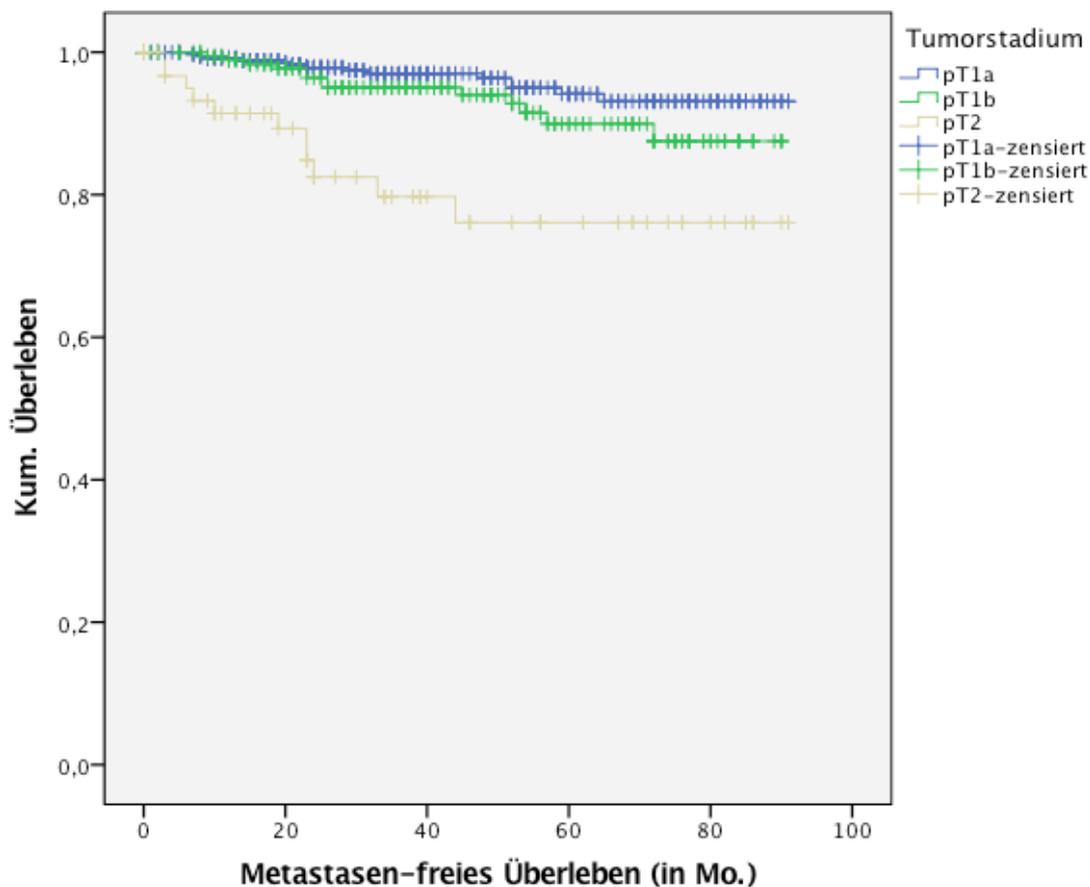


Abbildung 12: Metastasen-freies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium

### 3.3.7 Metastasierungsverlauf

Der Metastasierungsverlauf ist in Tabelle 25 dargestellt. Eine Metastasierung lag im Follow-Up bei 4,4% (pT1a), 12,4% (pT1b) und 21,7% (pT2) der Fälle vor.

Unter synchroner Metastasierung wird ein gleichzeitiges Auftreten von Metastasen und Nierenzellkarzinom zum Zeitpunkt der Operation verstanden. Ein Metastasenprogress im Follow-Up zeigte sich im bereits synchron metastasierten Kollektiv in 20,0% (pT1a), 35,3% (pT1b) und 14,3% (pT2) der metastasierten Fälle.

Unter metachroner Metasierung wird ein zeitlich getrenntes Auftreten von Metastasen und Nierenzellkarzinom verstanden. Hier zeigte sich eine häufigere metachrone Metasierung mit zunehmendem Tumorstadium (3,2% pT1a/ 5,4% pT1b/ 13,3% pT2).

Die Verteilung der Metastasenlokalisationen ist für die einzelnen Tumorstadien mit den absoluten Zahlen in Tabelle 25 dargestellt.

**Tabelle 25: Metastasierungsverlauf**

	pT1a (n=433) n (%)	pT1b (n=242) n (%)	pT2 (n=83) n (%)
<b>Metastasen im Follow-Up</b>			
keine Metastasen	384 (88,7)	190 (78,5)	55 (66,3)
Metastasen vorhanden	19 (4,4)	30 (12,4)	18 (21,7)
fehlend	30 (6,9)	22 (9,1)	10 (12,0)
<b>synchron metastasierte Patienten</b>			
insgesamt	5 (1,2)	17 (7,0)	7 (8,4)
kein Metastasenprogress im Follow-Up	4 (80,0)	11 (64,7)	6 (85,7)
Metastasenprogress im Follow-Up	1 (20,0)	6 (35,3)	1 (14,3)
<b>metachron metastasierte Patienten</b>			
metachrone Metastasen	14 (3,2)	13 (5,4)	11 (13,3)
(bei primär metastasenfren Patienten)			
<b>Lokalisationen (inkl. Mehrfachnennungen)</b>			
Knochen	4	14	4
Lunge	7	17	12
Leber	2	7	2
Lymphknoten	6	7	6
Gehirn	0	4	3
Nebenniere	5	5	5
andere	6	9	6

### 3.4 Funktionelle Ergebnisse im Follow-Up nach Tumorstadium bzw. operativen Verfahren

Im Median wurde das Follow-Up zwischen 31 bis 36 Monaten postoperativ durchgeführt. Die Ergebnisse der Nierenfunktion und des Gesundheitszustandes bzw. der Lebensqualität werden nachfolgend einzeln nach Tumorstadien und operativen Verfahren abgehandelt.

#### 3.4.1 Nierenfunktion

Die Ergebnisse der Nierenfunktion im Follow-Up sind in Tabelle 26-27 dargestellt.

Zur besseren Beurteilung bzw. Einschätzung der Nierenfunktion wurde die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach der Cockcroft Gault Formel berechnet:

$$\text{GFR (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Alter in Jahren}) \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dL)}} \times (0,85 \text{ falls weiblich})$$

**Tabelle 26: Kreatinin Langzeitverlauf nach Tumorstadium**

<b>Kreatinin in mg/dL</b>	<b>pT1a (n=433)</b>	<b>pT1b (n=242)</b>	<b>pT2 (n=83)</b>
<b>präoperativ</b>	(n=433)	(n=242)	(n=82)
Median	0,9	0,9	0,9
IQR	0,8-1,1	0,8-0,1	0,8-1,1
<b>nach 6 Monaten</b>	(n=23)	(n=21)	(n=7)
Median	1,2	1,4	1,4
IQR	1,0-1,7	1,1-1,8	1,1-1,7
<b>nach 12 Monaten</b>	(n=41)	(n=25)	(n=13)
Median	1,1	1,3	1,4
IQR	0,9-1,4	1,1-1,9	1,0-1,8
<b>im Follow-Up</b>	(n=315)	(n=168)	(n=48)
Median	1,1	1,2	1,4
IQR	0,9-1,4	1,0-1,7	1,1-1,6
<b>GFR präoperativ</b>	(n=399)	(n=204)	(n=70)
mL/min.	84,8	84,8	99,1
<b>GFR im Follow-Up</b>	(n=296)	(n=142)	(n=41)
mL/min.	68,1	65,1	58,8
<b>Änderung (mL/min.)</b>	-11,5	-20,9	-22,6
Änderung (%)	-14,4	-24,3	-27,8

**Tabelle 27: Kreatinin und GFR Langzeitverlauf nach operativen Verfahren**

	<b>ORN n=69</b>	<b>LRN n=250</b>	<b>OPN n=185</b>	<b>LPN n=254</b>	<b>RAPN n=40</b>
<b>Kreatinin in mg/dL</b>					
<b>präoperativ</b>	n=69	n=249	n=185	n=254	n=40
Median	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9
IQR	0,9-1,3	0,8-1,2	0,8-1,2	0,8-1,0	0,8-1,0
<b>nach 6 Monaten</b>	n=9	n=22	n=8	n=12	n=2
Median	1,4	1,6	1,0	1,2	0,9
IQR	1,1-2,2	1,2-2,2	0,9-1,5	0,9-1,3	-
<b>nach 12 Monaten</b>	n=7	n=25	n=27	n=20	n=1
Median	1,3	1,4	1,1	1,1	1,1
IQR	1,0-1,4	1,2-2,1	1,0-1,6	0,9-1,3	1,1-1,1
<b>im Follow-Up</b>	n=44	n=156	n=140	n=191	n=27
Median	1,4	1,4	1,1	1,0	1,0
IQR	1,2-1,7	1,1-1,7	0,9-1,4	0,9-1,2	0,9-1,2
<b>GFR präoperativ</b>	n=62	n=186	n=181	n=204	n=39
mL/min.	79,8	81,4	83,2	92,7	92,2
<b>GFR im Follow-Up</b>	n=40	n=122	n=136	n=154	n=26
mL/min.	55,7	52,9	66,9	77,8	74,5
Änderung (ml/min.)	-19,6	-24,8	-10,7	-12,0	-11,1
Änderung. (%)	-26,0	-31,9	-13,8	-13,4	-12,9

### 3.4.2 Gesundheitszustand, Lebensqualität

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität wurde im Durchschnitt in allen Tumorstadien ein Wert von 5 angegeben, gleiches gilt für die jeweiligen operativen Verfahren (QLQ 29 und 30). In Tabelle 28 und 29 sind die funktionellen Ergebnisse nach Tumorstadium und operativen Verfahren dargestellt.

**Tabelle 28: Funktionelle Ergebnisse nach Tumorstadium**

	pT1a (n=433)	pT1b (n=242)	pT2 (n=83)
<b>Follow-Up Zeitraum (Mo.)</b>			
Median	36	37	31
IQR	17-64	18-62	12-59
<b>QLQ 29</b>	(n=303)	(n=158)	(n=38)
Median (IQR)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)
<b>QLQ 30</b>	(n=303)	(n=158)	(n=38)
Median (IQR)	5 (5-6)	5 (4-6)	5 (4-6)
<b>Hypertonie</b>	(n=315)	(n=173)	(n=47)
ja n (%)	220 (69,8)	119 (68,8)	35 (74,5)

**Tabelle 29: Funktionelle Ergebnisse nach operativen Verfahren**

	ORN (n=69)	LRN (n=250)	OPN (n=185)	LPN (n=254)	RAPN (n=40)
<b>QLQ 29</b>	(n=39)	(n=134)	(n=136)	(n=163)	(n=27)
Median (IQR)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)
<b>QLQ 30</b>	(n=39)	(n=134)	(n=136)	(n=163)	(n=27)
Median (IQR)	5 (5-6)	5 (4-6)	5 (5-6)	5 (4-6)	5 (4-6)
<b>Hypertonie</b>	(n=45)	(n=159)	(n=142)	(n=161)	(n=28)
ja n (%)	32 (71,1)	117 (73,6)	95 (66,9)	114 (70,8)	16 (57,1)

## **3.5 Analyse zum Trend operativer Verfahren im Verlauf**

### **3.5.1 Verhältnis radikale Nephrektomie vs. partielle Nephrektomie**

Im Zeitraum 01/2008-10/2014 zeigt sich im Verlauf ein Trend zur PN vor allem in den Tumorstadien pT1a und pT1b. In 2008 wurde eine PN in 68,9% der pT1a Tumoren durchgeführt, in 2013 waren es bereits 82,2%. In der Gruppe der pT1b Tumore wurde hingegen eine RN bevorzugt durchgeführt. Jedoch ließ sich auch hier eine prozentuale Abnahme an RN beobachten (2008: 67,6 % vs. 2013 50,0 %). Für die Gruppe der pT2 Tumore traf dieser Trend ebenfalls zu, in diesem Tumorstadium wurde noch häufiger als im Stadium pT1b eine RN durchgeführt, jedoch lässt sich eine Abnahme an RN zu Gunsten von PN beobachten (2008: 76,9% RN vs. 2013: 72,7%). Durch die geringe Fallanzahl pro Operationsjahr insgesamt ist jedoch die Aussagekraft für das Stadium pT2 deutlich eingeschränkt. Zudem wurden im Operationsjahr 2014 nur Fälle bis 10/2014 in diese Studie eingeschlossen, sodass nur eine begrenzte Aussage zu diesem Operationsjahr getroffen werden kann. Der genaue Verlauf ist graphisch in den Abbildungen 13-15 dargestellt. Dargestellt wird jeweils das prozentuale Auftreten von RN und PN in Abhängigkeit vom Operationsjahr, die absolute Anzahl der durchgeführten Operationen pro OP Jahr ist jeweils rechts neben der Grafik angegeben.

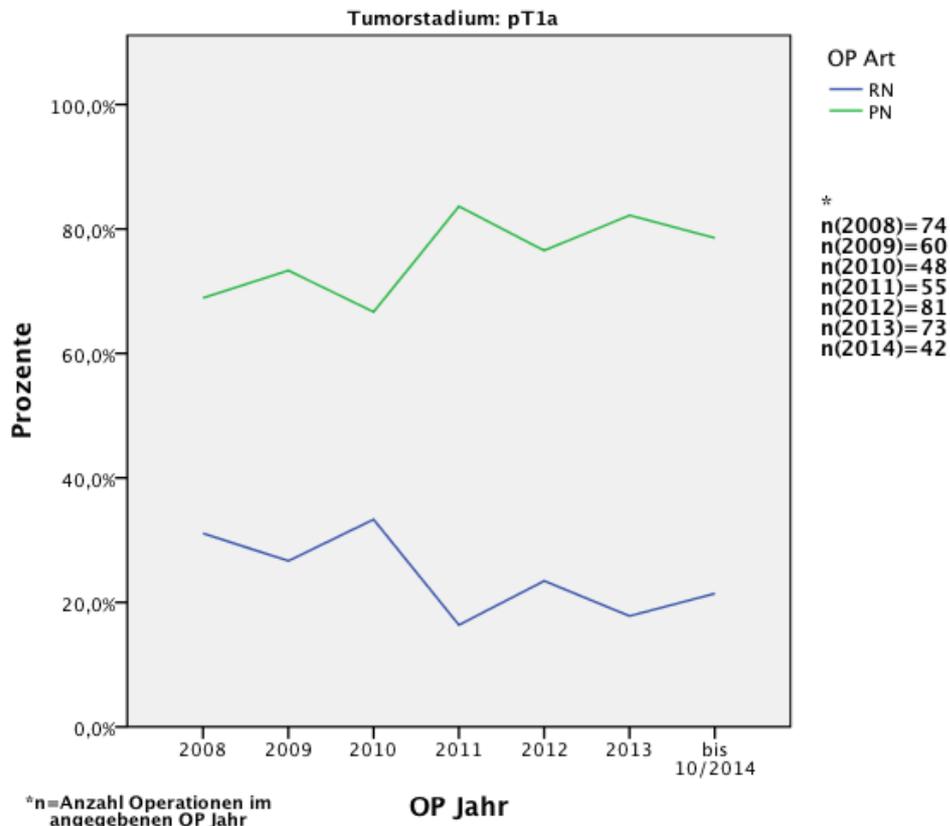


Abbildung 13: Verhältnis RN/PN pT1a 01/2008-10/2014

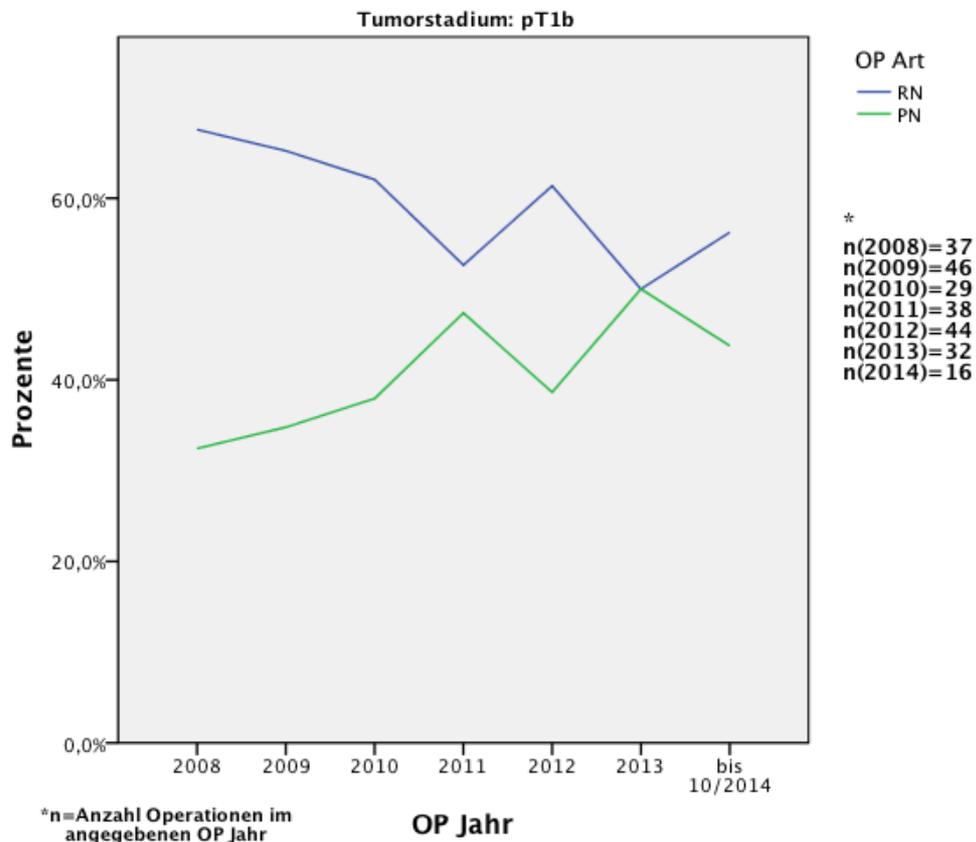


Abbildung 14: Verhältnis RN/PN pT1b 01/2008-10/2014

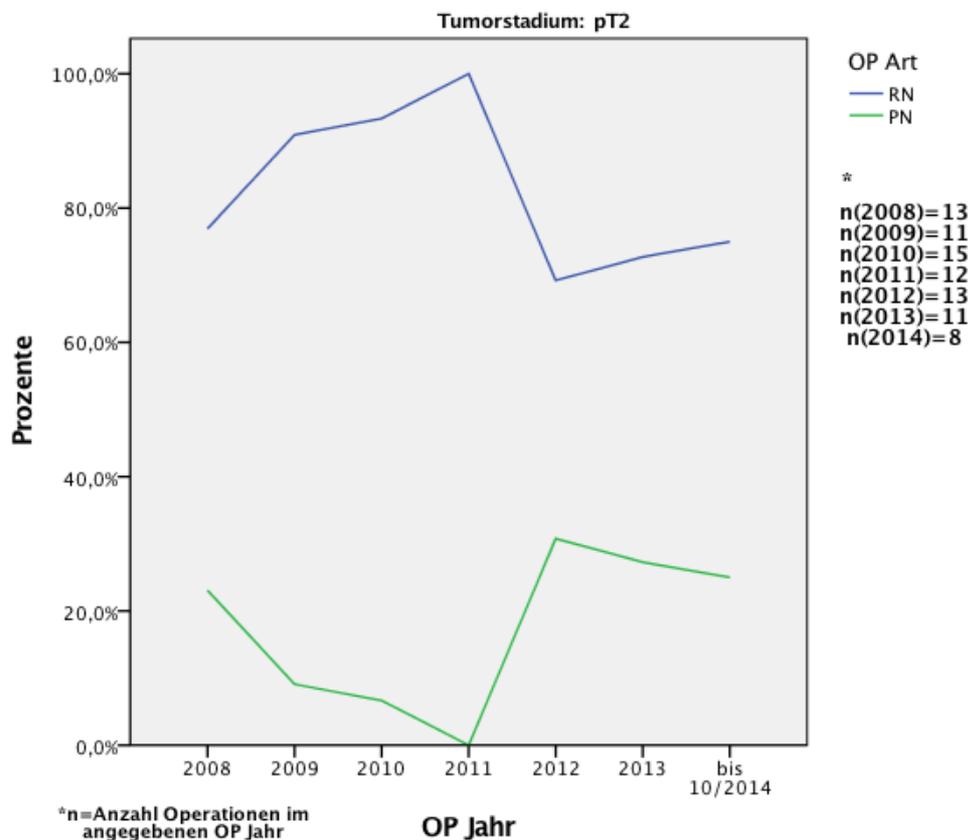


Abbildung 15: Verhältnis RN/PN pT2 01/2008-10/2014

### 3.5.2 Verhältnis offene vs. laparoskopische operative Verfahren

Die Ergebnisse der Trendanalyse nach offenem und laparoskopischen Operationsverfahren sind nachfolgend in den Abbildungen 16-18 zusammengefasst.

#### pT1a

Im Stadium pT1a wurde in 2008 eine LPN noch am häufigsten durchgeführt (51,4%), innerhalb des Beobachtungszeitraumes war jedoch eine Tendenz zur OPN zu beobachten (2008: 17,6% vs. 2013: 45,2%). Eine LPN erfolgte 2013 in 37,0% der Fälle, wohingegen es in 2008 noch 51,4% waren.

Im Falle einer RN wurde die LRN im Untersuchungszeitraum bevorzugt, jedoch war eine LRN Abnahme festzustellen (2008: 23 % vs. 2013: 11,0 %). Die genaue Zusammensetzung von ORN und LRN ist in Abbildung 16 zusammengefasst.

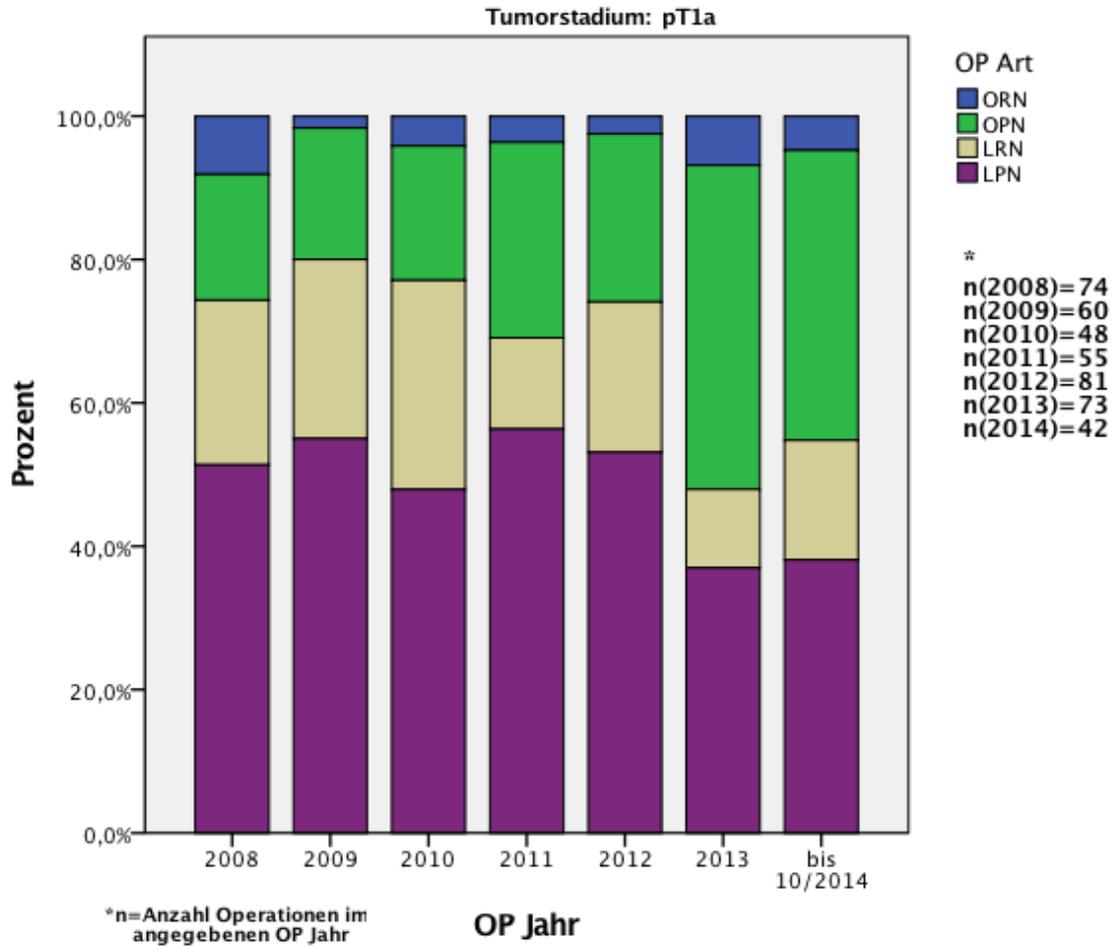


Abbildung 16: Verhältnis offen/lap OP pT1a 01/2008-10/2014

## pT1b

Für das Stadium pT1b stellte die LRN in 2008 noch das häufigste Operationsverfahren dar (62,2 %). Im Zeitverlauf zeigte sich im Rahmen einer PN ein Trend zur OPN (2008 (OPN): 16,2 % vs. 2013(OPN): 40,6 %). Im Rahmen einer RN wurde häufiger laparoskopisch operiert (LRN 2008: 62,2 % vs. 2013 34,4 %), eine Zunahme der ORN konnte auch hier im Zeitverlauf festgestellt werden (ORN 2008: 5,4% vs. 2013: 15,6 %). In Abbildung 17 ist der zeitliche Verlauf im Stadium pT1b dargestellt.

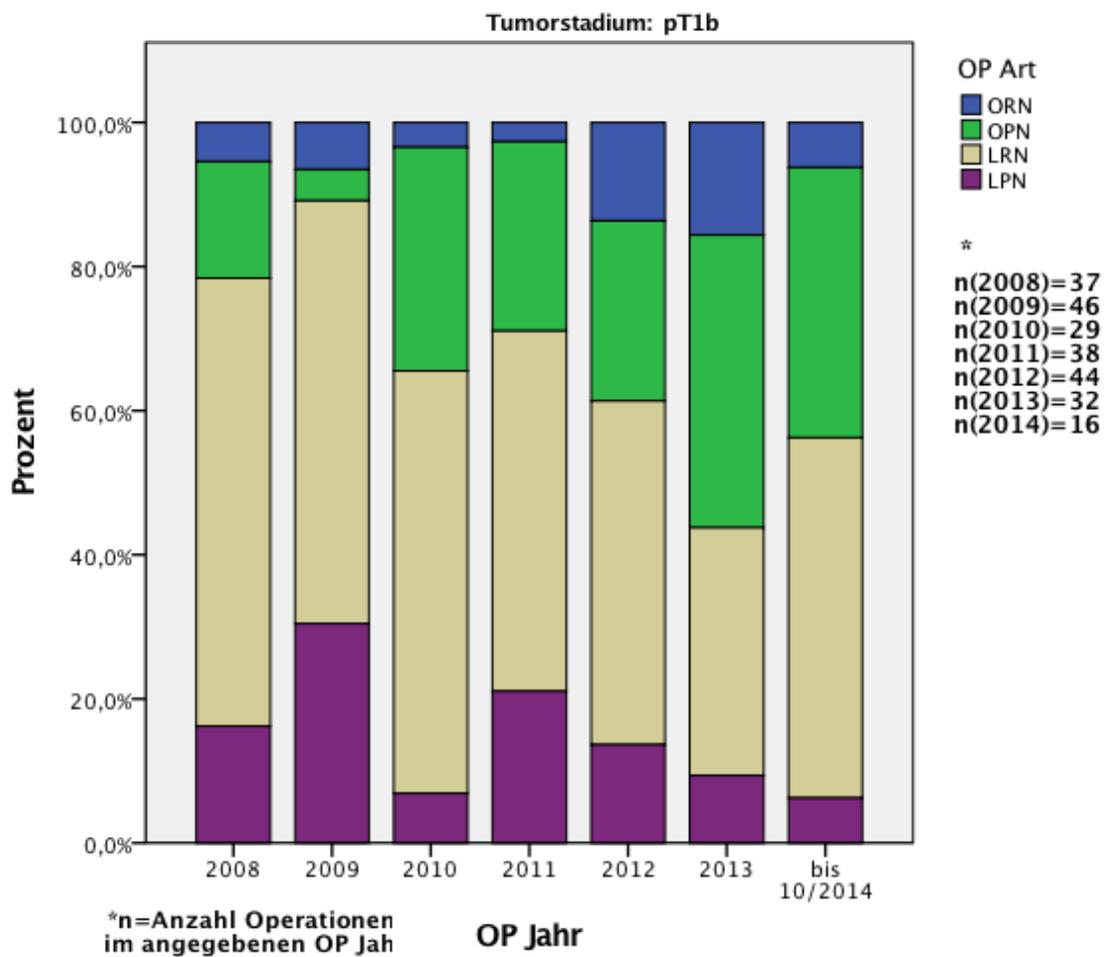


Abbildung 17: Verhältnis offen/lap OP pT1b 01/2008-10/2014

## pT2

Im Stadium pT2 stellte die LRN im Gesamtverlauf das häufigste angewendete Operationsverfahren dar (2008: 46,2 % vs. 2013: 45,5 %). Tendenziell war ein leichter Trend zur PN unabhängig vom operativen Zugangsweg gesehen zu beobachten (OPN+LPN= 2008 23,1% und 2013 27,3%). Innerhalb der PN Gruppe (OPN+LPN) wurde die OPN am häufigsten durchgeführt. Die LPN wurde am Beginn des Beobachtungszeitraumes in keinem einzigen Fall angewendet, in 2013 waren es 9,1% der Fälle. In Abbildung 18 sind die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

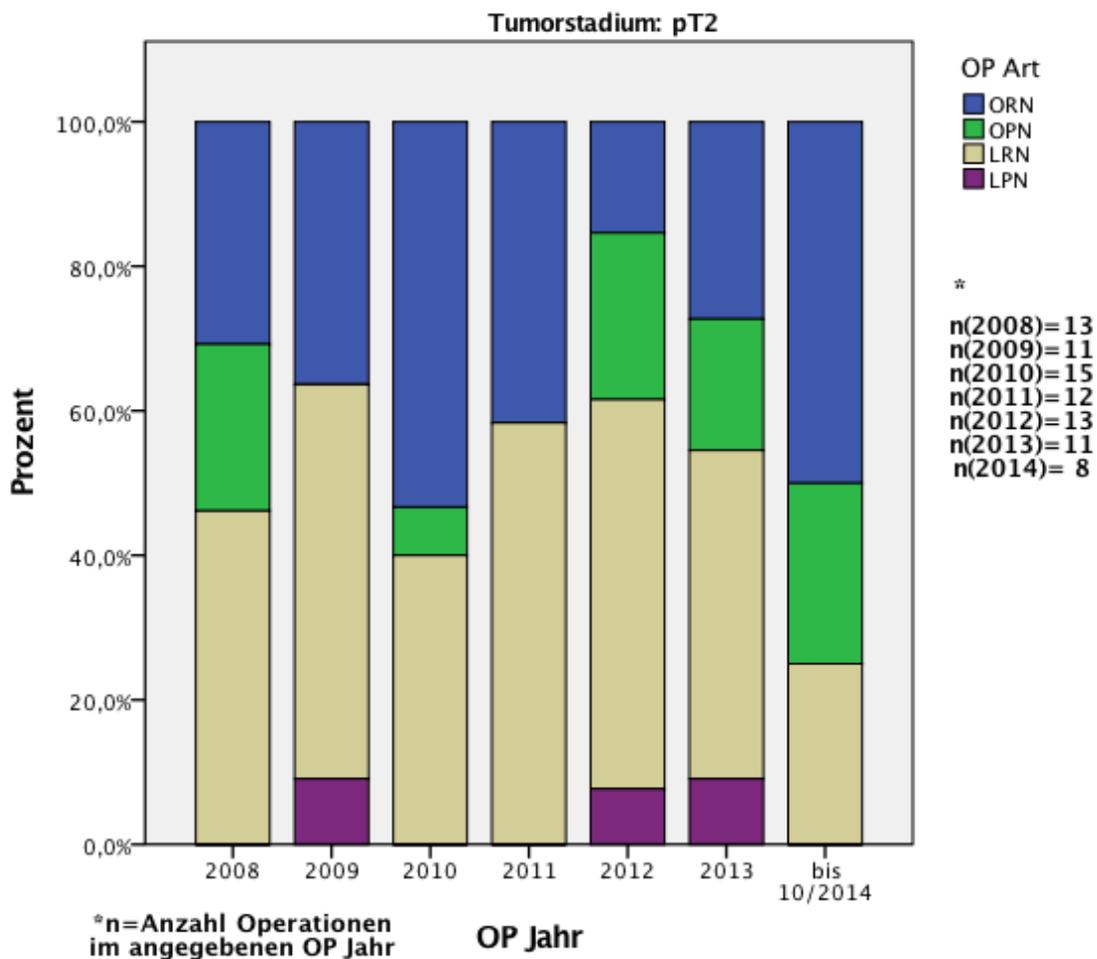


Abbildung 18: Verhältnis offen/lap OP pT2 01/2008-10/2014

## **4. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Datenanalyse von Patienten mit histopathologisch bestätigtem Nierenzellkarzinom im Tumorstadium pT1 und pT2 durchgeführt. Untersucht wurden 758 Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen 01/2008 und 10/2014 eine RN oder PN als kurativer Therapieansatz durchgeführt wurde. Nachfolgend werden die Ergebnisse hinsichtlich der zugrundeliegenden Fragestellungen diskutiert.

### **4.1 Bewertung der Charakteristika des Patientenkollektivs**

In allen untersuchten Tumorstadien ist eine Geschlechtsverteilung von 70% Männern und 30% Frauen zu finden. Dies entspricht einem etwas höherem Anteil an Männern als in der Geschlechtsverteilung der aktuellen Nierentumorinzidenz des Robert-Koch-Institutes in Deutschland angegeben (2). Für pT1 NZK liegt der Altersmedian bei 64 Jahren und damit innerhalb der in der Literatur beschriebenen Altersverteilung von 60-70 Jahren (82). Lediglich im Tumorstadium pT2 liegt der Altersmedian bei 58 Jahren, folglich ist das NZK in diesem Kollektiv frühzeitiger erkannt worden als im Tumorstadium pT1.

Patienten mit NZK bleiben laut Literatur lange Zeit asymptomatisch und entwickeln erst mit fortschreitendem Tumorstadium Symptome (22,82). Im untersuchten Patientenkollektiv zeigt sich eine Zunahme der klinischen Symptome mit steigendem Tumorstadium. Symptome wie Makrohämaturie oder Flankenschmerzen sind demnach häufiger bei pT2 NZK anzutreffen, als bei pT1. Seit Einführung der Sonographie und anderer Bildgebungsverfahren wird eine Zunahme kleiner, inzidentell gefundener renaler Tumore beobachtet (34,35). Im untersuchten Kollektiv handelt es sich um hauptsächlich inzidentell gefundene NZK, mit der Sonographie als häufigstes erstes bildgebendes Verfahren zur Diagnosestellung.

Im Vergleich zur relativen Häufigkeit der Tumorsubtypen nach WHO, ist auch in dieser Arbeit das klarzellige NZK der häufigste Subtyp in allen Tumorstadien, jedoch mit einem etwas geringeren Auftreten als in der Literatur beschrieben (16). Dem entgegen ist eine höhere Verteilung an papillären und chromophoben NZK im untersuchten Kollektiv anzutreffen (16). (Vgl. Tabelle 30)

**Tabelle 30: histologisch Tumorverteilung im Vergleich zur WHO 2004 (16)**

	<b>WHO</b>	<b>pT1a (n=433)</b>	<b>pT1b (n=242)</b>	<b>pT2 (n=83)</b>
klarzellig	70-80 %	68,4 %	72,7 %	68,7 %
papillär	10 %	22,2 %	15,7 %	19,3 %
chromophob	5 %	6,9 %	6,6 %	9,6 %

## **4.2 Bewertung operativer Ergebnisse des NZK im Tumorstadium pT1/pT2**

Nachfolgend werden die operativen Ergebnisse des untersuchten Patientenkollektivs ausgewertet und mit denen anderer Arbeiten verglichen.

In der vorliegenden Arbeit charakterisieren sich die offenen OP Verfahren für RN und PN jeweils durch kürzere Operationszeiten verglichen mit denen der Laparoskopischen. Im Vergleich von ORN und LRN zeigen zwei Vergleichsarbeiten ebenfalls kürzere Operationszeiten bei ORN als bei LRN. Während in der prospektiven Studie von Hemal et al. die Operationszeiten für pT2 Tumore bestimmt wurden (ORN 165 min. , LRN 181 min. ,  $p < 0.05$ ), wurden bei Gratzke et al. pT1 und pT2 Tumore untersucht (ORN 113 min. , LRN 146 min. ,  $p < 0.01$ ) (83,84). In einer anderen randomisiert kontrollierten Studie (RCT) bestand hingegen kein Unterschied zwischen ORN und LRN (ORN 67 min. / LRN 69 min), untersucht wurde jedoch lediglich ein Kollektiv von 53 Patienten (85).

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigen Vergleichsarbeiten zur PN hingegen eine signifikant längere Operationsdauer bei OPN, wie beispielsweise in den operativen Ergebnissen von 1800 Patienten im Tumorstadium pT1a (OPN 266 min. , LPN 201 min.,  $p < 0,05$ ), als auch in der kleineren Studie zu pT1a NZK von 153 Patienten (OPN 225 min., LPN 193 min ,  $p < 0,05$ ) (60,86).

Die kürzeste Operationsdauer dieser Arbeit tritt bei RAPN mit 165 min. auf, die LPN dauert hingegen 20 min. länger. Zwei RAPN und LPN vergleichende Studien, zeigen jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Verfahren (87,88).

In der Vergleichsliteratur konnte keine Studie gefunden werden, die einen Vergleich aller untersuchten OP Verfahren und Tumorstadien dieser Arbeit durchgeführt hat.

Häufig wurde im Rahmen einer PN eine Ischämie durchgeführt, in dem Nierengefäße vorübergehend abgeklemmt wurden.

Im Studienvergleich zeigen sich signifikant kürzere Ischämiezeiten bei OPN verglichen mit LPN, auch in der vorliegenden Arbeit waren die Ischämiezeiten bei OPN (17 min.) kürzer als bei LPN (22 min.) (60,86). Für OPN werden in der Literatur mediane Ischämiezeiten von ca. 20 min. berichtet (60,86) Für LPN lassen sich hingegen Angaben zwischen 19-31 min. finden (60,88,89).

Im Vergleich der technisch wesentlich anspruchsvolleren Verfahren LPN und RAPN wird zum einen von gleichwertigen Ischämiezeiten und zum anderen von signifikant kürzeren bei RAPN berichtet (87,88). In dieser Arbeit zeigt sich im Vergleich aller OP Verfahren die kürzeste Ischämiezeit bei RAPN mit 16 min. In anderen Arbeiten werden für RAPN Ischämiezeiten von beispielsweise 19,7 min. (Benway et al.) und 23 min. (Aron et al) berichtet (88,90).

Eine ipsilaterale Adrenalektomie wird nach EAU Leitlinie 2017 und AWMF S3 Leitlinie 2017 derzeit nur bei klinischem Nachweis einer Nebenniereninfiltration empfohlen (2,3). Im untersuchten Patientenkollektiv wurde eine Adrenalektomie vor allem im Rahmen einer RN durchgeführt (ORN: 15,9% LRN: 10,4%), bei einer PN wurde eine Adrenalektomie nur selten vorgenommen (OPN: 0,5% LPN: 1,6% RAPN: 0,0%). Nebennierenmetastasen wurden in 9,5% (n=4), sowie Nebennierenadenome in 7,1% (n=3) aller dokumentierten Adrenalektomien (n=42) nachgewiesen. Leitlinien für das Nierenzellkarzinom wurden jedoch erst im Jahr 2008 eingeführt, sodass entsprechende Empfehlungen sich im klinischen Alltag erst etablieren mussten. Insgesamt wurden 61,9% (n=26) und damit der Hauptanteil aller durchgeführten Adrenalektomien (n=42) allein in den Operationsjahren 2008/09 durchgeführt.

Bei lokal begrenztem NZK empfehlen die EAU Leitlinie 2017 und AWMF S3 Leitlinie 2017 keine pauschale Lymphadenektomie, sondern nur bei radiologischen Nachweis einer lokalen Lymphknotenbeteiligung (2,3). Im untersuchten Zeitraum wurden insgesamt 35 Lymphadenektomien dokumentiert, diese wurden vor allem im Rahmen einer RN durchgeführt (ORN:14,5% LRN: 6,8%), bei einer PN kam es seltener zur Lymphadenektomie (OPN: 3,8% LPN: 0,4% RAPN: 0,0%). Der histologische Nachweis einer Lymphknotenbeteiligung im Sinne einer Metastasierung betraf lediglich 2 Fälle (5,7%). In den Operationsjahren 2008/09 wurden allein 42,8% der Lymphadenektomien durchgeführt.

Den genannten Leitlinienempfehlungen für Adrenalektomie und Lymphadenektomie wird vor diesem Hintergrund am untersuchten Klinikstandort nicht ausreichend entsprochen. Jedoch

könnten auch durch das retrospektive Studiendesign dieser Arbeit wichtige klinische Informationen verloren gegangen sein, die im Einzelfall zur Therapieentscheidung geführt hatten, jedoch histopathologisch keinen pathologischen Befund erbrachten und somit nicht mehr nachvollziehbar waren. Da insgesamt nur sehr wenige Adrenalektomien oder Lymphadenektomien überhaupt vorgenommen wurden, könnte angenommen werden, dass ein differenziertes und individuelles Therapiemanagement durchgeführt wurde, welches wiederum konform mit den Leitlinienempfehlungen wäre.

Hinsichtlich der intraoperativen Blutverluste zeichnen sich in dieser Arbeit die laparoskopischen Verfahren für jeweils RN und PN im Vergleich zu den offenen durch geringere Blutverluste aus. Für die RN liegen die Blutverluste bei 100mL (LRN) versus 150mL (ORN). Für die PN liegen die Blutverluste bei 165 mL (RAPN) und 200 mL (LPN) versus 300mL (OPN).

Auch in Vergleichsstudien werden geringere Blutverluste für LPN und LRN beschrieben, verglichen mit den offenen Verfahren (60,83,84,86). Die absoluten Angaben zum Blutverlust variieren jedoch sehr je nach Studie. Zwei Studien zur RN berichten bei LRN von 231mL und 246mL Blutverlust und bei ORN von 424mL und 537mL, die Werte der vorliegenden Arbeit liegen unter diesen (83,84). Für die PN werden bei LPN Werte im Bereich von 200-400mL angegeben (60,86). Zur RAPN finden sich Größenordnungen zwischen 155-368mL (88-90). Die Blutverluste für LPN und RAPN dieser Arbeit liegen damit im unteren Bereich der Blutverluste genannter Studien.

Insgesamt war die Dokumentation in den zur Verfügung stehenden Operationsberichten teilweise eingeschränkt dokumentiert, hierdurch sind die Ergebnisse dieser Arbeit in Ihrer Aussagekraft limitiert.

In den untersuchten OP Verfahren zeichnen sich die konventionell laparoskopischen Verfahren (LRN 8,0% , LPN 18,1%) im Vergleich zu den offenen (ORN 20,3% , OPN 24,3%) durch niedrigere Komplikationsraten aus. Die RAPN charakterisiert sich im untersuchten Kollektiv hingegen durch die höchste intraoperative Komplikationsrate (25%). Zu den häufigsten Gründen zählten Blutung, Nierenbeckeneröffnung und sonstige Gründe, wobei die Nierenbeckeneröffnung nur für die PN die häufigste Ursache darstellte. In Vergleichsstudien werden intraoperative Komplikationen sehr unterschiedlich untersucht und bewertet. Insgesamt scheinen jedoch die konventionell laparoskopischen Verfahren, wie auch

in dieser Studie, im Vergleich zu den offenen Verfahren für RN/ PN geringere Komplikationsraten aufzuweisen (56,60). Für die RN zeigen sich so in der Arbeit von Dunn et al. zu 60 Patienten mit pT1/2 NZK geringere Komplikationsraten bei LRN (37,7%) verglichen zur ORN (55%), jedoch wurden intra-, sowie frühe und späte postoperative Komplikationen zusammengefasst (56). In einer anderen Studie zu 112 Patienten mit pT2 NZK wird hingegen zwischen intra- und postoperativen Komplikationen differenziert, auch hier zeigen sich ebenfalls geringere intraoperative Komplikationsraten bei LRN (9,75%), als bei ORN (11,26%), mit der Blutung als häufigste intraoperative Komplikation (84). Auch für die PN zeigt eine große multizentrische, retrospektive Studie mit 1800 Patienten geringere intraoperative Komplikationsraten für LPN (1,0%), verglichen zur OPN (1,8%). Die intraoperativen Komplikationsraten waren damit jedoch deutlich geringer als in unseren Ergebnisse (60). In einem anderen systematischen Review waren die Gesamtkomplikationsrate für OPN (21,3%) und LPN (21,4%) hingegen nicht signifikant unterschiedlich. Zu den häufigsten chirurgischen Komplikationen zählten dort Urinleckage und Blutungen (59).

Im anschließenden postoperativen Verlauf zeigen sich kürzere Liegezeiten für RN/PN in den laparoskopischen OP Verfahren (7 Tage LRN/LPN/RAPN). Im Vergleich dazu verweilen offen operierte Patienten 1-2 Tage länger im Krankenhaus (ORN 9 Tage, OPN 8 Tage).

Auch in der Vergleichsliteratur wird eine kürzere Krankenhausverweildauer als Vorteil zur laparoskopischen RN/PN gegenüber offener RN/PN diskutiert. Hinsichtlich der absoluten Liegezeiten werden unterschiedliche Zeitspannen für die laparoskopischen (LRN:7,2 Tage , LPN:2,5/2,7/4,4 Tage , RAPN:2,4/4,7 Tage) und offenen (OPN:5,6 Tage ORN:9,1 Tage) OP Verfahren genannt (83,86,88,90). Oft ist jedoch nicht genau nachvollziehbar gewesen, wie die Liegezeiten der jeweiligen Studie ermittelt bzw. definiert wurden. Hierdurch lassen sich die eigenen Ergebnisse nur bedingt vergleichen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Liegezeit, als die Zeit zwischen Aufnahme- und Entlassungsdatum definiert.

Im Vergleich der postoperativen Komplikationen finden sich für RN/PN die höchsten Komplikationsraten bei den offenen OP Verfahren, verglichen mit den laparoskopischen. Zur Objektivierung postoperativer Komplikationen wurde die Clavien Dindo Klassifikation verwendet, wobei in allen OP Verfahren hauptsächlich Clavien Dindo Grad I und II Komplikationen dokumentiert wurden.

In der Vergleichsliteratur werden postoperative Komplikationen sehr unterschiedlich untersucht bzw. definiert. Es scheinen sich jedoch für RN/PN wie auch in der vorliegenden Arbeit die laparoskopischen Verfahren durch geringere postoperative Komplikationsraten auszuzeichnen (56,60). Es zeigen sich so in einer Studie lediglich 12,19% postoperative Komplikationen nach LRN, hingegen 15,49% nach ORN, mit Wundinfektion und Blutung als häufigste Ursache (84). Die Komplikationsraten unserer Arbeit lagen über diesen. In einer anderen Vergleichsarbeit mit einem großen Kollektiv von 1800 Patienten zeigten sich hingegen geringere postoperative Komplikationsraten bei OPN, in einer multivarianten Analyse waren dort Komplikationen 1,66 mal häufiger für die LPN. Die postoperativen Komplikationsraten lagen dort bei 24,9% LPN und 19,2% OPN (60). In einem anderen systematischen Review war hingegen die Gesamtkomplikationsrate für OPN (21,3%) und LPN (21,4%) nicht signifikant unterschiedlich. Zu den häufigsten chirurgischen Komplikationen zählten Urin Leckage und Blutungen (59). Unsere Komplikationsraten lagen über denen der genannten Studien.

Die geringsten postoperativen Komplikationen traten in der vorliegenden Arbeit nach RAPN (32,4%) auf, jedoch kam es hier am häufigsten zur postoperativen Revisionsoperation (10%). Für die RAPN zeigt eine Arbeit zu 249 Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen RAPN und LPN hinsichtlich der postoperativen Komplikationsraten (je 33%). Am häufigsten wurden sonstige Gründe, sowie Blutungen als Komplikation angegeben. Wie auch im untersuchten Patientenkollektiv handelte es sich vorwiegend um Clavien Dindo Grad I und II Komplikationen (89).

Die postoperative Bluttransfusionsrate sind in dieser Arbeit am geringsten in den laparoskopischen OP Verfahren (LRN 3,6%, LPN 4,0%, RAPN 5%). Die höchsten Transfusionsraten finden sich im offenen Verfahren (OPN 7,7%, ORN 18,8%). Auch in der Vergleichsliteratur zeigen sich niedrigere postoperative Transfusionsraten nach LRN verglichen mit ORN. In einer Studie zeigen sich hierzu postoperative Transfusionsraten von 12% (LRN) und 15% (ORN) (56). Für die PN hingegen zeigten sich in einer großen Studie geringere postoperative Transfusionsraten nach OPN (3,4%), als nach LPN (5,8%) (60).

Im postoperativen Verlauf zeigen sich hinsichtlich des Serumkreatinins im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert höhere Anstiege nach RN (LRN + 40% und ORN +30%), als nach PN (LPN +11%, OPN +10%, RAPN +7,7%). Dies entspricht auch der aktuellen Studienlage und spiegelt sich nicht zuletzt in den operativen Therapieempfehlungen von EAU und AWMF wieder (2,3). So zeigen Dash et al. in ihrer Studie zum klarzelligen NZK einen

größeren Vorteil nach PN, als nach RN im Sinne signifikant niedrigerer postoperativer Serumkreatininlevel (91). Ähnliches zeigt sich auch in einer anderen Arbeit zu 202 Patienten mit pT2 NZK (92). Kein signifikanter Unterschied der postoperativen Serumkreatininveränderungen besteht nach einer Studie hingegen zwischen LRN und LPN (p 0,24) (93). Für die RAPN und LPN zeigen sich ebenfalls miteinander vergleichbare postoperative Serumkreatininwerte (p>0,05) (94). Nur in einer Studie konnten exakte Angaben zum postoperativen Serumkreatinin gefunden werden, so stieg 1 Woche nach OP das Serumkreatinin nach retroperitonealer LRN um +45%, nach ORN um +30% und nach NSS um lediglich +11%. Eine vollständige Regeneration des Serumkreatinins konnte in dieser Arbeit 6 Monate postoperativ nur für die NSS festgestellt werden (83). Die vorliegende Arbeit zeigt vergleichbare postoperative Veränderungen des Serumkreatinins.

Der Hämoglobinverlauf zeigt im untersuchten Patientenkollektiv postoperativ eine größere Abnahme für RN/PN nach offenem verglichen zu laparoskopischen OP Verfahren. Für die RN liegt die relative Hb Abnahme bei -14,6% (ORN) und -12,9% (LRN), für die PN bei -21,7% (OPN), -15,3% (LPN) und RAPN -14,3% (RAPN) verglichen zum präoperativen Ausgangswert. In einer Vergleichsstudie von ORN und LRN war die Hb Abnahme signifikant unterschiedlich mit einem Hb Abfall von -2,25 g/dl (ORN) und -1,55 g/dL (LRN). Keine signifikanten Unterschiede zeigte sich jedoch in der dort durchgeführten Subgruppenanalyse nach Tumorstadium für LRN pT1 zu LRN pT2 NZK (95). Für die PN zeigen sich in einer anderen Studie zwar signifikante Abnahmen des Hb im Vergleich zum Ausgangswert, jedoch gab es keinen Unterschied zwischen OPN und LPN (p=0,2). Die Hb Veränderungen der LPN sind mit -15,4% vergleichbar mit unseren Ergebnissen, bei der OPN war die Hb Veränderung mit -13,6% hingegen geringer (96). Ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Hb Abnahme zeigt sich zwischen LPN und RAPN in einer anderen Arbeit. Hier wird von einer postoperativen Hb Abnahme von -5% RAPN und -3,9% LPN (p=0,32) berichtet. (94) Unsere Ergebnisse liegen damit deutlich über diesen.

### **4.3 Bewertung onkologischer Ergebnisse im Follow-Up**

Wichtige Parameter zur Untersuchung der Effektivität einer langfristigen erfolgreichen onkochirurgischen Therapie stellen Gesamt-, Rezidiv- und Metastasen-freies Überleben dar. Onkologische Langzeitergebnisse nach operativer Tumorthherapie werden vielfach in der Literatur diskutiert.

Insgesamt können die Ergebnisse dieser Arbeit nur bedingt mit denen anderer Studien verglichen werden, da ein Kaplan-Meier-Schätzer nur für die mittlere GÜ/RFÜ/MFÜ berechenbar war und nicht der mediane Wert.

Im Vergleich der Operationsverfahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im GÜ, für das RFÜ hingegen zeigte sich ein signifikant früheres Auftreten eines Rezidivs im offenen Operationsverfahren für RN/PN. Das MFÜ ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen ORN/LRN. Für die PN hingegen war der Unterschied des MFÜ lediglich teilweise signifikant. Hiernach zeigte sich tendenziell ein späteres Auftreten von Metastasen nach LPN als nach OPN.

In aktueller Literatur werden die unterschiedlichen chirurgischen Verfahren als onkologisch gleichwertig eingestuft. Voraussetzung hierfür ist jedoch grundsätzlich eine sorgfältige Patientenauswahl.

Im Vergleich der Tumorstadien waren die Ergebnisse für GÜ und RFÜ nicht signifikant unterschiedlich, für das MFÜ hingegen gab es einen signifikanten Unterschied. Es zeigte sich mit steigendem Tumorstadium ein früheres Auftreten von Metastasen.

Ein vollständiges Follow-Up wurde bei 65,8% (n=499) der Patienten durchgeführt. Demnach konnte bei 34,2% (n=259) der Fälle keine Langzeitdaten gesammelt werden.

In Tabelle 31 sind Todesfälle, Rezidive und Metastasierungen nach OP Verfahren gegenübergestellt, hierbei wurden wie auch in der Kaplan-Meier Überlebensanalyse nur die Patienten ohne primäre Metastasierung betrachtet. Im Vergleich verstarben prozentual deutlich mehr Patienten nach RN als nach PN. Bemerkenswert ist auch, dass kein Patient nach RAPN verstorben war oder ein Rezidiv erlitten hat. Zudem zeigten sich nach RAPN und LPN die niedrigsten Metastasierungsraten.

**Tabelle 31: Onkologisch Ergebnisse nach operativen Verfahren im Vergleich (ohne M1)**

	ORN (n=62)	LRN (n=233)	OPN (n=183)	LPN (n=251)	RAPN (n=40)
<b>Tod</b>					
ja n(%)	9 (14,5)	31 (13,3)	12 (6,6)	12 (4,8)	0 (0,0)
<b>Rezidiv</b>					
ja n(%)	4 (6,5)	3 (1,3)	15 (8,2)	10 (4,0)	0 (0,0)
<b>Metastasierung</b>					
ja n(%)	4 (6,5)	19 (8,2)	9 (4,9)	6 (2,4)	1 (2,5)

Nachfolgend wird ein Überblick über die aktuelle Studienlage gegeben:

Im onkologischen Langezeitvergleich zeigen sich in einem systematischen Review und Metaanalyse zu pT1/pT2 NZK nach RN oder PN onkologisch gleichwertige Ergebnisse. Als

Einflussfaktoren auf ein signifikant schlechteres krebsspezifisches Überleben (CSS) werden in dieser Arbeit ein höheres Lebensalter, größerer Tumordurchmesser und höherer Tumorgad benannt (97). Auch ein anderer Review bewertet RN und PN als onkologisch vergleichbare Verfahren im 5 Jahres CSS. Für unifokale Tumore <4cm mit normaler kontralateraler Niere und elektiver PN traten lokale Rezidive mit 0-3% auf, das CSS lag zwischen 90-100% (98).

Im Vergleich von offenem zu laparoskopischen Operationsverfahren zeigen sich in einer Studie zu 112 Patienten mit T2N0M0 NZK keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verfahren, zudem waren die Ergebnisse dieser Arbeit vergleichbar mit denen anderer Studien. Das 5-Jahres GÜ liegt dort bei 87,8% (LRN) und 88,7% (ORN), das RFÜ bei 92,6% (LRN) und 90,1% (ORN) und das CSS bei 95,1% (LRN) bzw. 94,4% (ORN). Es werden Fernmetastasenraten von 3% und 7% (LRN bzw. ORN) beschrieben, die sich vor allem in Lunge, Gehirn und Skelett befanden (84). In unserer Arbeit war die Lunge der häufigste Metastasenort. Auch zwischen LPN und OPN zeigen Studien keine signifikanten Unterschiede im onkologischen Outcome. Liu et al. finden in ihrem Patientenkollektiv nach ca. 30 Monaten Follow-Up keinerlei Fernmetastasen und das 5-Jahres RFÜ ist vergleichbar mit 92,4% für LPN und 93,8% für OPN (p 0.57) (99). Auch für die RAPN zeigen sich onkologisch gleichwertige Ergebnisse im Vergleich zur RN bzw. OPN bei sorgfältig ausgesuchten Patienten (100). Der Literaturvergleich zeigt zusammenfassend wie auch in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede im onkologischen Verlauf für die untersuchten OP Verfahren hinsichtlich GÜ und MFÜ, lediglich für das RFÜ zeigte sich in dieser Arbeit ein signifikanter Unterschied zwischen den Operationsverfahren. Demnach wäre die laparoskopische OP für RN und PN der offenen OP vorzuziehen.

#### **4.4 Bewertung funktioneller Ergebnisse im Follow-Up**

Im Follow-Up zeigte sich nach RN ein höherer Anstieg des Serumkreatinins, sowie eine niedrigere GFR als nach PN. Zudem verschlechterte sich die Nierenfunktion mit steigendem Tumorstadium. Ein möglicher Grund hierfür könnte die Größe des entfernten Nierengewebes sein, da mit steigendem Tumorstadium auch definitionsgemäß die Größe des Tumors zunimmt und damit weniger funktionstüchtiges Nierenparenchym postoperativ zur Verfügung stehen würde (82,101). Auch in Vergleichsarbeiten zeigen sich wie in der vorliegenden Arbeit, dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion vor allem nach RN zu erwarten ist (101–103).

Im untersuchten Patientenkollektiv stieg das Serumkreatinin nach ORN/LRN um +40%, nach OPN/LPN um lediglich +10%. In einer Studie zu NZK Patienten mit normaler präoperativer Nierenfunktion lag der Anstieg des Serumkreatinins nach LRN mit +53,4% hingegen deutlich höher und nach LPN mit +8% in einem vergleichbaren Bereich zu unseren Ergebnissen. Das Follow-Up wurde mit 19,7 Monate (LPN) und 16,7 Monate (LRN) früher als in der vorliegenden Studie durchgeführt (104).

Die GFR verschlechterte sich im Follow-Up in allen untersuchten OP Verfahren, jedoch geringer nach PN, als nach RN: -31,9% (LRN), -26,0% (ORN), -13,8% (OPN), -13,4% (LPN) und -12,9% (RAPN).

Ein ähnlicher Trend zeigte sich auch in einer retrospektiven Untersuchung zu 228 NZK Patienten nach ORN/LRN/OPN/LPN. In einem 12 Monate postoperativ durchgeführten Follow-Up war die GFR Abnahme größer nach RN, als nach PN. Zudem gab es einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p < 0.001$ ) zwischen LRN (-24,77%) und ORN(-13,98%). Kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,889$ ) zeigte sich hingegen zwischen LPN (-8,29%) und OPN (-10,55%). Die GFR Abnahme der vorliegenden Arbeit lag deutlich über den vorhergenannten (101). In einer anderen Arbeit zum nierenerhaltenden OP Verfahren zeigte sich 3 Monate postoperativ eine schlechtere Nierenfunktion nach LPN (GFR -20,2%) und OPN (GFR -13,4%), der Unterschied zwischen den Verfahren war signifikant. Im anschließenden Follow-Up nach 30,2 Monaten konnte hingegen kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden (99).

Für eine Bewertung der postoperativen Nierenfunktion nach 6 und 12 Monaten standen in dieser Arbeit zu wenige Daten zur Verfügung. Ein vollständiges Follow-Up konnte in nur 65,8% ( $n=499$ ) der Fälle durchgeführt werden. Hierbei lagen zur Nierenfunktion nach 6 Monaten in lediglich 10,2% ( $n=51$ ) und nach 12 Monaten in 15,8% ( $n=79$ ) der Fälle Daten vor. Auf Grund dessen kann eine abschließende Bewertung hierzu nicht vorgenommen werden, Gründe liegen vor allem im retrospektiven Charakter der vorliegenden Arbeit.

Zur Beurteilung einer langfristig erfolgreichen Tumorthherapie stellen auch postoperativer Gesundheitszustand bzw. Lebensqualität wichtige Eckpfeiler dar und beeinflussen Therapieentscheidungen. In aktueller Literatur werden unterschiedliche Ansätze zu deren Evaluierung diskutiert. Häufig verwendete Untersuchungsmittel sind der EORTC QLQ-C30 und SF-36 Fragebogen.

In der vorliegenden Arbeit wurden lediglich die Fragen 29 und 30 aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen zur Untersuchung von Gesundheitszustand und Lebensqualität herausgegriffen. Polakis et al. verwendeten in ihrer retrospektiv angelegten Studie zur Lebensqualität nach NSS und RN hingegen den vollständigen EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der operativen Verfahren in Gesundheitszustand und Lebensqualität, in der Unterkategorie des körperlichen Zustandes war die NSS hingegen überlegen (105). Zu den selben Ergebnissen kam auch eine andere retrospektive Studie zur NSS/RN, auch hier wurde der vollständige EORTC QLQ-C30 Fragebogen verwendet (106). In einer weiteren Arbeit zu pT1 NZK mit NSS wurden offener und laparoskopischer Zugangsweg verglichen. In der Auswertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens stellte der chirurgische Zugangsweg keinen Einflussfaktor auf Lebensqualität und Gesundheitszustand dar. Unter Berücksichtigung von einer schnelleren Rekonvaleszenz und gleichwertigen operativen Komplikationen schlussfolgerten die Autoren eine geringfügige Überlegenheit der LPN zur OPN (107).

Eine Verbesserung der postoperativen Lebensqualität im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert zeigte sich in einem Kollektiv von 117 Patienten mit pT1/2 NZK. Untersucht wurden retroperitoneoskopische RN, ORN und NSS, sowie deren Auswirkungen auf perioperatives Outcome und Lebensqualität unter Verwendung von EORTC QLQ-C30 und SF-36 (83). Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns lagen in der vorliegenden Arbeit keine präoperativen Ausgangswerte vor.

Insgesamt zeigen sich im untersuchten Kollektiv exakt gleiche Ergebnisse für ORN/LRN/OPN/LPN/RAPN (QLQ 29 und 30: je 5 von 7 Punkten), sodass kein Unterschied in Gesundheitsqualität und Lebensqualität zwischen den Verfahren festgestellt werden konnte, gleiches zeigte sich in den zuvor diskutierten Vergleichsstudien.

#### **4.5 Bewertung zur Trendanalyse operativer Verfahren**

Nach EAU Leitlinie 2017 wird eine zunehmende Durchführung organerhaltender Tumorresektionen zur Therapie des Nierenzellkarzinoms gefordert. Dies gilt grundsätzlich für Tumore im Stadium pT1a, bei Tumoren  $\geq$ pT1b sollte die PN bevorzugt werden, sofern dies technisch möglich ist. Für pT2 Tumore wird eine LRN empfohlen (3). Nachfolgend werden die Ergebnisse zum Trend operativer Verfahren an der Klinik für Urologie der Charité –

Universitätsmedizin Berlin ausgewertet und mit aktueller Studienlage bzw. Leitlinienempfehlungen verglichen.

In der vorliegenden Arbeit konnte lediglich für das Tumorstadium pT1a eine Bevorzugung der PN im untersuchten Zeitraum beobachtet werden. Ab dem Tumorstadium pT1b wurde die RN bevorzugt. Jedoch konnte in allen Tumorstadien ein Trend zur PN nachgewiesen werden, so lag die prozentuale Steigerung bei +13,3% pT1a, +17,6% pT1b und + 4,2% pT2 im Zeitraum 2008-2013. Zudem stellte die LRN für pT2 NZK im untersuchten Zeitraum konstant das am häufigsten angewendete operative Verfahren dar mit einem Anteil von über 45%.

Zusammenfassend wird der EAU Leitlinienforderung 2017 zum nierenerhaltendem Operationsverfahren am untersuchten Klinikum damit lediglich im Stadium pT1a entsprochen. Im Tumorstadium pT1b wurde die PN noch zu selten eingesetzt. Die EAU Leitlinie 2017 fordert zudem für pT2 Tumore eine LRN, unsere Arbeit zeigte das dieser Forderung entsprochen wird. Zudem wurde auch für das Tumorstadium pT2 zunehmend organerhaltend operiert.

Auch in der aktuellen Studienlage ist ein Trend zur PN bzw. zur minimal-invasiven Chirurgie festzustellen: Olbert et al. stellten zwischen 2001 bis 2013 eine Zunahme der PN für pT1a Tumore von 50% auf 90% fest, auch für pT1b zeigte sich ein Trend zur organerhaltenden Therapie jedoch erst deutlich später ab 2009 und betrug zuletzt 50%. Bei größeren Tumoren wurde vor allem die RN durchgeführt (108). In der Arbeit von Poon et al. einer großen US amerikanischen Studie mit 48 384 Fällen zwischen 2002 bis 2010, wurde ebenfalls eine Zunahme an minimal-invasiven bzw. laparoskopischen Operationsverfahren beobachtet. Der LPN Anteil stieg dort von 2 auf 17 %, wohingegen der LRN Anteil stabil bei 15% blieb. Auch bei den radikalen Nephrektomien gab es einen Anstieg der laparoskopischen RN von 30 auf 39% und einen Rückgang der offenen RN von 54 auf 29% (109). Eine multizentrische Studie mit 3246 Fällen zeigte einen absoluten Anstieg der PN bei Tumoren von  $\leq 2$  cm, 2,1-4 cm und 4,1-7cm Größe von 42-86%, 14-69% und 8-35% (110).

#### **4.6 Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel Patienten mit histopathologisch bestätigtem NZK im Tumorstadium pT1/pT2 und erfolgter chirurgischer Tumorthherapie retrospektiv zu charakterisieren. Fragestellung und Ziele der Arbeit lagen in der Untersuchung von prä-, intra- und unmittelbar postoperativen klinischen Verläufe, sowie Erhebung des funktionellen

und onkologischen Langzeitverlaufes in Abhängigkeit vom operativen Verfahren. Zudem sollte die Umsetzung aktueller chirurgischer Therapieempfehlungen am eigenen Zentrum ausgewertet werden. Anschließend erfolgte ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Studien sowie EAU und S3 AWMF Leitlinie (2,3).

Untersucht wurden 758 Patienten mit NZK, die zwischen 01/2008-10/2014 an der Charité Universitätsmedizin Berlin operiert wurden. Die retrospektive Datenerhebung von prä-, intra- und postoperative Daten erfolgte mittels der im KIS elektronisch gespeicherten Dokumente, welche anschließend strukturiert in einer MS Access basierten klinischen Datenbank gesammelt wurden. Die Nachsorge erfolgte systematisch mittels Abfrage des Sterberegisters durch das CCCC, sowie postalischer und/oder telefonischer Nachsorge an Hand eines standardisierten Fragebogens.

Im untersuchten Patientenkollektiv gestalteten sich die histologischen Subtypen Verteilungen vergleichbar mit denen der WHO Angaben, jedoch mit einer etwas höheren Verteilung papillärer und chromophober NZK (16). Eine klinische Symptomatik trat vermehrt mit steigendem Tumorstadium auf, je niedriger das Tumorstadium war, desto häufiger handelte es sich um inzidentell gefundene NZK bei klinisch asymptomatischen Patienten.

Die Auswertung der operativen Daten zeigte kürzere Operationszeiten im offenen verglichen zum laparoskopischen Operationsverfahren für RN/PN. Im Falle einer durchgeführten Ischämie, lagen die durchschnittlichen Ischämiezeiten zwischen 16-22 Minuten und damit unterhalb der empfohlenen Grenzwerte. Intraoperative Blutverluste waren durchschnittlich niedriger im laparoskopischen verglichen zum offenen Operationsverfahren, transfundiert wurde nur in Ausnahmefällen. Auch die intraoperativen Komplikationsraten waren niedriger im laparoskopischen Verfahren.

Im unmittelbar postoperativen Verlauf traten Komplikationen häufiger im offenen, als im laparoskopischen Operationsverfahren auf. Die niedrigsten postoperativen Komplikationen zeigten sich bei RAPN. Zudem handelte es in allen operativen Verfahren vor allem Clavien Dindo Grad I/II Komplikationen. Kein Patient verstarb im unmittelbar postoperativen Verlauf. Das Serumkreatinin stieg postoperativ mehr nach RN, als nach PN an. Die Abnahme des Hämoglobins war für RN und PN im laparoskopischen Verfahren geringer, als im offenen Verfahren.

Im onkologischen Langzeitverlauf verstarben im Nachbeobachtungszeitraum 79 (10,4%) der 758 untersuchten Patienten, für insgesamt 499 Patienten (65,8%) konnten Nachsorgedaten

erhoben werden. Hierbei zeigte sich im Gesamtkollektiv ein Rezidiv in 4,7% (36 Patienten) und eine Metastasierung in 8,4% (64 Patienten) zum Nachsorgezeitpunkt.

Für die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier wurden lediglich primär metastasenfrem Patienten (M0) einbezogen, hiervon verstarben 8,8% (n=64), ein Rezidiv lag in 4,4% (n=32) und eine Metastasierung in 5,2% (n=38) der Fälle zum Nachsorgezeitpunkt vor.

Die Ergebnisse für GÜ und RFÜ waren statistisch nicht signifikant für die untersuchten Tumorstadien pT1a, pT1b und pT2. Für das MFÜ waren die Ergebnisse hingegen signifikant unterschiedlich, eine Metastasierung trat mit steigendem Tumorstadium signifikant früher auf.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ORN/LRN bzw. OPN/LPN hinsichtlich des GÜ. Für das RFÜ zeigten sich hingegen signifikante Unterschiede, demnach trat ein Rezidiv nach laparoskopischen Operationsverfahren für RN/PN später auf, als nach dem offenen Verfahren. Für das MFÜ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ORN/LRN, für OPN/LPN waren die Ergebnisse zum Teil signifikant.

Im funktionellen Follow-Up zeigte sich unabhängig vom operativen Verfahren eine gute Lebensqualität, sowie guter Gesundheitszustand. Hinsichtlich der Nierenfunktion zeigte sich eine niedrigere GFR nach PN, als nach RN verglichen zum präoperativen Ausgangswert. Für eine Auswertung der Nierenfunktion 6 und 12 Monate postoperativ standen zu wenige Daten zur Verfügung.

In Anbetracht gleichwertiger onkologischer Ergebnisse, jedoch mit geringeren intra- und postoperativen Komplikationen und Blutverlusten zeichnet sich zusammenfassend das laparoskopische Operationsverfahren für RN/PN gegenüber dem offenen als vorteilhafter aus. Unter dem Gesichtspunkt eines bestmöglichen Erhalts der Nierenfunktion, ist zudem die PN gegenüber der RN zu bevorzugen.

Die Ergebnisse zum intra- und postoperativen, sowie onkologischen und funktionellen Langzeitverlauf sind vergleichbar mit aktueller Studienlage.

Die operative Trendanalyse bzw. der systematische Vergleich operativer NZK Leitlinienempfehlungen, zeigt am untersuchten Zentrum einen Trend zum organerhaltenden Verfahren für das Tumorstadium pT1a. Im Stadium pT1b wurde die PN noch zu selten eingesetzt. Die LRN wird gemäß EAU Leitlinie 2017 für das Stadium pT2 empfohlen, dies war auch an unserem Zentrum das am häufigsten verwendete Verfahren für pT2 NZK. Aktueller EAU Leitlinie bzw. S3 AWMF Leitlinie wurde am untersuchten Zentrum damit für

pT1a und pT2 Tumore entsprochen. Für pT1b Tumore wäre eine Zunahme des nierenerhaltenden Operationsverfahrens wünschenswert.

Limitationen der Arbeit bestehen vor allem im retrospektiven Charakter der Datenerhebung und im unizentrischen Studiendesign. Die Dokumentation von Blutverlusten in Operationsberichten war teils unzureichend dokumentiert, sodass hierzu nur eingeschränkt Aussage getroffen werden kann. Zudem wurden Patienten von unterschiedlichen Operateuren mit verschiedenem Erfahrungsgrad operiert. Ein Performance Bias könnte durch die relativ frühe Etablierung laparoskopischer Operationsverfahren vorliegen. Zudem wurden keine Komplexitätsscores wie beispielsweise PADUA oder RENAL Score erhoben (111,112). Zur Auswertung der Nierenfunktion 6 und 12 Monate postoperativ lagen insgesamt zu wenige Daten vor. Im Follow-Up konnten lediglich 65,8% (n=499) der Patienten nachverfolgt werden, dies könnte einen möglichen Bias onkologischer und funktioneller Ergebnisse zur Folge haben, da es sich möglicherweise um Fälle mit höherem Risiko zum ungünstigen Verlauf der Erkrankung gehandelt haben könnte.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Sep 20;98(18):1331–4.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.(AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms [Internet]. 2017.
3. B. Ljungberg, K. Bensalah, A. Bex, A. Volpe, S. Canfield, R.H. Giles, M. Hora, T. Lam, A.S. Merseburger, T. Powles, M. Staehler. EAU Guideline 2017: renal cell carcinoma. Uroweb. 2017.
4. JSI Ferlay, M Ervik, R Dikshit, S Elser, C Mathers, M Rebelo, DM Parkin, GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 <http://globocan.iarc.fr> (2013) (accessed Oct 19, 2015).
5. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ.* 2014;349:g4797.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374–403.
7. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int.* 2008 Apr;101(8):949–58.
8. Murai M, Oya M. Renal cell carcinoma: etiology, incidence and epidemiology. *Curr Opin Urol.* 2004 Jul;14(4):229–33.
9. Dhôte R, Pellicer-Coeuret M, Thiounn N, Debré B, Vidal-Trecan G. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU Int.* 2000 Jul;86(1):20–7.
10. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Klipstein-Grobusch K, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Monninkhof E, Peeters PHM, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Gurrea AB, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw K-T, Kaaks R, Norat T, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer J Int Cancer.* 2006 Feb 1;118(3):728–38.
11. Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, Park Y, Ward MH, Rothman N, Hollenbeck AR, Chow W-H, Sinha R. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jan;95(1):155–62.
12. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, Pelucchi C, Boffetta P, Corrao G, La Vecchia C. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2012 Sep;23(9):2235–44.
13. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet Lond Engl.* 1999 Jul 10;354(9173):93–9.
14. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary kidney cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014 Jan;21(1):81–90.
15. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2353–8.
16. Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I. World Health Organization Classification of

- Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC 2004.
17. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat Rev Cancer*. 2015 Jan;15(1):55–64.
  18. Clark PE. The role of VHL in clear-cell renal cell carcinoma and its relation to targeted therapy. *Kidney Int*. 2009 Nov;76(9):939–45.
  19. Schödel J, Grampp S, Maher ER, Moch H, Ratcliffe PJ, Russo P, Mole DR. Hypoxia, Hypoxia-inducible Transcription Factors, and Renal Cancer. *Eur Urol*. 2015 Aug 19.
  20. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):615–21.
  21. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, Ferguson-Smith MA. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med*. 1990 Nov;77(283):1151–63.
  22. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *The Lancet*. 387AD Mar 27.
  23. Patard J-J, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2003 Aug;44(2):226–32.
  24. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MHT, Han K-R, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic Signs and Symptoms of Renal Cell Carcinoma: Implications for Prognosis. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1742–6.
  25. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic Syndromes in Urologic Malignancy: The Many Faces of Renal Cell Carcinoma. *Rev Urol*. 2002;4(4):163–70.
  26. Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2005 Jul;23(3):202–12.
  27. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance Strategies for Renal Cell Carcinoma Patients Following Nephrectomy. *Rev Urol*. 2006;8(1):1–7.
  28. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 1996 Sep 19;335(12):865–75.
  29. Hélénon O, Correas JM, Balleyguier C, Ghouadni M, Cornud F. Ultrasound of renal tumors. *Eur Radiol*. 2001;11(10):1890–901.
  30. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005 Aug;236(2):441–50.
  31. Hindman N, Ngo L, Genega EM, Melamed J, Wei J, Braza JM, Rofsky NM, Pedrosa I. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*. 2012 Nov;265(2):468–77.
  32. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*. 2009 May;64(5):517–22.
  33. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 1993 Oct;150(4):1112–4.
  34. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, Kanetake H. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2126–8.
  35. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MAS. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*. 2004 Feb 15;100(4):738–45.
  36. O'Connor SD, Pickhardt PJ, Kim DH, Oliva MR, Silverman SG. Incidental finding of renal masses at unenhanced CT: prevalence and analysis of features for guiding management. *AJR*

- Am J Roentgenol. 2011 Jul;197(1):139–45.
37. Tomaszewski JJ, Uzzo RG, Smaldone MC. Heterogeneity and renal mass biopsy: a review of its role and reliability. *Cancer Biol Med*. 2014 Sep;11(3):162–72.
  38. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *Wiley: TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition* - James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. 2016 Dezember.
  39. Wittekind B.J, Compton CC, Sobin LH (eds.). *TNM Supplement: A commentary on uniform use, 4th Edition* - Christian Wittekind. Wiley-Blackwell 2012.
  40. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours. UICC International Union Against Cancerwell. UICC International Union Against Cancer. 2009;7th ed. New York. Wiley-Blackwell:255–7.*
  41. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrün AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):1853–62.
  42. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982 Oct;6(7):655–63.
  43. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol*. 2001 Jun;32(6):590–5.
  44. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015 May;67(5):913–24.
  45. Campbell SC, Novick AC, Belldegrün A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, Faraday MM, Kaouk JH, Leveillee RJ, Matin SF, Russo P, Uzzo RG, Practice Guidelines Committee of the American Urological Association. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009 Oct;182(4):1271–9.
  46. Joniau S, Eeekt KV, Srirangam SJ, Van Poppel H. Outcome of nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009 May 1;103(10):1344–8.
  47. Ghandour RA, Danzig MR, McKiernan JM. Renal cell carcinoma: risks and benefits of nephron-sparing surgery for T1 tumors. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 Jul;22(4):258–65.
  48. Breau RH, Crispen PL, Jimenez RE, Lohse CM, Blute ML, Leibovich BC. Outcome of Stage T2 or Greater Renal Cell Cancer Treated With Partial Nephrectomy. *J Urol*. 2010 Mar;183(3):903–8.
  49. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, Scardino PT, Russo P. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006 Sep;7(9):735–40.
  50. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*. 2008 Feb 1;112(3):511–20.
  51. Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol*. 2007 Mar;51(3):614–20.
  52. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MAS, Laguna MP, Marberger M, Montorsi F, Polascik TJ, Ukimura O, Zhu G. Treatment of Localised Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):662–72.
  53. Albers P, Heidenreich A. *Standardoperationen in der Urologie*. Georg Thieme Verlag; 2014. 547 p.
  54. Jocham D, Miller K. *Praxis der Urologie*. Georg Thieme Verlag; 2007. 687 p.

55. Lengersdorf B, Matthies D med C, Liehn M, Oppermann D, Haese P-DD med A, Baumgarten A, Bröker S. OP-Handbuch. Liehn M, MBA D med LS, Döhler PDJR, editors. Springer Berlin Heidelberg; 201.
56. Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL, Elbahnasy AM, Heidorn C, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. *J Urol.* 2000 Oct;164(4):1153–9.
57. Becker F, Siemer S, Kamradt J, Zwergel U, Stöckle M. Wichtige Aspekte der organerhaltenden Nierentumor Chirurgie. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Feb 20;106(8):117–22.
58. Krabbe L-M, Bagrodia A, Margulis V, Wood CG. Surgical Management of Renal Cell Carcinoma. *Semin Interv Radiol.* 2014 Mar;31(1):27–32.
59. Porpiglia F, Volpe A, Billia M, Scarpa RM. Laparoscopic versus Open Partial Nephrectomy: Analysis of the Current Literature. *Eur Urol.* 2008 Apr;53(4):732–43.
60. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol.* 2007 Jul;178(1):41–6.
61. Ficarra V, Rossanese M, Gnech M, Novara G, Mottrie A. Outcomes and limitations of laparoscopic and robotic partial nephrectomy. *Curr Opin Urol.* 2014 Sep;24(5):441–7.
62. Capitanio U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard J-J, Russo P, Studer UE, Van Poppel H. Lymph Node Dissection in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2011 Dec;60(6):1212–20.
63. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, Sylvester R, EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. 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 Jan;55(1):28–34.
64. Kutikov A, Egleston BL, Wong Y-N, Uzzo RG. Evaluating overall survival and competing risks of death in patients with localized renal cell carcinoma using a comprehensive nomogram. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):311–7.
65. Klatte T, Kroeger N, Zimmermann U, Burchardt M, Belldegrun AS, Pantuck AJ. The contemporary role of ablative treatment approaches in the management of renal cell carcinoma (RCC): focus on radiofrequency ablation (RFA), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and cryoablation. *World J Urol.* 2014 Apr 4;32(3):597–605.
66. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol.* 2007 Feb;80(950):96–102.
67. B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger, N. Rioux-Leclercq, A. Bex, V. Khoo, V. Gruenvald & A. Horwich on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO 2016.
68. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1090–5; quiz 1295.
69. Ingimarsson JP, Sigurdsson MI, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson E, Einarsson GV, Gudbjartsson T. The impact of tumour size on the probability of synchronous metastasis and survival in renal cell carcinoma patients: a population-based study. *BMC Urol.* 2014;14:72.
70. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer.* 2003 Apr 1;97(7):1663–71.
71. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guillé F, Chopin DK, Mulders PFA, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histologic subtypes

- in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2763–71.
72. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010 Jun;28(3):319–27.
  73. Steffens S, Roos FC, Janssen M, Becker F, Steinestel J, Abbas M, Steinestel K, Wegener G, Siemer S, Thüroff JW, Hofmann R, Stöckle M, Schrader M, Hartmann A, Junker K, Kuczyk MA, Schrader AJ, German Renal Cell Cancer Network. Clinical behavior of chromophobe renal cell carcinoma is less aggressive than that of clear cell renal cell carcinoma, independent of Fuhrman grade or tumor size. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2014 Oct;465(4):439–44.
  74. Patard J-J, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, Ficarra V, Han K-R, Cindolo L, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Dinney CP, Wood CG, Swanson DA, Abbou CC, Lobel B, Mulders PFA, Chopin DK, Figlin RA, Belldegrun AS. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3316–22.
  75. Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, Novara G, Pea M, Cavalleri S, Artibani W. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006 Apr;175(4):1235–9.
  76. Klatte T, Lam JS, Shuch B, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Surveillance for renal cell carcinoma: Why and how? When and how often? *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2008 Sep;26(5):550–4.
  77. Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Post PN, Razenberg PP. Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the southeastern part of The Netherlands in 1993-1996. *J Clin Epidemiol*. 1999 Dec;52(12):1131–6.
  78. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
  79. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 1996 Aug 1;77(2):217–22.
  80. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13.
  81. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3;85(5):365–76.
  82. B. Ljungberg (Chair), K. Bensalah, A. Bex (Vice-chair), S. Canfield, S. Dabestani (Guidelines Associate), R.H. Giles (Patient Advocate), F. Hofmann (Guidelines Associate), M. Hora, M.A. Kuczyk, T. Lam, L. Marconi (Guidelines Associate), A.S. Merseburger, T. Powles, M. Staehler, A. Volpe. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Uroweb 2015.
  83. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, Bader M, Tilki D, Roosen A, Karl A, Reich O, Khoder WY, Wyler S, Stief CG, Staehler M, Bachmann A. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009 Aug 1;104(4):470–5.
  84. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic Versus Open Radical Nephrectomy for Large Renal Tumors: A Long-Term Prospective Comparison. *J Urol*. 2007 Mar;177(3):862–6.
  85. Peng B, Zheng J-H, Xu D-F, Ren J-Z. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open

- nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. ResearchGate. 2006 Nov 1;27(11):1167–9.
86. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol Endourol Soc.* 2008 May;22(5):953–7.
  87. Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R, Haber G-P, Chlosta PL, Somani BK, Kaouk JH. Robotic Versus Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol.* 2012 Dec;62(6):1023–33.
  88. Aron M, Koenig P, Kaouk JH, Nguyen MM, Desai MM, Gill IS. Robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a matched-pair comparison from a high-volume centre. *BJU Int.* 2008 Jul 1;102(1):86–92.
  89. Ellison JS, Montgomery JS, Wolf Jr. JS, Hafez KS, Miller DC, Weizer AZ. A Matched Comparison of Perioperative Outcomes of a Single Laparoscopic Surgeon Versus a Multisurgeon Robot-Assisted Cohort for Partial Nephrectomy. *J Urol.* 2012 Jul;188(1):45–50.
  90. Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, Dulabon LM, Patel MN, Lipkin M, Wang AJ, Stifelman MD. Robot Assisted Partial Nephrectomy Versus Laparoscopic Partial Nephrectomy for Renal Tumors: A Multi-Institutional Analysis of Perioperative Outcomes. *J Urol.* 2009 Sep;182(3):866–73.
  91. Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, Bach AM, Snyder ME, Russo P. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int.* 2006 May;97(5):939–45.
  92. Kopp RP, Liss MA, Mehrazin R, Wang S, Lee HJ, Jabaji R, Mirheydar HS, Gillis K, Patel N, Palazzi KL, Wan JY, Patterson AL, Derweesh IH. Analysis of Renal Functional Outcomes After Radical or Partial Nephrectomy for Renal Masses  $\geq 7$  cm Using the RENAL Score. *Urology.* 2015 Aug;86(2):312–20.
  93. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic Radical Versus Partial Nephrectomy for Tumors  $>4$  cm: Intermediate-term Oncologic and Functional Outcomes. *Urology.* 2009 May;73(5):1077–82.
  94. Choi JD, Park JW, Lee HW, Lee D-G, Jeong BC, Jeon SS, Lee HM, Choi HY, Seo SI. A Comparison of Surgical and Functional Outcomes of Robot-Assisted Versus Pure Laparoscopic Partial Nephrectomy. *JSLs.* 2013;17(2):292–9.
  95. Ganpule AP, Sharma R, Thimmegowda M, Veeramani M, Desai MR. Laparoscopic radical nephrectomy versus open radical nephrectomy in T1-T3 renal tumors: An outcome analysis. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India.* 2008;24(1):39–43.
  96. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy: A Matched-Pair Comparison of 200 Patients. *Eur Urol.* 2009 May;55(5):1171–8.
  97. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, Bass EB, Allaf ME. Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.*
  98. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001 Jul;166(1):6–18.
  99. Liu Z, Wang P, Xia D, Lou Y-F, Pan H-F, Wang S. Comparison between laparoscopic and open partial nephrectomy: Surgical, oncologic, and functional outcomes. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013 Nov;29(11):624–8.
  100. Gohil R, Ahmed K, Kooiman G, Khan MS, Dasgupta P, Challacombe B. Current status of robot-assisted partial nephrectomy. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11):1602–6.
  101. Krebs RK, Andreoni C, Ortiz V. Impact of radical and partial nephrectomy on renal function in

- patients with renal cancer. *Urol Int*. 2014;92(4):449–54.
102. Antoniewicz AA, Poletajew S, Borówka A, Pasierski T, Rostek M, Pikto-Pietkiewicz W. Renal function and adaptive changes in patients after radical or partial nephrectomy. *Int Urol Nephrol*. 2012 Jun;44(3):745–51.
  103. Mason R, Kapoor A, Liu Z, Saarela O, Tanguay S, Jewett M, Finelli A, Lacombe L, Kawakami J, Moore R, Morash C, Black P, Rendon RA. The natural history of renal function after surgical management of renal cell carcinoma: Results from the Canadian Kidney Cancer Information System. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2016 Nov.
  104. Zorn KC, Gong EM, Orvieto MA, Gofrit ON, Mikhail AA, Msezane LP, Shalhav AL. Comparison of Laparoscopic Radical and Partial Nephrectomy: Effects on Long-Term Serum Creatinine. *Urology*. 2007 Jun;69(6):1035–40.
  105. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Moeckel M, Becht E. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology*. 2003 Nov;62(5):814–20.
  106. Shinohara N, Shinohara N, Harabayashi T, Harabayashi T, Sato S, Sato S, Hioka T, Hioka T, Tsuchiya K, Tsuchiya K, Koyanagi T, Koyanagi T. Impact of Nephron-Sparing Surgery on Quality of Life in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2001;39(1):114–9.
  107. Becker A, Pradel L, Kluth L, Schmid M, Eichelberg C, Ahyai S, Trinh Q, Seiler D, Dahlem R, Hansen J, Rink M, Zacharias M, Mehnert A, Bergelt C, Fisch M, Chun FKH. Laparoscopic versus open partial nephrectomy for clinical T1 renal masses: no impact of surgical approach on perioperative complications and long-term postoperative quality of life. *World J Urol*. 2015 Mar;33(3):421–6.
  108. Olbert PJ, Maier M, Heers H, Hegele A, Hofmann R. Indikationsstellung zur organerhaltenden Nierentumorchirurgie: Analyse eines 13-Jahres-Zeitraums vor dem Hintergrund sich wandelnder Leitlinien. *Urol*. 2015 Jun;54(6):804–10.
  109. Poon SA, Silberstein JL, Chen LY, Ehdaie B, Kim PH, Russo P. Trends in Partial and Radical Nephrectomy: An Analysis of Case Logs from Certifying Urologists. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):464–9.
  110. Zini L, Patard JJ, Capitanio U, Mejean A, Villers A, de La Taille A, Ficarra V, Crepel M, Bertini R, Salomon L, Verhoest G, Perrotte P, Bensalah K, Arjane P, Biserte J, Montorsi F, Karakiewicz P. The use of partial nephrectomy in European tertiary care centers. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2009 Jun;35(6):636–42.
  111. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol*. 2015 Dec 1;68(6):980–92.
  112. An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. *Eur Urol*. 2016 Jan 1;69(1):72–9.

## 6. Anhang

### 6.1 Anlage 1: Charlson Komorbiditätsindex (nach Charlson et al.) (78)

Charlson Komorbiditäts-Index

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt <sup>1</sup>	1	
Herzinsuffizienz <sup>2</sup>	1	
periphere arterielle Verschlusskrankheit <sup>3</sup>	1	
cerebrovaskuläre Erkrankungen <sup>4</sup>	1	
Demenz <sup>5</sup>	1	
Chronische Lungenerkrankung <sup>6</sup>	1	
Kollagenose <sup>7</sup>	1	
Ulkuskrankheit <sup>8</sup>	1	
Leichte Lebererkrankung <sup>9</sup>	1	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) <sup>10</sup>	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung <sup>11</sup>	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden <sup>12</sup>	2	
Tumorerkrankung <sup>13</sup>	2	
Leukämie <sup>14</sup>	2	
Lymphom <sup>15</sup>	2	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung <sup>16</sup>	3	
Metastasierter solider Tumor	6	
AIDS	6	
<b>Summe</b>		

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

<sup>2</sup> Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

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

<sup>4</sup> Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegenden Residuen

<sup>5</sup> Patienten mit chronischem kognitiven Defizit

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

<sup>7</sup> Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis

<sup>8</sup> Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

<sup>9</sup> Leberzirrhose ohne portale Hypertonie

<sup>10</sup> Patienten mit Diab. mell. und medikamentöser Therapie

<sup>11</sup> Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl

<sup>12</sup> oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose

<sup>13</sup> Sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre

<sup>14</sup> Akute und chronische Leukosen

<sup>15</sup> Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom

<sup>16</sup> Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

## 6.2 Anlage 2: Modifizierte Klassifikation nach Clavien Dindo (80)

<b>Grad</b>	<b>Definition</b>
<b>I</b>	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
<b>II</b>	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I aufgeführten Medikamenten inklusive parenteraler Ernährung und Bluttransfusionen
<b>III</b>	Komplikationen mit chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Interventionsnotwendigkeit
<b>IIIa</b>	Ohne Vollnarkose
<b>IIIb</b>	Mit Vollnarkose
<b>IV</b>	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung, jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
<b>IVa</b>	Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
<b>IVb</b>	Dysfunktion multipler Organe
<b>V</b>	Tod des Patienten

### 6.3 Anlage 3: Fragebogen

<b>Tumornachsorge Nierenzellkarzinom</b>	
<b>Name:</b> <b>Vorname:</b> <b>Geb.:</b>	<b>Datum:</b> _____ T T M M J J J J
1) Wurde bei Ihnen nach Ihrer Nierenoperation eine Metastase entdeckt?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
2) Falls Metastasen bei Ihnen aufgetreten sind, wo befinden sich diese und wann wurden diese entdeckt? (Monat/Jahr)	<input type="checkbox"/> Knochen Datum: _____ <input type="checkbox"/> Lunge Datum: _____ <input type="checkbox"/> Leber Datum: _____ <input type="checkbox"/> Gehirn Datum: _____ <input type="checkbox"/> Lymphknoten Datum: _____ <input type="checkbox"/> Nebenniere Datum: _____ <input type="checkbox"/> Niere Gegenseite Datum: _____ <input type="checkbox"/> Sonstige: _____ Datum: _____ <div style="text-align: right;">Monat / Jahr</div>
3) Wurde bei Ihnen auf der operierten Seite erneut ein Nierentumor entdeckt (Rezidiv)?(Monat/Jahr) <i>(bei Teilentfernung der Niere)</i>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <div style="text-align: right;">Datum: _____ Monat / Jahr</div>
4) Wurden bei Ihnen Metastasen oder das Lokalrezidiv operativ entfernt?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Datum (Monat/Jahr): _____ Art der OP: _____
5) Wurden andere Tumortherapien bei Ihnen durchgeführt?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Art der Therapie: _____ Zeitraum (Monat/Jahr): _____
6) Bitte geben Sie Ihrer aktuellen/letzten Nierenwert (sog. Kreatinin) an:	<input type="checkbox"/> _____ Einheit: _____ Datum: _____ (z.B.: 0,8 mg/dL oder 96 µmol/l)



## 7. Abkürzungsverzeichnis

5-FU	Fluorouracil
5-JÜ	5-Jahresüberleben
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CA	Kryoablation
CCCC	Charité Comprehensive Cancer Center
CT	Computertomographie
EAU	European Association of Urology
HIF- $\alpha$	hypoxia-inducible factor- $\alpha$
ICD-10	International Classification of Diseases Version 10
IQR	Interquartilsabstand
LPN	Laparoskopische partielle Nephrektomie
LRN	Laparoskopische radikale Nephrektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mechanistic target of rapamycin
NSS	Nephron sparing surgery
NZK	Nierenzellkarzinom
OPN	Offene partielle Nephrektomie
ORN	Offene radikale Nephrektomie
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PDGF	platelet-derived growth factor
PN	Partielle Nephrektomie
RAPN	Roboter-assistierte partielle Nephrektomie
RFA	Radiofrequenzablation
RN	Radikale Nephrektomie
UICC	Union for International Cancer Control
UISS	University of California Los Angeles integrated staging system
US	Ultraschall
VEGF	vascular endothelial growth factor
VHL	Von-Hippel-Lindau Erkrankung
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

### 8.1 Tabellen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation Nierenzellkarzinom nach UICC 2012 .....	10
Tabelle 2: TNM Stadieneinteilung nach UICC .....	11
Tabelle 3: Histopathologisches Grading nach Fuhrman .....	11
Tabelle 4: Histologische Einteilung des Nierenzellkarzinoms nach WHO 2004 .....	12
Tabelle 5: Nachsorgealgorithmus nach EAU Leitlinie 2016 gemäß UISS Risikoprofil .....	20
Tabelle 6: Einschlusskriterien.....	22
Tabelle 7: Ausschlusskriterien.....	23
Tabelle 8: Allgemeine Patientendaten .....	25
Tabelle 9: Histopathologische Befunde.....	26
Tabelle 10: Präoperative Daten.....	26
Tabelle 11: Intraoperative Daten .....	27
Tabelle 12: Postoperative Daten .....	28
Tabelle 13: Onkologische und funktionelle Nachsorge.....	29
Tabelle 14: Vorerkrankungen und allgemeine Patientendaten .....	32
Tabelle 15: Zweitmalignome .....	33
Tabelle 16: Diagnostik und klinische Symptomatik.....	34
Tabelle 17: Histopathologische Befunde.....	36
Tabelle 18: Synchrone Metastasierung.....	37
Tabelle 19: Tumorstadienverteilung nach operativen Verfahren .....	38
Tabelle 20: Präoperative Daten nach operativen Verfahren.....	39
Tabelle 21: Intraoperative Daten nach operativen Verfahren.....	41
Tabelle 22: Intraoperative Komplikationen und Blutverlust nach operativen Verfahren.....	42
Tabelle 23: Postoperative Ergebnisse nach operativen Verfahren .....	44
Tabelle 24: Postoperativer Kreatinin und Hämoglobin Verlauf nach operativen Verfahren ...	45
Tabelle 25: Metastasierungsverlauf.....	56
Tabelle 26: Kreatinin Langzeitverlauf nach Tumorstadium.....	57
Tabelle 27: Kreatinin und GFR Langzeitverlauf nach operativen Verfahren.....	58
Tabelle 28: Funktionelle Ergebnisse nach Tumorstadium.....	59
Tabelle 29: Funktionelle Ergebnisse nach operativen Verfahren .....	59
Tabelle 30: histologisch Tumorverteilung im Vergleich zur WHO 2004 .....	67
Tabelle 31: Onkologisch Ergebnisse nach operativen Verfahren im Vergleich.....	73

## 8.2 Abbildungen

Abbildung 1: Patientenkollektiv .....	31
Abbildung 2: Verteilung operativer Verfahren 01/2008-10/2014 .....	38
Abbildung 3: Gesamtüberleben RN.....	46
Abbildung 4: Gesamtüberleben PN .....	47
Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	48
Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben RN.....	49
Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben PN .....	50
Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	51
Abbildung 9 Metastasenfreies Überleben RN .....	52
Abbildung 10: Metastasenfreies Überleben PN.....	53
Abbildung 11: Metastasenfreies Überleben RAPN .....	54
Abbildung 12: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	55
Abbildung 13: Verhältnis RN/PN pT1a 01/2008-10/2014 .....	61
Abbildung 14: Verhältnis RN/PN pT1b 01/2008-10/2014 .....	61
Abbildung 15: Verhältnis RN/PN pT2 01/2008-10/2014 .....	62
Abbildung 16: Verhältnis offen/lap OP pT1a 01/2008-10/2014 .....	63
Abbildung 17: Verhältnis offen/lap OP pT1b 01/2008-10/2014 .....	64
Abbildung 18: Verhältnis offen/lap OP pT2 01/2008-10/2014 .....	65

## 9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stephanie Buhl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Retrospektive Anaylse zum operativen, onkologischen und funktionellen Ergebnis von Patienten mit Nierenzellkarzinom im Stadium pT1/pT2**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

## 10. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Stephanie Buhl hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Bernhard Ralla, Stephanie Buhl, Irena Goranova, Margit Pohle, Andreas Maxeiner, Frank Friedersdorff, Ahmed Magheli, Stefan Hinz, Florian Fuller, Kurt Miller, Jonas Busch, „**Anwendung der organerhaltenden Nierentumor Chirurgie in der Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom im Stadium pT1/pT2 - eine unizentrische Trendanalyse**“, Aktuelle Urologie, 2017, DOI: 10.1055/s-0043-118791

Beitrag im Einzelnen: Statistische Auswertung, Datensammlung, Datenbankerstellung, Follow Up, Literaturrecherche, Schriftliche Teilarbeitung der Publikation

Publikation 2: Bernhard Ralla, Stephanie Buhl, Irena Goranova, Margit Pohle, Andreas Maxeiner, Frank Friedersdorff, Ahmed Magheli, Stefan Hinz, Florian Fuller, Kurt Miller, Jonas Busch, „**Peri- und postoperatives Ergebnis nach Nierentumor Chirurgie bei pT1/pT2 Nierenzellkarzinom - eine retrospektive Zentrumsanalyse der funktionellen und onkologischen Ergebnisse**“, Aktuelle Urologie, 2018, 10.1055/s-0043-118799

Beitrag im Einzelnen: Statistische Auswertung, Datensammlung, Datenbankerstellung, Follow Up, Literaturrecherche, Schriftliche Teilarbeitung der Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

## **11. Lebenslauf**

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



## 11. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Hr. Priv.-Doz. Dr. med. Jonas Busch für die freundliche Überlassung des Themas, den konstruktiven Einwänden und letztendlich Ermöglichung dieser Arbeit.

Des Weiteren danke ich Hr. Dr. med. Bernhard Ralla, der mir auch länderübergreifend hinweg stets beratend und unterstützend zur Seite stand.

Für die technische Unterstützung und stets schnelle Umsetzung bedanke ich mich herzlichst bei Hr. Markus Loos.

Zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meiner Familie danken. Insbesondere meiner Mutter, die mich in dieser Arbeit im wahrsten Sinne tatkräftig unterstützt hat und deren aufopferungsvollen Hingabe für die Familie. Zudem danke ich meinem Vater, ohne dich und deine rückhaltlose Unterstützung wäre ich nicht die Person, die ich heute bin. Du kämpfst wie eine Löwe für deine Familie. Danke, dass ihr immer für mich da seid und ich stets auf euch bauen kann.

Des Weiteren möchte ich meinem Freund Sebastian Nadorp danken, für dein Verständnis und deine Unterstützung in allen Lebenslagen. Dafür, dass ich mit dir über alles diskutieren und reden kann. Für den besten Freund, Berater und Partner, den ich mir vorstellen kann.