



OTTO VON GUERICKE  
UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG



Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Nephrektomien und Nierenteilresektionen beim Nierenzellkarzinom: Eine  
verfahrensorientierte Analyse der onkologischen Ergebnisse,  
postoperativen Morbidität und der Patientenzufriedenheit

## **D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Anne Feldberg

aus Haldensleben

## Bibliografische Beschreibung:

Feldberg, Anne:

### **Nephrektomien und Nierenteilresektionen beim Nierenzellkarzinom: Eine verfahrensorientierte Analyse der onkologischen Ergebnisse, postoperativen Morbidität und der Patientenzufriedenheit.**

Med. Fak. Univ. Magdeburg, Diss., 2016, 69 Bl., 12 Abb., 19 Tab., 1 Anl.

## Kurzreferat:

Nierenzellkarzinome werden immer häufiger inzidentell im Frühstadium diagnostiziert. Daher gewann die organerhaltende Therapie innerhalb der letzten Jahre zunehmend an Bedeutung. In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 255 Patienten, die sich aufgrund eines Nierenzellkarzinoms in den Jahren 2003-2010 einer Nierenteilresektion oder Nephrektomie unterzogen haben, erfasst. Die retrospektive Analyse der Patientendaten wies keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung, des BMI und der Komorbiditäten sowie der Operationsdauer und der Krankenhausverweildauer auf. Nierenteilresezierte Patienten zeigten präoperativ einen signifikant niedrigeren Kreatinin-Wert und einen höheren Hämoglobin-Wert als die Vergleichsgruppe. Postoperativ fiel ebenfalls ein signifikant niedrigerer Kreatininwert nach Nierenteilresektion im Vergleich zur Nephrektomie auf. Die intra- und postoperativen Komplikationen, der intraoperative Blutverlust, die postoperativen Schmerzen, Narben- und Wundheilungsprobleme, die Anzahl erforderlicher Nachoperationen und Rezidive unterschieden sich nicht voneinander. Nach Nierenteilresektion wurde eine signifikante Häufung von abdominellen Problemen in der aktuellen Lebenssituation verzeichnet. Hinsichtlich der postoperativen Lebensqualität wurde ein tendenzieller Vorteil zugunsten der Nierenteilresektion nachgewiesen. Das Gesamtüberleben war nach partieller Nierenresektion signifikant besser als nach radikaler Nephrektomie.

## Schlüsselwörter

Nierenteilresektion - Nephrektomie – Komplikationen – Lebensqualität - Morbidität - Mortalität

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>A Einleitung</b> .....                                      | <b>1</b>  |
| A.1. Epidemiologie.....  | 1         |
| A.2. Diagnostik.....   | 3         |
| A.3. Klassifikation .....                                      | 4         |
| A.4. Histopathologische Grundlagen .....                       | 6         |
| A.5. Therapie.....   | 7         |
| A.6. Therapie lokal fortgeschrittener Nierenzellkarzinome..... | 10        |
| A.7. Alternativverfahren .....                                 | 11        |
| A.8. Metastasiertes Nierenzellkarzinom.....                    | 12        |
| A.9. Prognosefaktoren .....                                    | 16        |
| A.10. Nachsorge .....  | 17        |
| <b>B Material und Methoden</b> .....                           | <b>19</b> |
| B.1. Ziel und Fragestellung der Arbeit.....                    | 19        |
| B.2. Materialien und Methoden.....                             | 19        |
| B.2.1. Patientenkollektiv .....                                | 19        |
| B.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....                      | 19        |
| B.2.3. Datenerhebung.....                                      | 20        |
| B.2.4. Statistische Auswertung.....                            | 22        |
| <b>C Ergebnisse</b> .....                                      | <b>24</b> |
| C.1. Gesamtpopulation .....                                    | 24        |
| C.1.1. Onkochirurgische Ergebnisse .....                       | 25        |
| C.1.2. Intraoperative Komplikationen .....                     | 26        |
| C.1.3. Frühe postoperative Komplikationen .....                | 26        |
| C.1.4. Revisionsoperationen.....                               | 27        |
| C.1.5. Späte postoperative Komplikationen .....                | 27        |
| C.1.5.1. Organprobleme .....                                   | 27        |
| C.1.5.2. Schmerzen.....  | 28        |
| C.1.5.3. Wundheilungsstörungen und Narbe .....                 | 28        |
| C.1.5.4. Nachoperationen und Rezidive .....                    | 28        |
| C.1.4.5. Lebensqualität.....                                   | 28        |
| C.1.6. Mortalität.....   | 29        |
| C.2. Vergleich Nierenteilresektion und Nephrektomie .....      | 30        |

|   |           |
|---|-----------|
| C.2.1. Onkochirurgische Ergebnisse .....    | 31        |
| C.2.2. Laborparameter .....                 | 32        |
| C.2.3. Intraoperative Komplikationen .....  | 34        |
| C.2.4. Postoperative Komplikationen .....   | 34        |
| C.2.4.1. Organprobleme .....                | 34        |
| C.2.4.2. Schmerzen.....                     | 35        |
| C.2.4.3. Wundheilung und Narbe.....         | 35        |
| C.2.4.4. Nachoperationen und Rezidive ..... | 36        |
| C.2.4.5. Lebensqualität.....                | 36        |
| C.2.5. Mortalität.....                      | 36        |
| <b>D Diskussion .....</b>                   | <b>39</b> |
| <b>E Zusammenfassung.....</b>               | <b>49</b> |
| <b>F Literaturverzeichnis .....</b>         | <b>51</b> |
| <b>G Danksagung .....</b>                   | <b>59</b> |
| <b>H Ehrenerklärung.....</b>                | <b>60</b> |
| <b>I Curriculum Vitae .....</b>             | <b>61</b> |
| <b>J Anlagen.....</b>                       | <b>62</b> |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht 2011-2012 [1].....  | 1  |
| Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle 1999-2012 [1].....   | 2  |
| Abbildung 3: Überleben von Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom (links) und metastasiertem Nierenzellkarzinom (rechts) abhängig vom histologischen Subtyp [63]..... | 17 |
| Abbildung 4: Art der aufgetretenen Narbenprobleme.....  | 28 |
| Abbildung 5: Bewertung der Lebensqualität im Vergleich.....   | 29 |
| Abbildung 6: Überlebenskurve der Gesamtpopulation.....  | 29 |
| Abbildung 7: Vergleich der pathologischen T-Stadien.....  | 31 |
| Abbildung 8: Vergleich der postoperativen Kreatininwerte.....   | 32 |
| Abbildung 9: Intraoperativer Blutverlust gemessen an realer Hb-Differenz.....   | 33 |
| Abbildung 10: Vergleich Schmerzen.....  | 35 |
| Abbildung 11: Gesamtüberleben.....  | 37 |
| Abbildung 12: Überleben - Tod am Nierenzellkarzinom (links); Überleben - andere Todesursache (rechts).....  | 38 |

## Tabellenverzeichnis

|             |  |     |
|-------------|--|-----|
| Tabelle 1:  | Lokalisation der Fernmetastasen aus 4 Serien<br>(Motzer et al. 1999, Motzer et al. 2002, Bukowski et al. 2004) [13].....                   | 3   |
| Tabelle 2:  | TNM-Klassifikation nach UICC 2010/Aktualisierung 2011.....   | 5/6 |
| Tabelle 3:  | Häufigkeit der histologischen Subtypen [23].....   | 6   |
| Tabelle 4:  | Übersicht über die molekularen Veränderungen der einzelnen<br>NZK-Subtypen [23].....   | 7   |
| Tabelle 5:  | Empfohlene Operationsmethode bei Patienten mit<br>Nierenzellkarzinom abhängig vom Tumorstadium [8].....                                    | 9   |
| Tabelle 6:  | Prognosekriterien zur Bestimmung der Risikogruppe [49].....  | 13  |
| Tabelle 7:  | Medianes Überleben von Patienten mit metastasiertem<br>Nierenzellkarzinom nach Einteilung in Risikogruppen<br>(Heng et al. 2013) [49]..... | 14  |
| Tabelle 8:  | Therapiealgorithmus in Abhängigkeit zum Prognosescore<br>nach Heng et al. (2013) [50].....   | 14  |
| Tabelle 9:  | Wichtigste Nebenwirkungen der Targeted Therapie [3].....   | 15  |
| Tabelle 10: | Epidemiologische Daten der Gesamtpopulation.....   | 24  |
| Tabelle 11: | Ergebnisse N-Stadium.....  | 25  |
| Tabelle 12: | Ergebnisse Grading.....  | 26  |
| Tabelle 13: | Postoperative Komplikationen.....  | 26  |
| Tabelle 14: | Organprobleme.....   | 27  |
| Tabelle 15: | Vergleich Alter/ BMI / CCS.....  | 30  |
| Tabelle 16: | Laborparameter präoperativ.....  | 32  |
| Tabelle 17: | Laborparameter 1 Woche postoperativ.....   | 33  |
| Tabelle 18: | Verteilung Organprobleme.....  | 35  |
| Tabelle 19: | Vergleich Nachoperationen und Rezidive.....  | 36  |

## A Einleitung

### A.1. Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom ist mit einem Anteil von 90% der häufigste Nierentumor im Erwachsenenalter [1] und nach dem Prostatakarzinom und dem Harnblasenkarzinom die dritthäufigste maligne urologische Tumorerkrankung [2]. Im Jahr 2012 wurden in Deutschland insgesamt 15.030 Neuerkrankungen verzeichnet [1]. Ein jährlicher Inzidenzanstieg von 2% [3] ist vor allem auf eine Zunahme der inzidentellen Nierenzellkarzinome im Frühstadium (sog. small renal masses; SRM) aufgrund der häufiger durchgeführten abdominellen Routinesonographie [4] sowie vermehrter und verbesserter Computertomographie- und Magnetresonanztomographie-Diagnostik zurückzuführen. Die Inzidenz von kleinen Nierentumoren bis 2 cm stieg zwischen 1983 und 2002 von 0,2 auf 0,8/100.000 an [5]. Zum Diagnosezeitpunkt sind 20-30 % der Nierentumoren bereits metastasiert [6]. 0,5% der Patienten entwickeln einen Tumor in der Gegenniere [7]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (1,5:1) [8]. Die altersspezifische Inzidenz steigt ab dem 35. Lebensjahr an und erreicht ihren Höhepunkt zwischen der 6. und 7. Lebensdekade [3]. Das mittlere Erkrankungsalter für Männer beträgt 68 Jahre und 72 Jahre für Frauen [1].

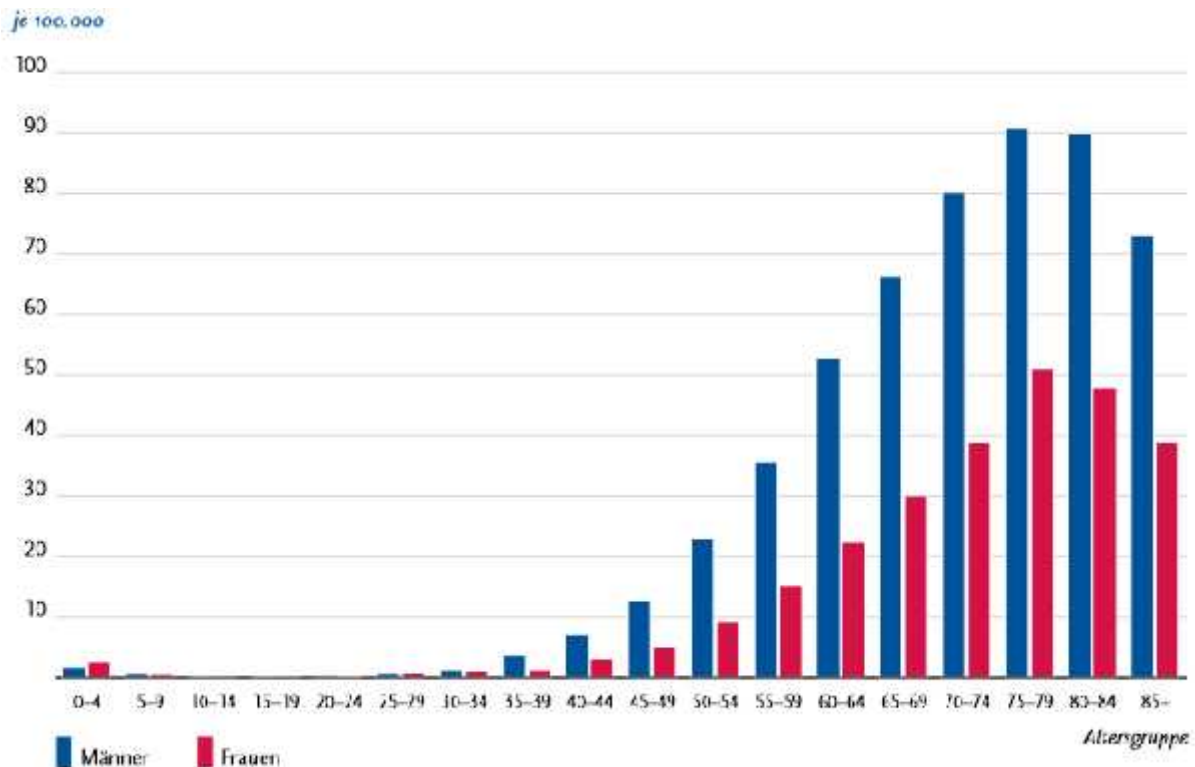
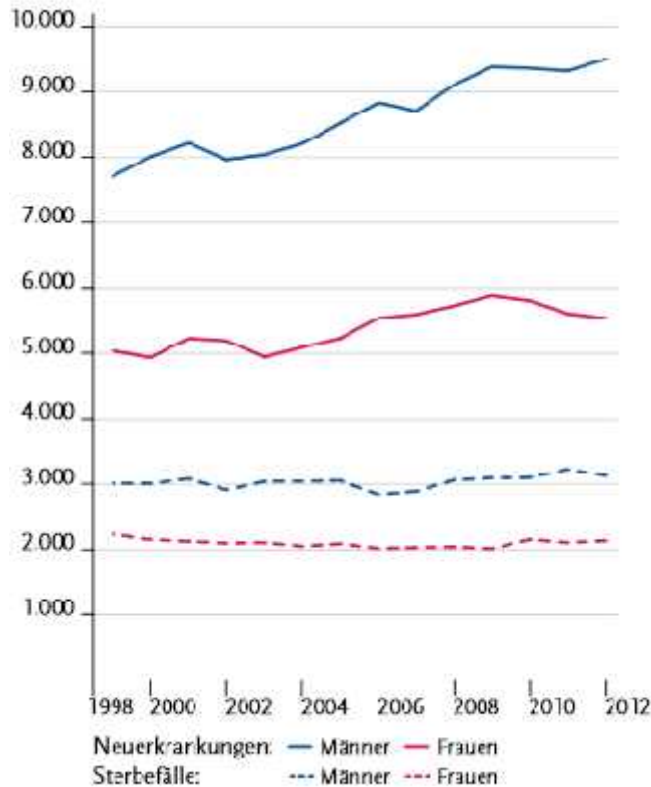


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht 2011-2012 [1]

Die Mortalitätsrate stieg bis in die 1990er Jahre kontinuierlich an [9]. Seitdem ist bei beiden Geschlechtern ein rückläufiger Trend zu beobachten. Im Jahr 2012 wurden in Deutschland 5.256 tumorspezifische Sterbefälle verzeichnet [1].



**Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle 1998-2012 [1]**

Als Risikofaktoren zur Entstehung eines Nierenzellkarzinoms gelten das Rauchen [10] sowie ein erhöhter Body-Mass-Index, vor allem bei Frauen [11]. Bluthochdruck erhöht das Risiko an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken [12]. Patienten mit einer polyzystischen Nierendegeneration haben ebenfalls ein erhöhtes Entartungsrisiko. Als gesicherter Risikofaktor gilt die Einnahme phenazetinhaltiger Analgetika [13]. Eine berufsbedingte Exposition gegenüber Lösungsmitteln wie Trichlorethylen [14], Halogenkohlenwasserstoffen [1] und Blei [15] wirkt potenziell nierenschädigend. Patienten, die an einer chronischen Niereninsuffizienz leiden, haben, unabhängig von deren Ursache, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko, ebenso Patienten nach einer Nierentransplantation [1]. Etwa 2-4% der Nierenzellkarzinome entstehen aufgrund komplexer erblicher Erkrankungen wie dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom, dem Birt-Hogg-Dube-Syndrom, der hereditären Leiomyomatose und der Tuberösen Sklerose [16]. Das Risiko an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken ist erhöht, wenn ein



Verwandter 1. Grades bereits an diesem erkrankt ist [17]. Ein inverser Zusammenhang scheint hingegen bei moderatem Alkoholkonsum zu bestehen [18].

## A.2. Diagnostik

70% der Nierenzellkarzinome werden zufällig im Rahmen der sonographischen Routineuntersuchung im asymptomatischen Frühstadium diagnostiziert [19].

Die klassischen Symptomtrias: Schmerzlose Makrohämaturie, Flankenschmerz und palpabler Tumor (sog. Grawitz-Trias) finden sich erst in fortgeschrittenen Stadien und treten nur bei <5-10% aller Nierenzellkarzinome auf [13]. Unspezifische Beschwerden wie unklares Fieber, Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Anämie und ein Anstieg der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) treten oft im Spätstadium der Erkrankung auf. Das Vorhandensein solcher klinischer Symptome bei Diagnosestellung ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Eine Varikozele testis kann auf einen Tumoreinbruch in die Vena renalis hindeuten. Das Nierenzellkarzinom neigt zur frühen hämatogenen Metastasierung in Lunge, Leber, Knochen und Gehirn. Durch Metastasen bedingte Symptome wie Knochenschmerz, neurologische Ausfälle, Husten und Dyspnoe können auftreten. Hormonproduzierende Tumore rufen paraneoplastische Syndrome hervor. Dazu gehören Hyperkalzämie, Hypertonie, Polyglobulie und hepatische Dysfunktion (Stauffer-Syndrom).

| Organ                            | Cleveland Clinic Foundation (n=782) | Group Francaise d Immunotherapie (n=353) | Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)(n=670) | MSKCC (n=463) |
|----------------------------------|-------------------------------------|--|---|---------------|
| Lunge (%)                        | 73                                  | 74                                       | 72  | 67            |
| Knochen (%)                      | 32                                  | 32                                       | 26  | 23            |
| Retroperitoneale Lymphknoten (%) | 27                                  | 26                                       | 20  | 23            |
| Leber (%)                        | 22                                  | 21                                       | 19  | 18            |
| Gehirn (%)                       | 4                                   | 2  | k.A.  | k.A.          |
| Mediastinum (%)                  | k.A.                                | k.A.                                     | 20  | 26            |

Tabelle 1: Lokalisation der Fernmetastasen aus 4 Serien (Motzer et al. 1999, Motzer et al. 2002, Bukowski et al. 2004) [13]

Die Sonographie ist als führende Untersuchung zur Früherkennung des Nierenzellkarzinoms anerkannt [3]. Eine weiterführende Diagnostik mittels Computertomographie (CT) des Abdomen und des Thorax mit intravenöser Kontrastmittelgabe ist zur Diagnosesicherung erforderlich und dient der Detektion der lokalen Ausdehnung, einer Beurteilung des Lymphknotenstatus und einer Beteiligung des venösen Systems oder der Nebennieren sowie der Fahndung nach Metastasen und der Begutachtung der Gegenniere. Die Magnetresonanztomographie (MRT) liefert vergleichbare Ergebnisse [2] und hat insbesondere Bedeutung bei der Diagnostik allergischer, schwangerer oder niereninsuffizienter Patienten.

Zur Vervollständigung der Umfelddiagnostik sollte eine Laboruntersuchung einschließlich der folgenden Parameter durchgeführt werden: Blutbild, Gerinnung, Serumkreatinin, C-reaktives Protein, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Hämoglobin, Serumkalzium, Glomeruläre Filtrationsrate. Ein spezifischer Tumormarker für das Nierenzellkarzinom existiert nicht [13]. Bei entsprechender Symptomatik oder Laborveränderung können ein Schädel-CT oder eine Skelettszintigraphie erforderlich sein. Fakultativ kann eine Angiographie, ein Positronenemissionstomogramm (PET) und eine Doppler-/ Duplex-Sonographie durchgeführt werden, beispielsweise bei Verdacht auf eine okkulte Metastasierung oder besonders schwierigen präoperativen Verhältnissen. Eine Tumorbiopsie kann in Vorbereitung auf ablative Therapieverfahren oder eine systemische Therapie im Sinne der Diagnosesicherung erforderlich sein [8].

### **A.3. Klassifikation**

Derzeit findet die 7. Auflage der TNM Klassifikation aus dem Jahr 2010 Anwendung. Eine weitere Korrektur erfolgte im Mai 2011. Im Vergleich zur 6. Auflage erfolgte eine weitere Differenzierung des T2-Stadiums in ein T2a-Stadium, welches alle Nierenzellkarzinome >7cm und <10cm beinhaltet, und ein T2b-Stadium für alle Tumoren >10cm. Es erfolgte eine Aktualisierung innerhalb des N-Stadiums, demnach wird ein N2-Stadium nun nicht mehr benannt [20]. Anhand der TNM Klassifikation erfolgt eine Stadieneinteilung nach UICC. Die Einteilung nach Robson et al. (1969) hat heute weitgehend an Bedeutung verloren [13].

Eine Bestimmung des Malignitätsgrades G1-G3 erfolgt nach der von Thoenes et al. (1986) [21] vorgeschlagenen Klassifikation sowie nach dem 4-skaligen Grading nach Fuhrmann et al. (1982) [22].

| <b>T-Primärtumor</b> |   |
|----------------------|---|
| <b>T0</b>            | <b>kein Anhalt für Primärtumor</b>  |
| <b>T1</b>            | <b>Tumor begrenzt auf die Niere, &lt;7cm</b>  |
| T1a                  | Tumor <4cm groß   |
| T1b                  | Tumor 4-7cm groß  |
| <b>T2</b>            | <b>Tumor begrenzt auf die Niere, &gt;7cm</b>  |
| T2a                  | Tumor 7-10cm groß   |
| T2b                  | Tumor > 10cm groß   |
| <b>T3</b>            | <b>Tumor infiltriert das perirenale Fettgewebe oder breitet sich in größeren Venen aus, noch begrenzt innerhalb der Gerota-Faszie</b> |
| T3a                  | Tumorausdehnung in die Nierenvene, deren segmentale Äste oder Infiltration von perirenalem Fettgewebe                                 |
| T3b                  | Tumorausdehnung in V. cava unterhalb des Zwerchfells  |
| T3c                  | Tumorausdehnung in V. cava oberhalb des Zwerchfells oder Befall der Venenwand   |
| <b>T4</b>            | <b>Tumorausdehnung über die Gerota-Faszie hinaus</b>  |

| <b>N-Regionale</b>      |                                   |
|-------------------------|-----------------------------------|
| <b>M-Fernmetastasen</b> |                                   |
| Mx                      | Metastasen wurden nicht beurteilt |
| M0                      | kein Anhalt für Fernmetastasen    |
| M1                      | Fernmetastasen vorhanden          |

| <b>Stadium</b> |                             |
|----------------|-----------------------------|
| I              | T1 N0 M0                    |
| II             | T2 N0 M0                    |
| III            | T3 jedes N M0<br>T1-3 N1 M0 |

|    |                                     |
|----|-------------------------------------|
| IV | T4 jedes N M0<br>jedes T jedes N M1 |
|----|-------------------------------------|

**Tabelle 2: TNM-Klassifikation nach UICC 2010/ Aktualisierung 2011**

#### **A.4. Histopathologische Grundlagen**

Das klarzellige Nierenzellkarzinom stellt mit etwa 75% die häufigste Tumorform dar und nimmt seinen Ursprung, wie auch das chromophile Nierenzellkarzinom, in den Zellen des proximalen Tubulus. Der distale Tubulus ist Ausgangsort des chromophoben Tumortyps. Ductus-Bellini-Karzinome entstammen den Zellen des Sammelrohrsystems. Die unterschiedlichen histologischen Subtypen sind durch spezifische zytogenetische Veränderungen geprägt.

Häufigkeit der histologischen Subtypen [23]:

| <b>Subtypen</b>          | <b>Häufigkeiten</b> |
|--------------------------|---------------------|
| Klarzellig               | 75%                 |
| Chromophil (Typ1+2)      | 10-15%              |
| Chromophob               | 5%                  |
| Ductus-Bellini-Karzinom  | <1%                 |
| Unklassifizierte Tumoren | ca. 5%              |

**Tabelle 3: Häufigkeit der histologischen Subtypen [23]**

| <b>Histologischer Subtyp</b> | <b>Chromosomale Aberrationen</b>  |
|------------------------------|---|
| Klarzellig                   | Verlust von 3p12-14, 3p21 und 3p25-26, Verlust von 6q, 8p, 9p, 14q, Zugewinn von 5q und 7 |

|  |   |
|--|---|
| Papillär                                     | Trisomien oder Tetrasomien von 7 und 17,<br>Fortgeschritten: zusätzliche Zugewinne von 3, 12, 16 und 20       |
| Chromophob                                   | Kombinierter Verlust von 1, 2, 6, 10, 13, 17 und 21   |
| Sammelrohrkarzinom                           | Verlust von 1q, 3p, 6p, 8p, 13q und 21q   |
| Muzinös tubulär und spindelzelliges Karzinom | Kombinierter Verlust von 1, 4, 6, 8, 13, 14 und Zugewinne von 7, 11, 16 und 17                                |
| TFE3-Fusionstumor                            | t(X;1)(p11.2;q21), t(X;17)(p11.2;q25), t(X;1)(p11.2;q34), t(X;3)(p11.2;q23) oder inv(X)(p11;q12)              |
| ALK-Fusionstumor                             | Fusion von 2p23 an verschiedenen chromosomalen Regionen, darunter 5q35  |
| Papilläres Adenom                            | Verlust von Y und kombinierte Trisomie von 7 und 17   |
| Onkozytom                                    | Verlust von 1p, 14q und Y oder balancierte Translokation zwischen Chromosom 11q13 und einem anderen Chromosom |

**Tabelle 4: Übersicht über die molekularen Veränderungen der einzelnen NZK-Subtypen [23]**

## A.5. Therapie

Die Operation ist eine kurative Therapieoption bei der Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Die durch Robson et al. 1969 erstmals beschriebene radikale Nephrektomie wurde jahrelang als Goldstandard anerkannt [24]. Diese Form der radikalen Nephrektomie umfasste die Entfernung der tumortragenden Niere in ihrer Fettkapsel, gegebenenfalls zusammen mit der Nebenniere, dem anhaftenden Peritoneum sowie den lokoregionären Lymphknoten. Die Operationsmethode wird heutzutage in dieser Form nicht mehr angewendet.

Die aktuellen Leitlinien sehen die laparoskopische Nephrektomie als Mittel der allerersten Wahl beim unkomplizierten Nierenzellkarzinom vor. Eine radikale Lymphadenektomie wird heutzutage ausschließlich bei Verdacht auf eine Infiltration in der präoperativen Bildgebung oder auffälligem intraoperativem Befund durchgeführt, da kein Überlebensvorteil bei organbegrenzten oder lokal fortgeschrittenen Tumoren nachgewiesen werden konnte [25]. Auch die standardmäßige ipsilaterale Adrenalektomie wurde verlassen. Mehrere Studien konnten zeigen, dass adrenaletomierte Nierentumorpatienten mit einer Tumorgroße >7cm, Tumoren am oberen Pol der Niere oder lokal fortgeschrittene Tumoren im

Vergleich zu Patienten, deren Nebenniere belassen wurde, keinen Überlebensvorteil haben [26, 27]. Nach Weight et al. (2011) ist das Metastasierungsrisiko in die ipsilaterale oder die kontralaterale Nebenniere identisch [26]. Eine Indikation zur Entfernung der Nebenniere besteht bei auffälligen präoperativer CT-Diagnostik oder intraoperativ nachgewiesener Infiltration [8].

Abhängig von Tumorgöße und –lokalisation sowie der Erfahrung des Operateurs, kann die offene radikale Tumornephrektomie über drei Zugangswege durchgeführt werden: thorakoabdominal, transperitoneal, retroperitoneal. Der transperitoneale Zugang erfolgt bei Rückenlagerung des Patienten durch eine mediane Laparatomie, einen Rippenbogenrandschnitt, einen Hemi-Chevron oder Chevron-Schnitt. Er wird bevorzugt für Operationen großer Tumoren gewählt, da hierdurch der einfache Zugang zu den zentralen Hauptgefäßen gewährleistet ist.

Aufgrund der oben erwähnten vermehrten Detektion von small renal masses, also Tumore bis max. 4 cm Durchmesser, spielt in der Nierentumor Chirurgie der Organerhalt eine übergeordnete Rolle. Für die Durchführung von Nierenteilresektionen wird ein retroperitonealer Zugangsweg favorisiert, wofür eine Flankenlagerung des Patienten erforderlich ist. Auch laparoskopische Verfahren, teilweise Roboter-unterstützt, finden immer weitere Verbreitung bei organerhaltenden Nierenteilresektionen.

Durch die Entwicklung dieser neuen Operationstechniken wurde die radikale Nephrektomie von der organerhaltenden Tumor Chirurgie (sog. nephron-sparing-surgery) als Standardtherapie für Nierentumoren <7cm verdrängt [8]. Eine offene Nierenteilresektion beinhaltet dabei folgende Operationsschritte: Nach Lagerung und Flankeninzision erfolgt die Eröffnung der Gerota-Faszie und eine Freipräparation der Niere mit der Darstellung ihrer Gefäße sowie deren Anzügelung. Anschließend wird die arterielle Zirkulation unterbrochen (sog. Ischämie) und es folgt eine Kühlung des Organs. Der Tumor wird im Zustand der Ischämie je nach Lage und Größe exzidiert, wobei auch Polamputationen oder Kleiexzisionen durchgeführt werden können.

Immer häufiger werden Nierenteilresektionen ohne Ausklemmen der Niere und damit verbundener Ischämie durchgeführt. Je nach Tumorgöße, Tumorlokalisation und veranschlagter Operationsdauer kann die Nierenteilresektion in kalter Ischämie, warmer Ischämie oder ohne Ischämie durchgeführt werden. Die Ischämietoleranz der

Niere, ohne das Auftreten eines Gewebeschadens, beträgt etwa 30 Minuten (Ischämiezeit).

In einer prospektiven Phase III-Studie von van-Poppel et al. [28] und in zahlreichen anderen Studien unterschieden sich die onkologischen Ergebnisse der Nierenteilresektion nicht signifikant von denen der radikalen Nephrektomie. Bei den organerhaltenden Operationen wurde zudem eine geringere Inzidenz an Niereninsuffizienz und eine Reduktion der kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrate beobachtet [29]. Lesage et al. berichteten von einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach der partiellen Nierenresektion im Vergleich zur radikalen Nephrektomie [30]. Ein geringer Anstieg der intraoperativen Komplikationsrate, vor allem bezogen auf Urinfisteln und Blutungen, und eine erhöhte Rate an Reoperationen konnten im Vergleich zur radikalen Operationsmethode nachgewiesen werden [28]. Die Nierenteilresektion stellt damit die Therapie der Wahl bei Tumoren <7cm dar. Eine imperative Indikation besteht bei anatomischer oder funktioneller Einzelniere, bilateraler Tumoren und hereditärem Tumorleiden aufgrund des hohen Risikos eines Rezidivs [8]. Nach imperativen Eingriffen wurde ein vermehrtes Auftreten von Lokalrezidiven beobachtet [31].

| Stage  | Surgery                 | Approach     | Recommendations   |
|--------|-------------------------|--------------|---|
| T1     | Nephron-sparing surgery | Open         | Recommended standard  |
|        |                         | Laparoscopic | Optional in experienced centres                               |
|        | Radical nephrectomy     | Laparoscopic | In patients not suitable for nephron-sparing surgery          |
|        |                         | Open         | Optional in patients not suitable for nephron-sparing surgery |
| T2     | Radical nephrectomy     | Laparoscopic | Recommended standard  |
|        |                         | Open         | Adequate and recommended but has higher morbidity             |
|        | Nephron-sparing surgery |              | Recommended in selected patients in experienced centres       |
| T3, T4 | Radical nephrectomy     | Open         | Recommended standard for most patients                        |
|        |                         | Laparoscopic | Feasible in selected patients                                 |

**Tabelle 5: Empfohlene Operationsmethode bei Patienten mit Nierenzellkarzinom abhängig vom Tumorstadium [8]**

Nephrektomie und Nierenteilresektion können, wie bereits erwähnt, auch laparoskopisch durchgeführt werden. Die erste laparoskopische Tumornephrektomie wurde 1991 durch Clayman et al. beschrieben [32]. Die minimalinvasive Operation kann über zwei Zugangswege erfolgen: transperitoneal und retroperitoneal. Im Rahmen der laparoskopischen Nephrektomie wird nach der Platzierung der Trokare und Darstellung des Nierenhilus eine Ligatur der Gefäße und des Ureters mit

nachfolgender Mobilisierung und Bergung des Präparats durchgeführt. In Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate sind sowohl die laparoskopische Nephrektomie mit der offenen Nephrektomie [33] als auch die laparoskopische Nierenteilresektion mit der offenen partiellen Nephrektomie vergleichbar [34] [8].

Im Stadium T1-T2 ist die laparoskopische Tumornephrektomie die leitliniengerechte Therapie der ersten Wahl, wenn eine organerhaltende Operation nicht möglich ist [8]. [8]. Vorteile des laparoskopischen Zugangsweges sind:

- geringere Invasivität des Eingriffs
- reduzierte perioperative Morbidität, weniger postoperative Schmerzen [35]
- immunologischer Benefit [36]
- schnellere Rekonvaleszenz, kürzere Klinikaufenthalte [35]
- verbesserte Narbenkosmetik

Die laparoskopische Nierenteilresektion kann bei kleinen, peripher gelegenen Tumoren durchgeführt werden, eine große operative Expertise wird vorausgesetzt. Eine erhöhte peri- und postoperative Komplikationsrate, vor allem Blutungen und Urinfisteln, kann mit dieser Operationsmethode vergesellschaftet sein [4]. Die intraoperative Ischämiezeit kann verlängert sein.

#### **A.6. Therapie lokal fortgeschrittener Nierenzellkarzinome**

Eine komplette operative Entfernung von venösen Tumorthromben, die bei 5-10% der Nierenzellkarzinome vorkommen und in 2% der Fälle bis in den rechten Vorhof hineinreichen, ist anzustreben [4]. In Abhängigkeit der kranialen Thrombusausdehnung erfolgt eine Stadieneinteilung, welche die Wahl des operativen Zugangs und des Operationsverfahrens beeinflusst.

- Level I: in die Nierenvene reichend
- Level II: in die V. cava reichend, subhepatisch
- Level III: in die V. cava reichend, intrahepatisch
- Level IV: in die V. cava reichend, suprahepatisch

Im Level II-IV wird eine präoperative Vervollständigung der Diagnostik mittels MRT und transösophagealer Echokardiographie empfohlen. Die Operation eines suprahepatischen V. cava-Thrombus erfordert meist den Einsatz eines extrakorporalen Kreislaufs. In Abhängigkeit der kranialen Ausdehnung beträgt die



5-Jahres-Überlebensrate 30-72%. In Level II-IV werden Komplikationen wie Lungenembolien, zerebrale Ischämien und Myokardinfarkte häufiger beobachtet [4]. Insgesamt ist eine solche Operation mit einem sehr hohen Mortalitätsrisiko assoziiert.

### **A.7. Alternativverfahren**

Zu den physikalischen Therapieverfahren zählen die Kryoablation und die Radiofrequenzablation. Beide Verfahren können offen chirurgisch, laparoskopisch und perkutan durchgeführt werden, wobei insbesondere die perkutanen Zugangswege etabliert sind.

Mithilfe der Kryoablation wird eine Tumorgewebsnekrose durch schnelles Gefrieren und Auftauen des Gewebes und der damit verbundenen Bildung von Eiskristallen hervorgerufen. Die Radiofrequenzablation beruht auf der Einwirkung von hochfrequentem Wechselstrom auf das Tumorgewebe, welcher dort zu Koagulationsnekrosen führt [35]. Besonders bei älteren Patienten mit hohem Behandlungswunsch, die aufgrund ihrer Komorbidität nicht für operative Verfahren geeignet sind, und bei kleinen, kortikalen Tumoren <3cm eignen sich diese Therapieverfahren [36]. Zu den Kontraindikationen zählen zentral gelegene Tumoren sowie das Vorliegen nicht kontrollierbarer Koagulopathien. Vor der Durchführung der Verfahren ist eine Tumorbiopsie obligat [8] und aufgrund der erhöhten Rate an Lokalrezidiven sollte eine engmaschige Nachsorge mittels CT/MRT durchgeführt werden. Die Ergebnisse, die bisher nur über einen kurzen Zeitraum hinweg beobachtet werden konnten, scheinen vielversprechend zu sein, systematische Langzeitergebnisse stehen aus.

Sowohl bei der Behandlung von Nierenzellkarzinomen als auch bei der Behandlung von Metastasen des Nierenzellkarzinoms mit CT-geführter interstitieller Brachytherapie konnten hohe Ansprechraten beschrieben werden [37]. Dieses Therapieverfahren kann insbesondere bei größeren Metastasen angewendet werden [38]. Andere Therapieverfahren wie der hochintensive fokussierte Ultraschall, Mikrowellentherapie, Radiochirurgie oder Chemoablation befinden sich zurzeit noch im experimentellen Stadium.

Im Therapiekonzept der Aktiven Überwachung (sog. active surveillance) können inzidentell entdeckte T1a-Tumoren zunächst bis zur Progression beobachtet werden, um erst dann eine aktive Therapie im Sinne der oben genannten

Behandlungsschemata zu veranlassen. Diese Therapie kann vor allem bei älteren Patienten mit erheblicher Komorbidität und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sowie einer Tumorgröße <4cm eine Alternative zur sofortigen operativen Therapie darstellen. Das Ziel ist eine Übertherapie bei geringem onkologischem Risiko zu vermeiden und durch die Operation bedingte Morbidität zu verhindern [39]. In der Studie von Rais et al. konnte gezeigt werden, dass sich die onkologischen Ergebnisse bei aktiv überwachten Patienten in der oben genannten Situation nicht von Patienten unterscheiden, die nach der Diagnosestellung einer Operation unterzogen wurden [40].

### **A.8. Metastasiertes Nierenzellkarzinom**

Das Nierenzellkarzinom ist refraktär gegenüber Chemo- und Hormontherapie. Die Radiotherapie hat eine Bedeutung bei der Therapie von Skelett- und Gehirnmetastasen, wenn ihr Ansprechen auf eine Systemtherapie negativ ist.

Bei der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms kann die radikale Nephrektomie als palliative Maßnahme im Sinne einer Tumormassenreduktion eine Rolle spielen, insbesondere in Kombination mit einer nachgeschalteten systemischen Therapie [3]. In zwei prospektiv randomisierten Studien konnte eine Verbesserung des Langzeitüberlebens bei Patienten, die sich einer radikalen Nephrektomie und einer nachfolgenden Immuntherapie mit Interferon alpha unterzogen, im Vergleich zur alleinigen Immuntherapie nachgewiesen werden [41]. Im Jahr 2013 wurde in einigen Studien ein Überlebensvorteil von Patienten durch die Kombination von targeted-therapy und zytoreduktiver Nephrektomie, verglichen mit der targeted therapy ohne nachfolgende Nephrektomie, beschrieben [42–44]. Ziel der Kombination aus Operation und nachfolgender systemischer Therapie ist die Reduktion der Tumormasse, die positive Beeinflussung assoziierter, insbesondere immunologischer, Vorgänge und somit das Erreichen einer potenziellen Spontanremission [3]. Auch die operative Entfernung von Metastasen spielt eine Rolle innerhalb des multimodalen Behandlungskonzepts, insbesondere bei solitären und gut zugänglichen Metastasen, wobei nur die R0-Resektion prognoserelevant ist. Weiterhin spielt die Metastasenchirurgie im Rahmen erheblicher, die Lebensqualität einschränkender, Symptomatik eine wichtige Rolle im Sinne der Palliation [39].

Als Standard der medikamentösen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms wurde bis 2005 die Therapie mit Interferon-alpha und Interleukin-2 anerkannt. Die

Immuntherapie mit Interferon-alpha brachte einen Überlebensvorteil von 3-5 Monaten bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil im Vergleich mit „best supportive care“ ein [45]. Die Zytokintherapie mit Interleukin-2 rückte aufgrund ihrer hohen Toxizität in den Hintergrund [2]. Beide Therapieoptionen kennzeichnet eine begrenzte Wirksamkeit, besonders bei Patienten mit höherem Risikoprofil [13] und die Einschränkung der Lebensqualität der therapierten Patienten, weswegen heutzutage solche Therapien nur noch in Einzelfällen durchgeführt werden.

Die Entwicklung von neuen Substanzen, die durch die Veränderung von Wachstumssignalen in den Zellzyklus der Angiogenese von Tumorzellen eingreifen und somit das Tumorzellwachstum hemmen, brachte deutliche Fortschritte ab 2006. Zur sogenannten targeted therapy gehören Substanzklassen wie die Multikinaseinhibitoren Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib; die mTOR-Inhibitoren Everolimus, Temsirolimus und der VEGF-Antikörper Bevacizumab. In zahlreichen Studien konnte bereits eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden [46] [47] [48].

Abhängig vom Prognosegrad des Patienten, der anhand der 6 Risikofaktoren nach Heng et al. (2013) [49] berechnet werden kann, erfolgt die Entwicklung des jeweiligen Therapiealgorithmus.

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Performance Status &lt; 80 %</li><li>- Intervall von Diagnose bis zur Systemtherapie &lt; 1 Jahr</li><li>- Hämoglobin unterhalb des Normwertes</li><li>- Hyperkalziämie</li><li>- Neutrophile oberhalb des Normwertes</li><li>- Thrombozyten oberhalb des Normwertes</li></ul> |
|--|

**Tabelle 6: Prognosekriterien zur Bestimmung der Risikogruppe [49]**

| <b>Prognose</b> | <b>Medianes Gesamtüberleben</b> |
|-----------------|---------------------------------|
|-----------------|---------------------------------|

|   |             |
|---|-------------|
| Gutes Risikoprofil (0 Risikofaktoren)           | 43,2 Monate |
| Intermediäres Risikoprofil (1-2 Risikofaktoren) | 22,5 Monate |
| Ungünstiges Risikoprofil (> 3 Risikofaktoren)   | 7,8 Monate  |

**Tabelle 7: Medianes Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Einteilung in Risikogruppen (Heng et al. 2013) [49]**

| Erstlinientherapie               | Standard                                    | Option               |
|----------------------------------|---|----------------------|
| Gutes/Intermediäres Risikoprofil | Bevacizumab + IFN, Pazopanib, Sunitinib     | hochdosiertes IL-2   |
| Ungünstiges Risikoprofil         | Temsirolimus                                | Pazopanib, Sunitinib |
| <b>Zweitlinientherapie</b>       |   |                      |
| nach Zytokinen                   | Axitinib                                    | Pazopanib, Sorafenib |
| nach VEGF-Versagen               | Everolimus                                  | -                    |
| nach Sunitinib                   | Axitinib, Everolimus                        | -                    |
| nach Temsirolimus                | Axitinib, Pazopanib, Sorafenib<br>Sunitinib | -                    |

**Tabelle 8: Therapiealgorithmus in Abhängigkeit zum Prognosescore nach Heng et al. (2013) [50].**

Das bereits früher verwendete Prognosesysteme nach Motzer et al., welches 1999 erstmalig publiziert und 2002 aktualisiert wurde, findet heute noch in einigen Studien Verwendung [51]. Es wurden 3 Risikofaktoren definiert, dazu gehören der korrigierte Serumcalciumwert (>10mg/dl), der Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky <80%) und der Hämoglobinwert (<13g/dl oder <11,5g/dl) [51], anhand derer die Einordnung in ein Prognoseprofil erfolgte.

Auch bei diesen Substanzen wurde eine hohe Rate an Nebenwirkungen beobachtet. Neben allgemeinen Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie, Übelkeit, Diarrhoe, Fatigue und Hautveränderungen wurden Wundheilungsstörungen, Kieferosteonekrosen, Stomatitis, schwere Hypothyreosen, Hand-Fuß-Syndrom, Leber- und Lungentoxizität beobachtet. Das Auftreten von Nebenwirkungen geringeren Grades kann mit einem verbesserten Therapieansprechen assoziiert sein. Rini et al. konnten beispielsweise ein signifikant besseres Ansprechen auf die

Sunitinib-Therapie bei Patienten mit milder arterieller Hypertonie unter Therapie nachweisen [52].

| Therapie     | Nebenwirkungen Grade 3   |
|--------------|--|
| Sunitinib    | Hypertonus (12%), Müdigkeit (11%), Diarrhoe (9%), Hand-Fuß-Syndrom (9%)              |
| Sorafenib    | Hand-Fuß-Syndrom (6%), Müdigkeit (5%), Dyspnoe (4%)                                  |
| Bevacizumab  | Müdigkeit (12%), Asthenie (10%), Proteinurie (7%), Neutropenie (4%), Hypertonus (3%) |
| Temsirolimus | Anämie (20%), Asthenie (11%), Hyperglykämie (11%), Schmerz (5%), „rash“ (4%)         |
| Everolimus   | Lymphopenie (15%), Anämie (9%), Stomatitis (3%), Infektionen (3%), Pneumonie (3%)    |

**Tabelle 9: Wichtigste Nebenwirkungen der Targeted Therapie [3].**

Weiterentwicklungen im Gebiet der Immuntherapie revolutionierten die Therapie von metastasierten Nierenzellkarzinomen in den letzten Jahren, insbesondere bereits vorbehandelter Patienten. Als sogenannte Checkpoint-Inhibitoren führen Antagonisten an PD-1-Rezeptoren (programmed death 1) (Nivolumab) oder dessen Liganden PD-L1 (Atezolizumab) zu einer gesteigerten Immunantwort in der Effektorphase und somit zur Identifizierung der Tumorzellen durch aktivierte T-Lymphozyten [53]. Der CTLA-4-Inhibitor (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) Ipilimumab greift in die T-Zell-Prägung ein und führt zur Mobilisierung aktivierter T-Lymphozyten [53]. Motzer et al. konnten in einer Phase-II-Studie eine Ansprechrates von 21% bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinomen nachweisen, die mit Nivolumab therapiert wurden [54]. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Therapie mit Everolimus sowie eine geringere Rate schwerwiegender Nebenwirkungen konnte in einer Phase-III-Studie aufgezeigt werden [55]. Erhöhte Remissionsraten von 43-48% wurden durch die Kombinationstherapie von CTLA-4- und PD-1-Inhibitoren (Ipilimumab/Nivolumab) erreicht, die jedoch auch mit einer erhöhten Toxizität im Vergleich zur Monotherapie einhergeht [56]. Es scheint einen Zusammenhang zwischen der PD-L1-Expression im Tumor und dem Ansprechen auf die Therapie mittels PD-1-/PD-L1-Inhibitoren zu geben [57]. Die klinische Nutzung der PD-L1-Expressivität als prädiktiven Wert für die Therapie metastasierter

Nierenzellkarzinome mittels Checkpoint-Inhibitoren wäre denkbar, jedoch existieren zum jetzigen Zeitpunkt weder Cut-Off-Werte noch ein einheitlicher Konsens darüber, in welchem Kompartiment des Tumors die Messung durchgeführt werden muss.

Nivolumab erhielt im April 2016 die Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Deutschland.

### **A.9. Prognosefaktoren**

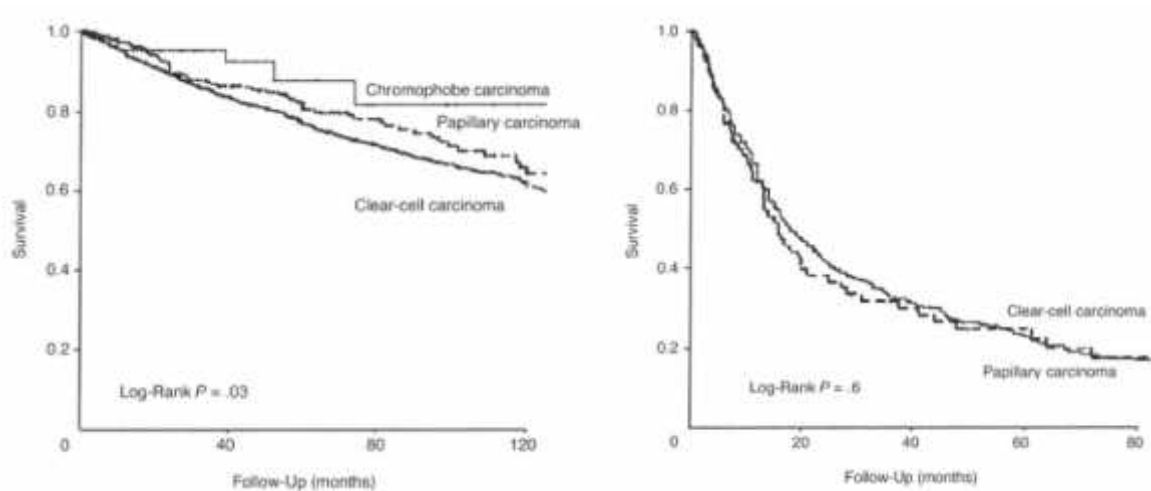
Unterschiedliche Faktoren beeinflussen die Prognose des Nierenzellkarzinoms.

Zu den anatomischen Einflussfaktoren auf die Prognose gehören, neben der Tumorgöße, die Infiltration des perirenalem Fettgewebes, eine Invasion von V. renalis und V. cava und der Lymphknotenstatus sowie die Fernmetastasierung, die sich zusammengefasst in der TNM - Klassifikation wiederfinden. Das Vorhandensein einer Tumornekrose und die Invasion in das Nierenbeckenkelchsystem wirken sich negativ auf die Prognose aus [8] [58].

Während Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom eine hohe relative 5-Jahres-Überlebensrate von 98,1% im T1-Stadium und 84,2% im T2-Stadium haben, sinkt das 5-Jahres-Überleben im T3-Stadium auf 71,6% und im metastasierten Stadium M1 auf 12,7% [59].

Im metastasierten Stadium können die Risikofaktoren nach Heng et al. (2013) eine prognostische Einschätzung ermöglichen [49] (Tab.6, Tab. 7).

Außerdem kann das Tumorgrading, wobei mit zunehmender Entdifferenzierung von G1 zu G4 eine schlechtere Prognose vorausgesagt werden kann (5 Jahres-Überlebensrate: 64, 34, 31, 10%) [61], und der histologische Tumorsubtyp zur Prognoseeinschätzung hinzugezogen werden. Dabei kann dem chromophoben Subtyp eine bessere Prognose zugeschrieben werden als dem klarzelligen oder dem papillären Nierenzellkarzinom [8]. Sarkomatoide Eigenschaften und das Ductus-Bellini-Karzinom gehen mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung einher [62].



**Abbildung 3: Überleben von Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom (links) und metastasiertem Nierenzellkarzinom (rechts) abhängig vom histologischen Subtyp [63]**

Eine Abschätzung kann auch anhand verschiedener klinischer Parameter erfolgen. Dazu gehören der Allgemeinzustand des Patienten und das Vorhandensein von Symptomen zum Diagnosezeitpunkt. Kachexie, Anämie, Erhöhung von C-reaktivem Protein und alkalischer Phosphatase sowie Thrombozytose beeinflussen das Überleben, insbesondere bei metastasierten Tumoren [58].

Molekulare Marker wie VEGF, E-cadherin, Ki67, p53 und CD 44 konnten die prognostische Vorhersage bisher nicht verbessern und sich somit bisher nicht in der klinischen Praxis etablieren [8].

### **A.10. Nachsorge**

Eine sorgfältig durchgeführte Tumornachsorge dient dem Erfassen postoperativer Komplikationen, der Überwachung der Nierenfunktion sowie der Detektion von Lokalrezidiven und Metastasen.

Die EAU (European Association of Urology) gibt in ihrer aktuellen Leitlinie (2010) keine Empfehlungen zum Umfang der Tumornachsorge und den Untersuchungsintervallen. Sie sollte an das Progressionsrisiko des Patienten und die jeweilige Therapie angepasst werden [8].

Die Tumornachsorge beim Nierenzellkarzinom umfasst mindestens (nach [2]):

- Anamnese, klinischer Befund, Röntgen-Thorax, Sonographie Abdomen
- CT Abdomen nur bei unklarem Befund

## A Einleitung

- Labor: AP(alkalische Phosphatase), BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit), Hb (Hämoglobin)
- Nachsorgezeitraum mindestens 5 Jahre

Die erstmalige Durchführung 4 Wochen postoperativ zum Ausschluss von Operationskomplikationen und eine darauf folgende jährliche Untersuchung werden empfohlen. Eine postoperative Schnittbilddiagnostik (CT) sollte nach partieller Nierenresektion durchgeführt werden. Patienten mit intermediärem Risikoprofil sollten ergänzend einer jährlichen CT-Untersuchung des Abdomens und einer zweijährlichen CT-Untersuchung des Thorax unterzogen werden. Der Intervall für die Durchführung dieser Untersuchungen sollte bei Hochrisikopatienten verkürzt und der Nachsorgezeitraum auf 10 Jahre verlängert werden [62] [8].



## **B Material und Methoden**

### **B.1. Ziel und Fragestellung der Arbeit**

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit erfolgte eine retrospektive Erhebung von Patientendaten aus den Jahren 2003-2010 der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Magdeburg und deren Auswertung.

Ziel der Arbeit war die Operationsverfahren der partiellen Nierenresektion und der Nephrektomie, die sowohl offen transperitoneal, retroperitoneal als auch laparoskopisch durchgeführt wurden, zu vergleichen. Es galt herauszufinden, ob die operative Methoden einen Einfluss auf das onkologische Ergebnis, das Auftreten eines Rezidivs, die Notwendigkeit von Nachoperationen, das Vorhandensein von Früh- und Spätkomplikationen, die postoperative Lebensqualität und das Schmerzniveau haben und ob es einen Zusammenhang zwischen Operationsmethode und der Beschaffenheit der Narbe sowie dem Auftreten von Wundheilungsstörungen gibt.

Anhand der Ergebnisse soll eine Entscheidungsfindung für oder gegen ein organerhaltendes Vorgehen bei der Operation von Nierenzellkarzinomen erleichtert werden.

### **B.2. Materialien und Methoden**

#### **B.2.1. Patientenkollektiv**

In die retrospektive Studie wurden insgesamt 255 Patientenfälle einbezogen, die in der Zeit vom 12.03.2003 bis 22.12.2010 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Otto-von-Guericke-Universitätsklinik Magdeburg einer radikalen oder partiellen Nephrektomie unterzogen wurden.

#### **B.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Untersucht wurden alle Patienten, unabhängig von Alter, Geschlecht und Komorbidität, die aufgrund eines histologisch gesicherten Nierenzellkarzinoms partiell oder radikal nephrektomiert wurden. Davon ausgeschlossen sind Patienten, die sich aufgrund einer Nierenfunktionsstörung, einer Lebendnierenspende oder aufgrund einer Nierentransplantation diesen Operationen unterziehen mussten. Ebenso Patienten mit Nierentumoren anderen histologischen Ursprungs.

### **B.2.3. Datenerhebung**

Die Grundlage der Datenerhebung bildet die Analyse der Patientenakten. Dabei wurden folgende Inhalte analysiert: Patientenstammblatt, Anamnesebögen, OP-Berichte, Anästhesieprotokoll, Laborbefunde, pathologische Berichte sowie Arztbriefe. Mithilfe der Todesstatistik des Krebsregisters wurden Todeszeitpunkt und Todesursache der bereits verstorbenen Patienten ermittelt. Zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs wurde ein Fragebogen entworfen, der allen noch lebenden Patienten zugesendet wurde. Insgesamt wurden 104 beantwortete Fragebögen zurückgesendet. Folgende Daten wurden in eine Windows-Access-Datenbank eingepflegt:

#### **Daten zur Person:**

- Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Alter zum OP-Zeitpunkt
- Aufnahmeummer, Datum der Aufnahme und Entlassung, postoperative Krankenhausverweildauer
- Körpergröße (in m), Körpergewicht (in kg) und Body-Mass-Index (Körpergewicht in kg/Körpergröße in m<sup>2</sup>)
- Sterbedatum und Todesursache (als Folge des Nierenzellkarzinoms oder andere)

#### **Präoperative Befunde:**

- Vorerkrankungen des Patienten
- Charlson-Comorbidity-Score
- präoperative Laborbefunde (Hämoglobin in mmol/l, Quick in %, Thrombozyten/nl, Kreatinin in µmol/l)

#### **Intraoperative Daten:**

- Operationsdatum und Operationsdauer
- Operateur und Assistent
- Operationsmethode (offen oder laparoskopisch, Nephrektomie oder partielle Nierenresektion), Zugangsweg (lumbal oder transperitoneal) und Lokalisation (rechts/ links) und Lymphadenektomie

- Intraoperative Komplikationen (Darmverletzung, eröffnetes Nierenbeckenkelchsystem, Nervenläsionen, Verletzung der Pleura oder andere)
- Labor bei Operationsende (Hämoglobin in mmol/l) und intraoperativer Blutverlust (gemessen an der realen Hb-Differenz zum Ausgangswert und der Hb-Differenz bei Konservengabe)

#### **Daten der Anästhesie**

- intraoperativ durchgeführte Transfusionen (Erythrozytenkonzentrate in ml, Fresh-Frozen-Plasma in ml)

#### **Daten zur histopathologischen Diagnose**

- TNM-Stadium, pathologisches Grading, R-Stadium, Tumorhistologie
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten, Nierengewicht (in g) mit/ ohne Fettkapsel

#### **Postoperative Daten:**

- Postoperative Komplikationen (Thrombose, Lungenembolie, Nachblutung, sekundäre Wundheilung, Abszess, Lymphozele, Harnverhalt, Harnwegsinfektionen, Pneumonie, Darmlähmung, prärenales Nierenversagen oder andere)
- Revisionsoperationen während des Krankenhausaufenthalts (Anzahl, Art, Datum)
- Laborbefunde postoperativ (1 Woche) (Hämoglobin in mmol/l, Quick in %, Thrombozyten/nl, Kreatinin in  $\mu\text{mol/l}$ )
- postoperativ durchgeführte Transfusionen (Erythrozytenkonzentrate in ml, Fresh-Frozen-Plasma in ml)
- Labor bei Entlassung (Hämoglobin in mmol/l, Quick in %, Thrombozyten/nl, Kreatinin in  $\mu\text{mol/l}$ )
- postoperativer Verbleib der Wunddrainagen und des Dauerkatheters in Tagen

#### **Daten aus dem Fragebogen**

- postoperative Situation:

- Lebensqualität (Numerische Skala 0-7, 0 = sehr schlecht, 7 = ausgezeichnet)
  - Schmerzen (nach WHO-Schmerzskala 0-10, 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz)
  - Probleme an Organsystemen (Bauchorgane, Atmungsorgane, Nervensystem, andere) ( ja/ nein)
- aktuelle Situation:
- Lebensqualität (Numerische Skala 0-7, 0 = sehr schlecht, 7 = ausgezeichnet)
  - Schmerzen (nach WHO-Schmerzskala 0-10, 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz)
  - Probleme an Organsystemen (Bauchorgane, Atmungsorgane, Nervensystem, andere) ( ja/ nein)
- Auftreten von Rezidiven (ja/ nein), erforderliche Nachoperationen (ja/ nein), Wundheilungsprobleme (ja/ nein), Relaxatio (ja/ nein), Narbenprobleme (kosmetisch, schmerzhaft, andere)

#### **B.2.4. Statistische Auswertung**

Die mithilfe der Aktenanalyse und des Fragebogens ermittelten Daten wurden in eine Windows-Access-Datenbank des Microsoft Office 2010 mit zuvor erarbeiteter Oberfläche eingepflegt. Die Patientendaten wurden zur statistischen Auswertung in das Datenverarbeitungsprogramm SPSS -17.0 konvertiert. Eine SPSS-gestützte Datenanalyse wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und medizinische Informatik der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg durchgeführt.

Es erfolgte zunächst eine deskriptive Analyse des gesamten Patientenkollektivs unter Angabe der absoluten Häufigkeiten sowie Prozentwerte für nominale Werte. Für die metrischen Daten wurden Median, Mittelwert, Minimum, Maximum sowie Standardabweichung und Konfidenzintervall ermittelt. Weiterhin wurden die deskriptiven Daten der beiden zu untersuchenden Patientenkollektive (Nephrektomie versus Nierenteilresektion) vergleichend gegenübergestellt. Die Bestimmung der Signifikanzen konnte unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests sowie des Mann-

Whitney-Tests erfolgen. In der gesamten Auswertung wurde eine statistische Signifikanz von  $p < 0,05$  definiert. Mittels Kaplan-Meyer-Methode erfolgte die Darstellung von 10-Jahres-Überlebenskurven der am Nierenzellkarzinom oder an anderen Todesursachen verstorbenen Patienten sowie des gesamten untersuchten Kollektivs. Die Ergebnisse konnten mithilfe des Log-Rank-Tests miteinander verglichen werden (Nephrektomie versus Nierenteilresektion).

## C Ergebnisse

### C.1. Gesamtpopulation

Im Zeitraum von 2003 bis 2010 wurden im Universitätsklinikum Magdeburg insgesamt 255 Operationen an der Niere durchgeführt, die in diese Studie eingeschlossen werden konnten. Während in 208 (81,6%) Fällen eine Nephrektomie erfolgte, wurde die Nierenteilresektion 47-mal (18,4%) durchgeführt.

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv waren 172 (67,5%) der untersuchten Patienten männlichen Geschlechts und 82 (32,5%) Patienten waren weiblich. Der Altersmedian betrug  $67 \pm 12$  Jahre.

Als international anerkannter Parameter dient der Charlson-Comorbidity-Score (CCS) zur Einschätzung der Patientenkomorbidität. Die an der Studie beteiligten Patienten wiesen einen CCS zwischen 0-10 auf. Er betrug im Median 1,0.

Die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer der Studienteilnehmer, die entweder einer Nephrektomie oder einer Nierenteilresektion unterzogen wurden, lag im Durchschnitt bei  $10,9 \pm 3,6$  Tagen, wobei sie mindestens 2 Tage und höchstens 38 Tage stationär blieben.

Anhand der Differenz zwischen prä- und postoperativem Hämoglobin-Wert (reale Hb-Differenz) wurde der intraoperative Blutverlust erhoben. Dieser ergab, bezogen auf alle Operationen, einen Mittelwert von 1,2 mmol/l. Die reale Hb-Differenz betrug höchstens 5 mmol/l.

Weitere erhobene epidemiologische Daten sind in Tabelle 10 aufgeführt.

|                                 | Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standard-deviation |
|---------------------------------|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )         | 18,1    | 51,9    | 27,5   | 28,4       | 5,3                |
| OP-Dauer(min)                   | 45      | 199     | 140    | 150,4      | 125,6              |
| Dauerkatheter-Entfernung (Tage) | 0       | 99      | 5      | 5,9        | 9,1                |

Tabelle 10: Epidemiologische Daten der Gesamtpopulation

### C.1.1. Onkochirurgische Ergebnisse

Anhand der histopathologischen Befunde erfolgte eine Einordnung der Patientendaten in das aktuell gültige TNM-Klassifikationssystem (2010) sowie die Zuordnung zu den jeweiligen histopathologischen Subtypen.

Das klarzellige Nierenzellkarzinom war mit 81,2% am häufigsten vertreten, gefolgt vom papillären Typ (16,9%). Drei (1,2%) Nierenzellkarzinome wiesen einen chromophoben Typ und ein (0,4%) Tumor einen sarkomatoiden Typ auf.

Insgesamt 55,3% der Patienten konnten dem Tumorstadium pT1 (Tumorgröße <7 cm) zugeordnet werden. 7,8% der Tumoren waren größer als 7cm, jedoch auf die Niere begrenzt (pT2). Eine Tumorausdehnung bis in die Nierenvene (pT3a) wurde in 18,8% der Fälle festgestellt. Die V. cava war in 14,5 % der Fälle von der Tumorausdehnung betroffen ( pT3b, pT3c). In 2,4% der Fälle bestand ein Tumorstadium pT4.

Die in unserem Patientenkollektiv bestimmten Lymphknotenstadien sind in Tabelle 11 dargestellt. Entgegen der aktuellen TNM-Klassifikation von 2010 wurde ein Patient dem Stadium pN2 zugeordnet.

| N-Stadium | Häufigkeit | Prozent (%) |
|-----------|------------|-------------|
| pN1       | 7          | 2,7         |
| pN2       | 1          | 0,4         |
| pN0       | 16         | 6,3         |
| pNx       | 121        | 47,5        |
| fehlt     | 110        | 43,1        |

**Tabelle 11: Ergebnisse N-Stadium**

In 11 Fällen konnte eine Metastasierung (Stadium M1) festgestellt werden. Bei 95,7% der Patienten wurde eine Nephrektomie oder Nierenteilresektion ohne gesicherte Fernmetastasierung durchgeführt.

2% der Patienten wiesen einen vorhandenen Residualtumor (R1, R2) auf. Bei insgesamt 47,5% der Studienteilnehmer konnte eine R0-Resektion durchgeführt werden. 50,2% der Berichte enthielten keinen Vermerk über den verbleibenden Residualtumor.

Die in den histopathologischen Berichten diagnostizierten Differenzierungsgrade der in unserer Studie untersuchten Tumore verteilten sich, wie in Tabelle 12 erläutert, auf die Stadien G1-G3.

| Grading | Häufigkeit | Prozent (%) |
|---------|------------|-------------|
| G1      | 46         | 18          |
| G2      | 153        | 60          |
| G3      | 53         | 20,8        |
| fehlt   | 3          | 1,2         |

**Tabelle 12: Ergebnisse Grading**

### **C.1.2. Intraoperative Komplikationen**

Die Pleuraverletzung war die am häufigsten aufgetretene intraoperative Komplikation (7,8%), gefolgt von der Nierenbeckeneröffnung (1,2%) und der Darmverletzung, die sich in einem Fall manifestierte (0,4%). Unter sonstige intraoperative Komplikationen wurden drei Rippen- und drei Milzläsionen erfasst, davon eine mit darauffolgender Splenektomie. Drei Verletzungen der Nebennieren sowie zwei Fälle von Leberläsionen traten auf. Nervenläsionen zeigten sich in keinem der untersuchten Fälle.

### **C.1.3. Frühe postoperative Komplikationen**

Während des stationären Aufenthalts traten keine Lungenembolien, Abszesse, Lymphozelen, Darmlähmungen und kein prärenales Nierenversagen auf. Weitere, in den Patientenakten vermerkte, postoperative Komplikationen traten wie nachfolgend dargestellt auf (Tabelle 13).

| Komplikationen        | Häufigkeit | Prozent (%) |
|-----------------------|------------|-------------|
| Thrombose             | 1          | 0,4         |
| Nachblutungen         | 4          | 1,6         |
| Sekundäre Wundheilung | 6          | 2,4         |
| Harnverhalt           | 4          | 1,6         |
| Pneumonie             | 2          | 0,8         |
| Harnwegsinfekt        | 5          | 2,0         |

**Tabelle 13: Postoperative Komplikationen**



**C.1.4. Revisionsoperationen**

Revisionsoperationen erfolgten in fünf Fällen infolge postoperativ aufgetretener Blutungen. Ein Patient musste aufgrund eines Abszesses zweimal operiert werden.

**C.1.5. Späte postoperative Komplikationen**

Die Daten zur spät postoperativen Situation der Patienten konnten mithilfe der Fragebogenauswertung ermittelt werden.

**C.1.5.1. Organprobleme**

Während der postoperativen Phase gaben 19 Patienten (18,8%) an, abdominelle Beschwerden infolge der Nierenoperation zu haben. Unterdessen litten 10 (10,1%) Patienten aktuell an abdominellen Problemen. Die Häufigkeit weiterer postoperativ und aktuell angegebener Beschwerden ist in Tabelle 14 aufgeführt.

|   | Häufigkeit | Prozent (%) |
|---|------------|-------------|
| <b>Postoperative respiratorische Probleme</b> |            |             |
| Vorhanden                                     | 2          | 2           |
| Nicht vorhanden                               | 96         | 98          |
| <b>Aktuelle respiratorische Probleme</b>      |            |             |
| Vorhanden                                     | 5          | 5,2         |
| Nicht vorhanden                               | 91         | 94,8        |
| <b>Postoperative abdominelle Probleme</b>     |            |             |
| Vorhanden                                     | 19         | 18,8        |
| Nicht vorhanden                               | 82         | 81,2        |
| <b>Aktuelle abdominelle Probleme</b>          |            |             |
| Vorhanden                                     | 10         | 10,1        |
| Nicht vorhanden                               | 89         | 89,9        |
| <b>Postoperative neurologische Probleme</b>   |            |             |
| Vorhanden                                     | 6          | 6,1         |
| Nicht vorhanden                               | 92         | 93,9        |
| <b>Aktuelle neurologische Probleme</b>        |            |             |
| Vorhanden                                     | 4          | 4,2         |
| Nicht vorhanden                               | 91         | 95,8        |

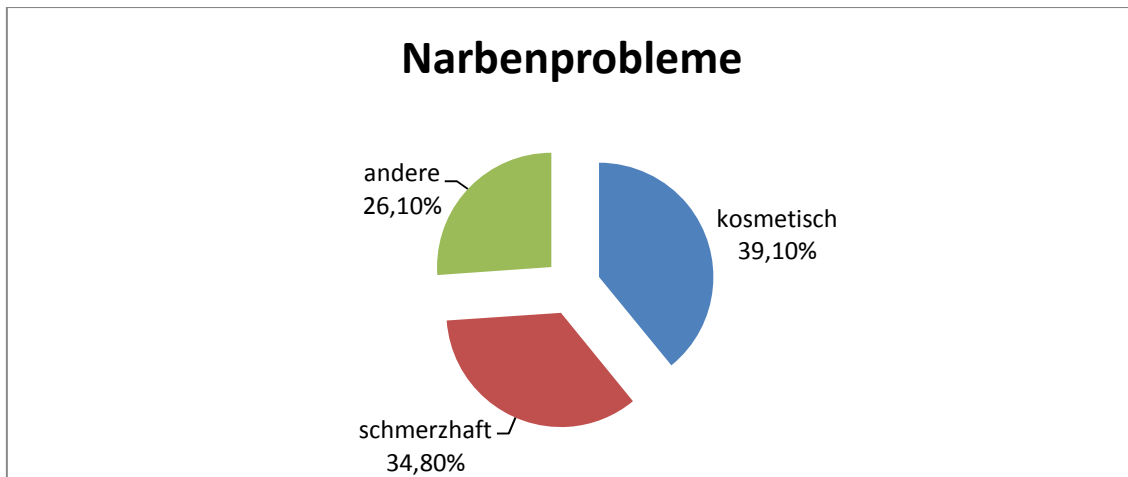
Tabelle 14: Organprobleme

### **C.1.5.2. Schmerzen**

15,4% (16) der befragten Patienten gaben an aktuell Schmerzen infolge der Nephrektomie bzw. Nierenteilresektion zu haben.

### **C.1.5.3. Wundheilungsstörungen und Narbe**

Eine Störung der postoperativen Wundheilung trat bei 5,8% der befragten Patienten auf. 20,4 % der Patienten entwickelten Narbenprobleme, die sich wie folgt darstellten.



**Abbildung 4: Art der aufgetretenen Narbenprobleme**

Eine Vorwölbung der Bauchwand in Form einer Relaxatio ist in 37,6% der Fälle aufgetreten.

### **C.1.5.4. Nachoperationen und Rezidive**

12 (11,5%) Patienten mussten sich einer Nachoperation unterziehen. Die Feststellung eines Rezidivs (lokoregionär und an anderer Stelle) wurde von jedem zehnten Befragten bestätigt.

### **C.1.4.5. Lebensqualität**

Zwei Drittel der Patienten bewerteten die postoperative Lebensqualität mit dem Punktwert 5-7 (ausgezeichnet-befriedigend). Aktuell schätzen noch 55,62% der Patienten ihre Lebensqualität mit demselben Punktwert ein.

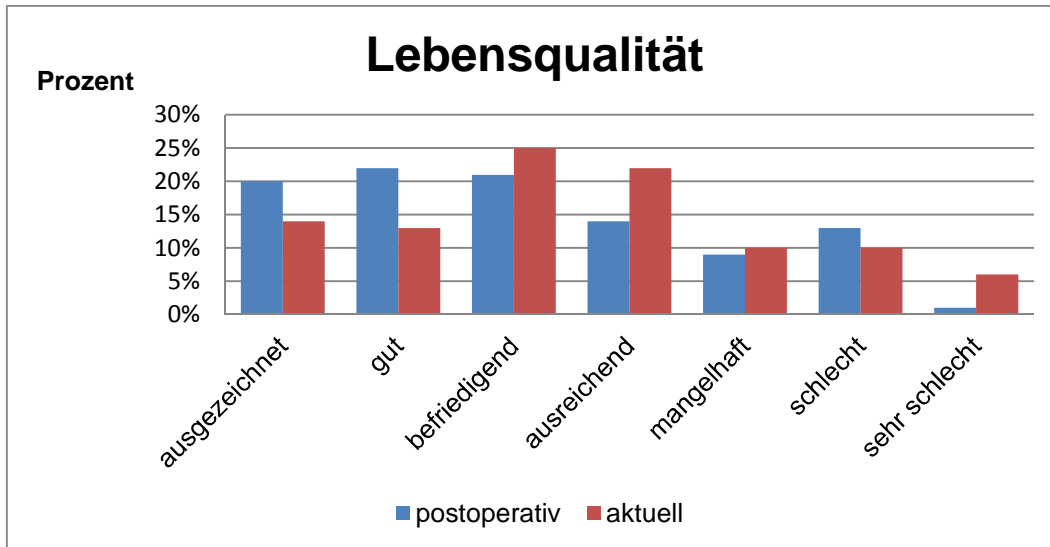


Abbildung 5: Bewertung der Lebensqualität im Vergleich

### C.1.6. Mortalität

Mithilfe der Todesstatistik des Krebsregisters konnten in der Gesamtpopulation bis zum 30.03.2012 eine Anzahl von 65 Todesfällen (25,5%) registriert werden. Davon starben 19,2% (n=49) infolge der Erkrankung an einem Nierenzellkarzinom.

Insgesamt konnte eine 10-Jahresüberlebensrate von 75% verzeichnet werden, womit das von uns untersuchte Kollektiv im Bereich der vom Tumorregister München veröffentlichten Zahlen liegt [64].

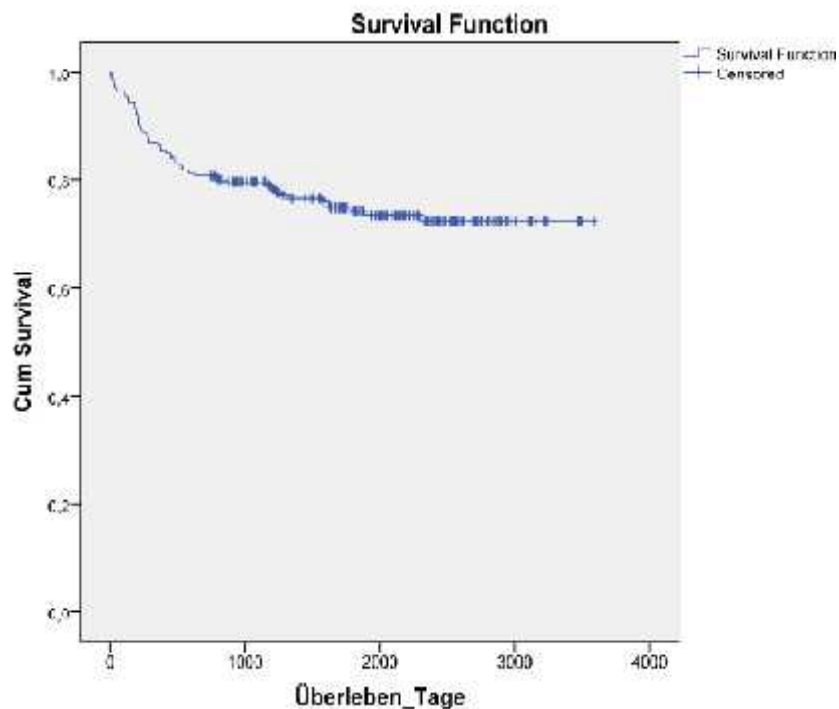


Abbildung 6: Überlebenskurve der Gesamtpopulation

## C.2. Vergleich Nierenteilresektion und Nephrektomie

Es erfolgte eine vergleichende Gegenüberstellung der Ergebnisse des nierenteilresezierten Kollektivs und der nephrektomierten Patientengruppe.

Zwischen den beiden Operationsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters, des BMI oder der präoperativ vorhandenen Komorbidität nach CCS nachgewiesen werden.

|                                | Operationsmethode  |                     |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|
|                                | Nephrektomie       | Nierenteilresektion |
| <u>Alter</u>                   |                    |                     |
| Mittelwert (Standarddeviation) | 64,9 ( $\pm$ 11,2) | 63,6 ( $\pm$ 15,4)  |
|                                | p = 0,92           |                     |
| <u>BMI ( kg/m<sup>2</sup>)</u> |                    |                     |
| Mittelwert (Standarddeviation) | 28,4 ( $\pm$ 5,4)  | 28,5 ( $\pm$ 5,3)   |
|                                | p = 0,69           |                     |
| <u>CCS</u>                     |                    |                     |
| Mittelwert (Standarddeviation) | 2,2 ( $\pm$ 2,6)   | 1,68 ( $\pm$ 1,9)   |
|                                | p = 0,65           |                     |

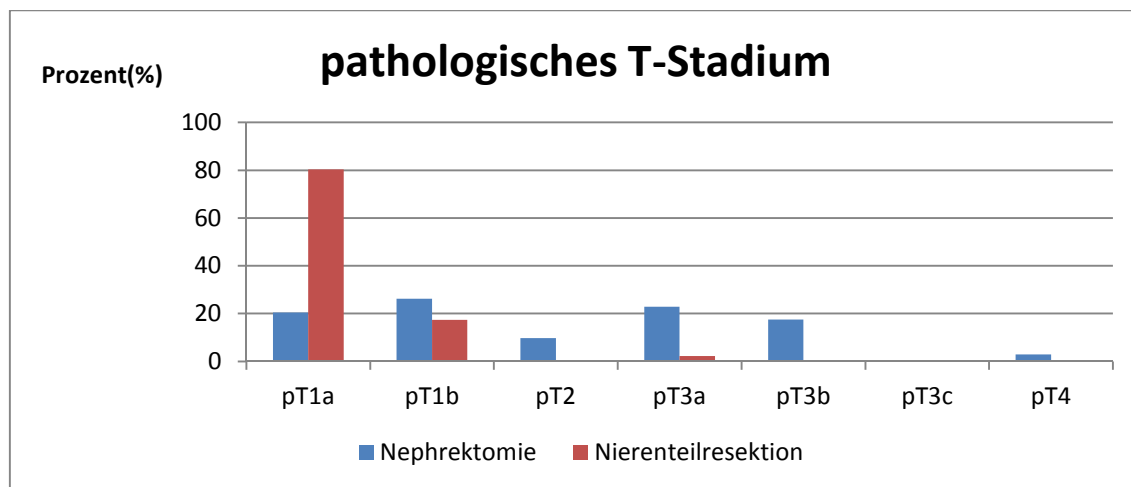
**Tabelle 15: Vergleich Alter/ BMI / CCS**

Bezüglich der Geschlechtsverteilung bestand bei der Gruppe der Nephrektomien sowie der Nierenteilresektionen kein wesentlicher Unterschied. Sie bestanden zu jeweils etwa zwei Dritteln aus männlichen Patienten und zu einem Drittel aus weiblichen Patienten. Der Vergleich der OP-Dauer sowie der Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts zeigte in beiden Gruppen ein dem gesamten Patientenkollektiv entsprechendes Ergebnis. Es konnte ein Unterschied hinsichtlich der Verweildauer des Dauerkatheters zugunsten der Nephrektomie ermittelt werden. Im Median betrug die Verweildauer des Dauerkatheters  $4 \pm 10$  Tage bei nephrektomierten Patienten und  $6 \pm 2$  Tage nach Nierenteilresektionen.

### C.2.1. Onkochirurgische Ergebnisse

Die Verteilung der Gruppen auf die histologischen Subtypen des Nierenzellkarzinoms entspricht der Verteilung der untersuchten Gesamtpopulation.

97,8% (45) der Tumoren aus der Gruppe der Nierenteilresektionen konnten den Tumorstadien pT1a und pT1b zugeordnet werden. In einem Fall (2,2%) wurde das Stadium pT3a diagnostiziert. Bei 46,6% (106) der nephrektomierten Patienten war der Tumor auf die Niere begrenzt (Stadium pT1a oder pT1b). In 9,7% (20) der Fälle bestand das Stadium pT2, in 40,8% (47) Stadium pT3 und 2,9% (6) Stadium pT4.



**Abbildung 7: Vergleich der pathologischen T-Stadien**

Eine Metastasierung in regionale Lymphknoten (pN1/ pN2) konnte bei 3,4% (7) der Patienten, die sich einer Nephrektomie unterzogen, und 2,1% (1) der Nierenteilresektionen festgestellt werden.

Jeder Zehnte (n=11) der nephrektomierten Patienten wies eine Fernmetastasierung auf (M1). In der Nierenteilresektions-Gruppe wurde in keinem der Fälle ein Stadium M1 diagnostiziert.

Sowohl in der Gruppe der Nephrektomien (62,3%) als auch in der Gruppe der Nierenteilresektionen (53,3%) wurde der Differenzierungsgrad G2 am häufigsten diagnostiziert. Das Grading G1 wurde häufiger in Tumoren teilresezierter Nieren festgestellt und die Mehrzahl der G3-Stadien wurde bei nephrektomierten Patienten bestimmt.

Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Absetzungsränder nachgewiesen werden. In beiden Gruppen konnten die Mehrzahl der Tumoren R0

reseziert werden. Das betrifft 97,2% der Nierenteilresektionen und 95,6% der Nephrektomien.

### C.2.2. Laborparameter

Präoperativ erfolgte die Bestimmung der Laborparameter: Quick, Thrombozyten, Kreatinin sowie Hämoglobin. Sowohl die vor dem Eingriff bestimmten Hämoglobin-Werte ( $p = 0,02$ ) als auch die Kreatinin-Werte ( $p = 0,01$ ) beider Patientengruppen zeigten statistisch relevante Unterschiede zugunsten der Nierenteilresektionen.

|   | Operationsmethode     |                     |
|---|-----------------------|---------------------|
|   | Nephrektomie          | Nierenteilresektion |
| <u>Hb (mmol/l)</u>                              |                       |                     |
| Mittelwert (Standarddeviation)                  | 8,24 ( $\pm 1,27$ )   | 8,73 ( $\pm 0,91$ ) |
|   | $p = 0,02$            |                     |
| <u>Kreatinin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</u> |                       |                     |
| Mittelwert (Standarddeviation)                  | 113,2 ( $\pm 119,9$ ) | 89 ( $\pm 59,8$ )   |
|   | $p = 0,01$            |                     |

Tabelle 16: Laborparameter präoperativ

Im Rahmen der eine Woche postoperativ durchgeführten Laboruntersuchung fielen bei der Gegenüberstellung der Vergleichsgruppen ebenfalls deutlich geringere Serumkreatininwerte bei nierenteilresezierten Patienten auf.

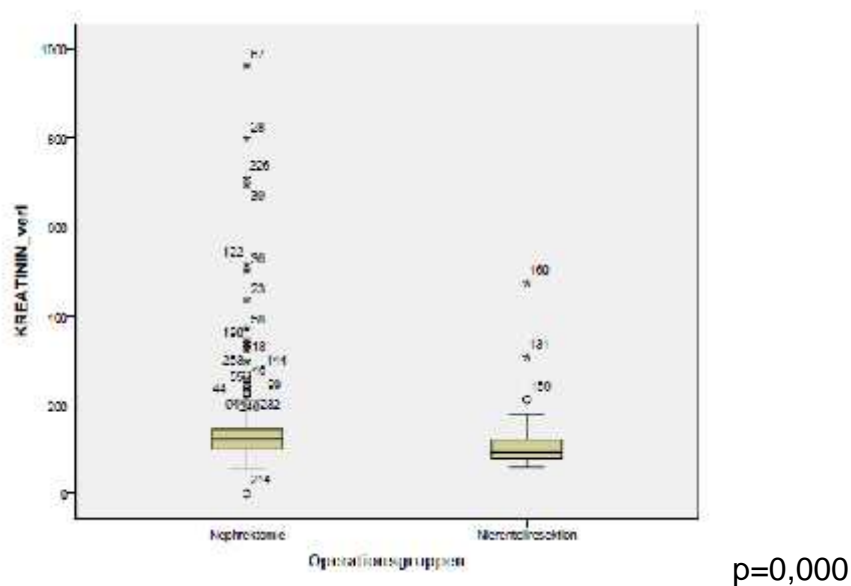
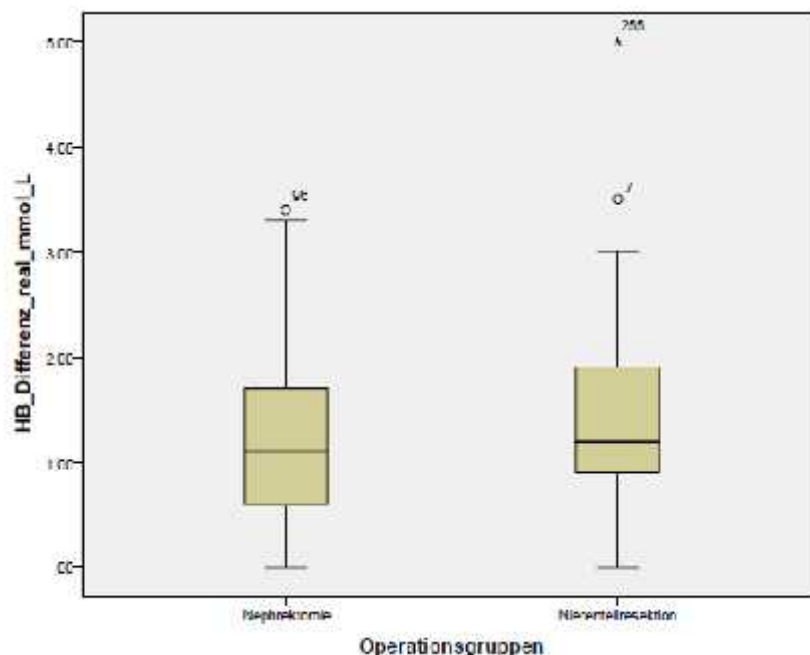


Abbildung 8: Vergleich der postoperativen Kreatininwerte

|   | Operationsmethode    |                     |
|---|----------------------|---------------------|
|   | Nephrektomie         | Nierenteilresektion |
| <u>Hb (mmol/l)</u>                      |                      |                     |
| Mittelwert (Standarddeviation)          | 7,14 ( $\pm$ 1,17)   | 7,09 ( $\pm$ 0,91)  |
|   | $p = 0,67$           |                     |
| <u>Kreatinin(<math>\mu</math>mol/l)</u> |                      |                     |
| Mittelwert (Standarddeviation)          | 150,7 ( $\pm$ 116,1) | 114 ( $\pm$ 70,1)   |
|   | $p = 0,00$           |                     |

Tabelle 17: Laborparameter 1 Woche postoperativ

Der intraoperative Blutverlust gemessen an der realen intraoperativen Hämoglobin-Differenz betrug bei den Nierenteilresektionen im Mittel 1,46 mmol/l und war damit sichtbar, aber nicht statistisch relevant, höher im Vergleich zur Nephrektomie ( $p = 0,082$ ).



$p=0,082$

Abbildung 9: Intraoperativer Blutverlust gemessen an realer Hb-Differenz

Bei gesonderter Betrachtung zeigte sich ein deutlicher Trend zur intraoperativen Transfusion von drei oder mehr Erythrozytenkonzentraten in der Gruppe der Nephrektomien, jedoch erreichten die Unterschiede sowohl hinsichtlich der insgesamt intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentrate ( $p = 0,08$ ) als auch des FFPs (Fresh-Frozen-Plasma) ( $p = 0,76$ ) nicht das Signifikanzniveau. Bezüglich der postoperativ bestimmten Hämoglobinwerte, die im nierenteilresezierten Kollektiv

mathematisch gesehen höher waren, ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,18$ ).

### **C.2.3. Intraoperative Komplikationen**

Intraoperative Pleuraverletzungen traten etwas häufiger bei Nierenteilresektionen auf (8,5% versus 7,7%). Es zeigte sich jedoch, wie auch hinsichtlich der aufgetretenen Darmverletzungen (0,0% bei Nierenteilresektionen versus 0,5% bei Nephrektomien), kein statistisch relevanter Unterschied.

### **C.2.4. Postoperative Komplikationen**

Die Operationsgruppen wurden auch im Hinblick auf postoperativ aufgetretene Thrombose, Lungenembolie, Nachblutungen, Abszesse, sekundäre Wundheilung, Lymphozele, Harnverhalt, Harnwegsinfektionen, Pneumonie, Darmlähmung oder prärenales Nierenversagen verglichen. Jedoch wurde in keinem der zuvor genannten Vergleichskriterien eine statistische Bedeutung erreicht.

Zwei Revisionsoperationen resultierten infolge der durchgeführten Teilresektionen der Niere. Die Nephrektomie musste in drei Fällen einmalig revidiert werden und ein Patient erhielt zwei Revisions-Operationen.

#### **C.2.4.1. Organprobleme**

In den mithilfe des Fragebogens erhobenen Daten zu postoperativ und aktuell vorhandenen Organproblemen infolge der Nierenoperation ergaben sich bedeutsame Unterschiede in der Rubrik der aktuellen abdominalen Organprobleme. Ein leichtes Überwiegen von respiratorischen Beschwerden nach Nierenteilresektionen sowie aktuellen neurologischen Beschwerden war ebenfalls zu verzeichnen.



| Häufigkeit n (in %)               | Nephrektomie     | Nierenteilresektion |
|-----------------------------------|------------------|---------------------|
| Postop. respiratorische Probleme  | 1 (1,3)          | 1 (4,3)             |
|                                   | p = 0,416        |                     |
| Aktuelle respiratorische Probleme | 2 (2,7)          | 3 (13,6)            |
|                                   | <b>p = 0,077</b> |                     |
| Postop. abdominelle Probleme      | 11 (14,3)        | 8 (33,3)            |
|                                   | p = 0,068        |                     |
| Aktuelle abdominelle Probleme     | 1 (1,3)          | 9 (37,5)            |
|                                   | <b>p = 0,000</b> |                     |
| Postop. neurologische Probleme    | 5 (6,6)          | 1 (4,5)             |
|                                   | p = 1,000        |                     |
| Aktuelle neurologische Probleme   | 2 (2,7)          | 2 (9,1)             |
|                                   | <b>p = 0,228</b> |                     |

Tabelle 18: Verteilung Organprobleme

**C.2.4.2. Schmerzen**

Die zu verzeichnenden Unterschiede bezüglich der postoperativen ( $p = 0,314$ ) sowie aktuell ( $p = 0,077$ ) angegebenen Schmerzen erreichten nicht das Signifikanzniveau, waren jedoch in der Tendenz höher in der Teilresektionsgruppe.

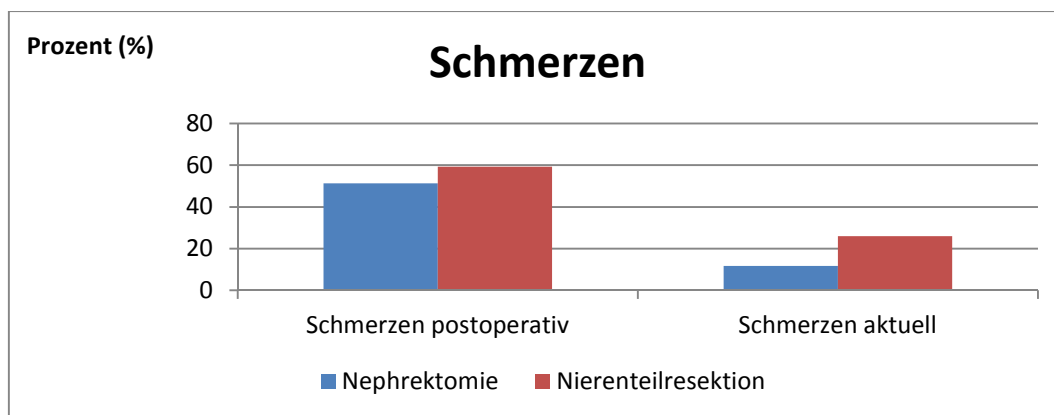


Abbildung 10: Vergleich Schmerzen

**C.2.4.3. Wundheilung und Narbe**

Das Auftreten von Wundheilungsstörungen wurde bei 5,3% (4) der nephrektomierten Patienten und 7,4% (2) der nierenteilresezierten Patienten beobachtet.

In Summe bestätigten 18,2% (14) der Studienteilnehmer das Vorhandensein von Narbenproblemen nach einer Nephrektomie. In der Gruppe der Nierenteilresektionen fühlten sich 26,9% (7) der Patienten durch die Operationsnarbe beeinträchtigt. Beide

Gruppen zeigten am häufigsten Fälle von kosmetischer Beeinträchtigung. Im Vergleich erreichte keine der aufgetretenen Narbenprobleme eine statistische Relevanz.

Die aufgetretenen Relaxationen entsprachen in beiden Gruppen, mit 38,7% (29) in der Gruppe der nephrektomierten Patienten und 34,6% (9) der Fälle nach Nierenteilresektion, in etwa der Häufigkeit wie in der untersuchten Gesamtpopulationen.

#### **C.2.4.4. Nachoperationen und Rezidive**

Die erforderlichen Nachoperationen in den untersuchten Operationsgruppen, die tendenziell häufiger nach einer Nephrektomie erfolgten, unterschieden sich nicht signifikant, ebenso die aufgetretenen Rezidive beider Gruppen.

| Häufigkeit (%)  | Nephrektomie | Nierenteilresektion |
|-----------------|--------------|---------------------|
| Nachoperationen | 11 (14,3%)   | 1 (3,7%)            |
|                 | $p = 0,178$  |                     |
| Rezidive        | 9 (12%)      | 2 (7,4%)            |
|                 | $p = 0,723$  |                     |

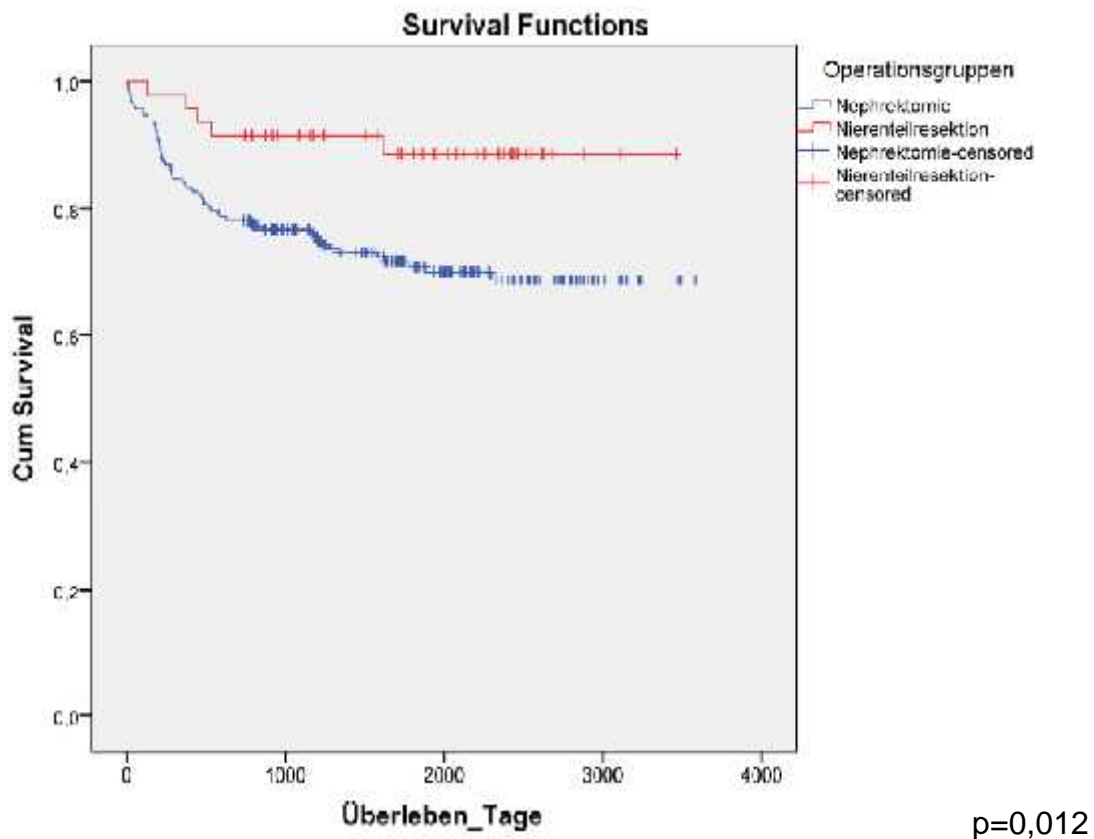
**Tabelle 19: Vergleich Nachoperationen und Rezidive**

#### **C.2.4.5. Lebensqualität**

Ein auffälliger Trend zugunsten der Nierenteilresektion ergab sich bei der im Fragebogen ermittelten aktuellen Lebensqualität ( $p = 0,065$ ). Die Wahrnehmung der postoperativen Lebensqualität beider Patientengruppen unterschieden sich jedoch nicht relevant ( $p = 0,734$ ).

#### **C.2.5. Mortalität**

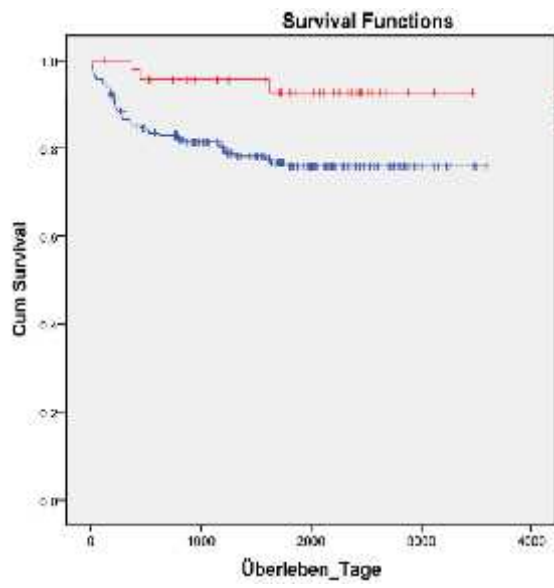
Es ergab sich ein wesentlicher Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Operationsgruppen, der sich als signifikant herausstellte ( $p = 0,012$ ). Während in der Gruppe der Nierenteilresektionen nach zehn Jahren noch etwa 90% der Patienten am Leben waren, überlebten lediglich 70% der in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer aus der Gruppe der Nephrektomien diesen Zeitraum.



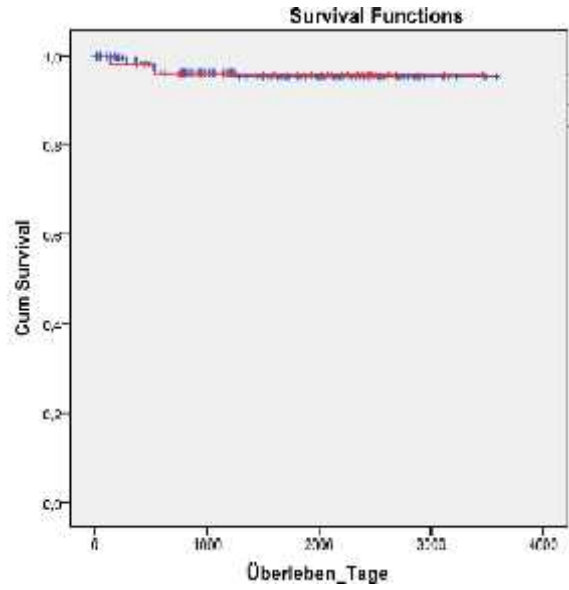
**Abbildung 11: Gesamtüberleben**

Der Vergleich der Gruppen hinsichtlich des krebsspezifischen Überlebens ergab ebenfalls einen signifikanten Unterschied zugunsten der Nierenteilresektionen ( $p = 0,014$ ). 22,1% (46) der Patienten verstarben nach vorangegangener Nephrektomie an den Folgen eines Nierenzellkarzinoms. In der Gruppe der Nierenteilresektionen überlebten 6,4% (3) der Patienten ihre Krebserkrankung nicht. Das Überleben der nephrektomierten Patienten, die an einer anderen Todesursache als dem Nierenzellkarzinom verstorben sind, unterscheidet sich über den angegebenen Untersuchungszeitraum hingegen nicht vom Überleben der Patienten, die sich einer Nierenteilresektion unterzogen ( $p = 0,967$ ).

C Ergebnisse



$p=0,014$



$p=0,967$

Abbildung 12: Überleben - Tod am Nierenzellkarzinom (links); Überleben - andere Todesursache (rechts)

## D Diskussion

Durch den exponentiellen Anstieg insbesondere Schnittbild gebender Verfahren, wie der Computertomographie und Kernspintomographie, sowie durch die erhebliche Verbreitung der Sonographie in den vergangenen beiden Jahrzehnten, wird ein erheblicher Teil der Nierenzellkarzinome in einem Frühstadium diagnostiziert. Aufgrund der geringeren Größe dieser Tumore steht häufig die Entscheidung für oder gegen ein organerhaltendes chirurgisches Vorgehen an.

Diese Arbeit wurde zur vergleichenden Untersuchung der operativen Methoden der Nephrektomie und der Nierenteilresektion initiiert. Besonderes Augenmerk wurde auf den Einfluss der Operationsmethode auf onkologische Ergebnisse, Früh- und Spätkomplikationen, postoperative Lebensqualität, Wundheilung und Narbenverhältnisse gelegt.

Das untersuchte Patientenkollektiv stimmt hinsichtlich der Geschlechtsverteilung mit den 2013 vom Robert-Koch-Institut (RKI) aktualisierten Daten überein [1]. Das mittlere Alter unserer Patienten entspricht, obwohl es sich auf beide Geschlechter bezieht, mit 67 Jahren dem vom RKI angegebenen Erkrankungsalter für männliche Patienten.

Der verzeichnete BMI mit dem mittleren Wert von  $28,4\text{kg/m}^2$  ist laut WHO der oberen Grenze der Präadipositas ( $25\text{-}29,9\text{ kg/m}^2$ ) einzuordnen und unterstützt damit den angenommenen Zusammenhang zwischen Übergewicht und dem Risiko an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken [11].

Den Patienten der Studie konnte im Median ein Charlson-Comorbidity-Score von 2 zugeordnet werden und die Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die präoperativ vorhandenen Komorbiditäten. Aufgrund dessen kann davon ausgegangen werden, dass sich die Patienten nicht hinsichtlich ihres präoperativ vorhandenen Gesundheitszustandes unterschieden und dieser damit keinen Einfluss auf die Wahl der Operationsmethode hatte.

Obwohl die radikale Nephrektomie während des gesamten untersuchten Zeitraums viermal häufiger durchgeführt wurde als die Nierenteilresektion und aufgrund dessen von einer unterschiedlichen operativen Expertise ausgegangen werden kann, unterschied sich die Dauer beider Operationsverfahren, die im Mittel 140 Minuten in

Anspruch nahm, nicht signifikant voneinander. Bei der Betrachtung der Operationsdauer ist weiterhin zu beachten, dass die Universitätsklinik Magdeburg ein Lehrkrankenhaus ist. Die Ausbildung und Unterweisung der Assistenzärzte erfolgt auch während der Operation, sodass dies ebenfalls Einfluss auf die Operationsdauer nehmen kann.

Die postoperative Krankenhausverweildauer betrug in unserer Studie 10,9 ( $\pm$  3,6) Tage. Obwohl beide Operationsmethoden sich hinsichtlich des operativen Vorgehens unterscheiden, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen partieller oder radikaler Nephrektomie. Dieses Ergebnis konnten auch McKiernan et al. (2002) sowie Shekarriz et al. (2002) nachweisen, wobei die Verweildauer dort mit 5,6 und 6,1 Tagen beziehungsweise mit 6,36 Tagen und 6,38 Tagen bei Nierenteilresektionen und Nephrektomie wesentlich kürzer waren [65, 66]. Diese Differenz könnten einerseits durch die traditionell kürzeren Krankenhausaufenthalte in Großbritannien und den USA und andererseits durch die voneinander abweichenden Einschlusskriterien erklärt werden. Während McKiernan et al. lediglich Patienten mit Tumoren < 4 cm und ohne Metastasierung oder vorangegangene Nierenoperationen in seine Studie einschlossen, untersuchten Shekarriz et al. Patienten mit Tumoren < 7 cm, einem T-Stadium 3a oder weniger sowie Patienten ohne Metastasierung, vorangegangene abdominelle Operationen oder Radiatio. In unserer Studie konnten hingegen alle Patienten, die im untersuchten Zeitraum am Universitätsklinikum Magdeburg einer radikalen oder partiellen Nierenresektion unterzogen wurden, eingeschlossen werden. Da, im Gegensatz zu den beiden Vergleichsstudien, 67,8% unserer untersuchten Fälle ein Tumorstadium pT1b und 16,9% ein Stadium pT3b aufwiesen und wir weder metastasierte noch voroperierte Patienten aus unserer Studie ausschlossen, kann davon ausgegangen werden, dass die Vergleichbarkeit unserer Studie mit den zuvor genannten ebenfalls retrospektiven Studien hinsichtlich der postoperativen Krankenhausverweildauer stark eingeschränkt ist.

Die von klinischen Leitlinien als therapeutischer Goldstandard für Tumoren <7 cm empfohlene Nierenteilresektion [8] konnte in zahlreichen Studien vergleichbare onkologische Ergebnisse zur radikalen Nephrektomie aufweisen [67, 68].

Die Verteilung innerhalb der Tumorstadien (pT1-4) unterscheidet sich in unserer Studie innerhalb der beiden untersuchten Gruppen stark voneinander. Lediglich 2,2%

der untersuchten Patienten, die eine Nierenteilresektion erhielten, wurde ein Stadium  $>pT1$  zugeordnet, während 53,4% der nephrektomierten Patienten den Stadien  $pT2$ ,  $pT3$  oder  $pT4$  entsprachen. Dies und der Trend zu höheren Differenzierungsgraden (G2 und G3) bei radikal resezierten Tumoren kann in direktem Zusammenhang mit der signifikant geringeren 10-Jahres-Überlebensrate sowie der geringeren krebsspezifischen Überlebensrate in der Gruppe der radikalen Tumornephrektomien gegenüber der Vergleichsgruppe betrachtet werden. Das Überleben der an einer anderen Todesursache verstorbenen Patienten unterscheidet sich nicht. Somit ist davon auszugehen, dass sich die untersuchten Gruppen in Bezug auf ihre Nebenerkrankungen ähneln, wie auch schon im Hinblick auf den Charlson-Comorbidity-Score nachgewiesen werden konnte.

Zahlreiche klinische Studien konnten bereits in der Vergangenheit diesen von uns nachgewiesenen Überlebensvorteil nach partieller gegenüber der kompletten Nierenresektion belegen [69–72]. Roos et al. konnten im Jahr 2014 10-Jahres-Überlebensraten von 74,6% und 64,7% für Patienten, die sich einer elektiven Nierenteilresektion oder einer Nephrektomie unterzogen hatten, nachweisen [73]. Ähnliche Ergebnisse zeigte der Vergleich beider Operationsmethoden bei der Therapie benigner Raumforderungen der Niere [74, 75].

Das infolge des erhöhten Nierenparenchymverlustes gesteigerte Risiko nach einer radikalen Nierenresektion eine chronischen Niereninsuffizienz zu erleiden und die damit verbundenen metabolischen und kardiovaskulären Risiken beeinträchtigen zusätzlich das Langzeitüberleben dieser Patienten [28, 29, 69]. Ein Verlust von Nierengewebe ist mit einer Reduktion von funktionstüchtigen Nephrone, die bei der radikalen Nephrektomie circa 50% beträgt, verbunden. Bei postoperativ gleichbleibender Aufnahme von Nahrungsmitteln und Wasser muss das verbleibende Nierengewebe diesen Verlust innerhalb kürzester Zeit kompensieren, um eine Homöostase von Salz- und Wasserhaushalt aufrechterhalten zu können. Die daraus resultierende chronische Hyperfiltration der Nephrone führt zu Schädigung von gesundem Nierengewebe oder zu einer Funktionsverschlechterung bereits vorgeschädigter Nieren [76]. Daher ist der Erhalt der größtmöglichen Menge von gesundem Nierenparenchym ein bedeutender Faktor bei der chirurgischen Behandlung von Nierenzellkarzinomen. Dies gilt sowohl für Patienten mit bereits vorbestehenden Nierenerkrankungen, bilateralen Tumoren und funktioneller oder

anatomischer Einzelniere als auch für ansonsten gesunde Patienten, um sie vor der Dialysepflicht und deren systemischer Folgen und Komplikationen zu bewahren.

Im Vergleich zur Normalbevölkerung konnte bei Nierenspendern im Langzeitverlauf kein Unterschied in Bezug auf das Überleben oder die Entwicklung eines Nierenversagens nachgewiesen werden [77]. Dabei handelt es sich jedoch, im Gegensatz zu den von uns untersuchten Karzinompatienten, um jüngere Patienten mit wenigen oder keinen Nebenerkrankungen und somit einem geringen Risikoprofil zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz. Lesage et al. (2007) konnten eine um 26% gesteigerte Inzidenz für die Ausbildung einer chronischen Niereninsuffizienz nach Nephrektomie gegenüber der Nierenteilresektion nachweisen [30]. Weight et al. (2010) beschrieben einen signifikanten Funktionsverlust der Nieren nach Nephrektomie und Scosyrev et al. (2014) konnten eine erhöhte Inzidenz von moderaten Nierenfunktionsstörungen ( $GFR < 60 \text{ ml/min}$ ) nach radikalen Nierenresektionen im Vergleich zur partiellen Nierenoperation aufweisen. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Zeitraumes von 36 Monaten nach Operation keine moderate ( $GFR < 60 \text{ ml/min}$ ) oder schwere ( $GFR < 45 \text{ ml/min}$ ) Niereninsuffizienz zu entwickeln beträgt laut Huang et al. 80% und 95% nach organerhaltendem Vorgehen und 35% und 64% nach radikaler Nierenresektion [78]. Die Auswertung unserer Studie zeigte einen signifikant höheren postoperativen Kreatininwert von  $150,7 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 116,1$ ) nach Nephrektomie im Vergleich zu  $114 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 70,1$ ) bei nierenteilresezierten Patienten. Dash et al. konnten aufzeigen, dass bei Tumoren von 4-7 cm Größe der Serumkreatininwert drei Monate nach Nierenteilresektion signifikant geringer ansteigt als nach radikaler Operation, zum gleichen Ergebnis kamen sie auch nach 6-12 Monaten [19]. Jedoch konnten weder Scosyrev et al. noch Lane et al. einen Zusammenhang zwischen der verbesserten Nierenfunktion nach der Nierenteilresektion und einem Benefit des Gesamtüberlebens aufzeigen. Weiterhin gehen Lane et al. (2013) davon aus, dass nur bei Patienten mit präoperativ existierender chronischer Niereninsuffizienz die postoperative glomeruläre Filtrationsrate als Vorhersagewert für das weitere Überleben genutzt werden kann [79]. Hierbei ist zu unterstreichen, dass die nephrektomierten Patienten unserer Studie, wahrscheinlich aufgrund des Einflusses der Tumorgroße auf die Nierenfunktion, mit Werten von im Mittel  $113,2 (\pm 119,9) \mu\text{mol/l}$  bereits präoperativ, im Vergleich zu den nierenteilresezierten Patienten mit Werten von  $89 (\pm 59,8) \mu\text{mol/l}$ , wesentlich höhere Kreatininwerte aufwiesen.



Im aktuellen Report des United States Renal Data System (2015) wird eine doppelt so große Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Vergleich zur Patientengruppe ohne Nierenerkrankungen beschrieben (69,6% versus 34,7%) [80]. Dazu zählen, neben der koronaren Herzkrankheit, dem akuten Myokardinfarkt, der Herzinsuffizienz und dem Apoplex, auch das Vorhofflimmern, die ventrikuläre Arrhythmie und der plötzliche Herzstillstand. Je fortgeschrittener eine chronische Niereninsuffizienz ist, desto größer ist ihr Einfluss auf die Prognose einer bereits vorhandenen kardiovaskulären Erkrankung [80]. Laut Gargiulo et al. ist es für chronisch niereninsuffiziente Patienten wahrscheinlicher an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben als zum Endstadium Ihrer Nierenerkrankung voranzuschreiten [81].

Zur besseren Beurteilung und zum Vergleich hätte in unserer Studie die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Marker der Nierenfunktion herangezogen werden können. Dieser würde, im Gegensatz zum Kreatininwert, der erst ab einer Abnahme der GFR um >50% ansteigt und in starker Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Muskelmasse der Patienten steht, bereits eine geringe Funktionseinschränkung der Niere in ihrem Wert widerspiegeln. Auch wäre eine Langzeitbeobachtung der Retentionswerte zur Beurteilung der weiteren Entwicklung der Nierenfunktion von Vorteil sowie eine nähere Betrachtung der postoperativen Inzidenz an kardiovaskulären Erkrankungen. Ein Zusammenhang zwischen dem Alter, dem BMI (Body-Mass-Index) und der Komorbidität (CCS) der Patienten zur Differenz zwischen den Überlebensraten der untersuchten Operationsgruppen kann in dieser Studie nicht hergestellt werden.

Seitdem die radikale Nephrektomie 1969 durch Robson et. al. erstmals beschrieben wurde, galt sie jahrelang als kurative Standardtherapie sowohl für lokal fortgeschrittene als auch lokal begrenzte Nierenzellkarzinome.

Obwohl bereits mehrere Studien belegen konnten, dass mithilfe der NSS (nephron-sparing-surgery) äquivalente Ergebnisse bei der Therapie von lokal begrenzten Nierentumoren <4cm im Vergleich zur radikalen Operation erreicht werden konnten, wurde in den Guidelines der EAU (European Association of Urology) von 2001 noch suggeriert, dass „nur die radikale Operation eine angemessene Möglichkeit bietet die Erkrankung zu heilen“ [82, 83].

In den 2007 veröffentlichten europäischen Leitlinien wurde die nierenerhaltende Therapie erstmals als Standardtherapie im Stadium T1a (<4 cm) empfohlen. Die Anwendung für Tumoren mit einer Größe von bis zu 7cm wurde als „durchführbar, aber nicht empfohlen“ bewertet [84]. Studienergebnisse von Peycelon et al. und anderen zeigten gleiche onkologische Ergebnisse nach Nierenteilresektion auch für Tumoren >4cm [85].

In der aktuellen Fassung der Leitlinie von 2010 wird die nierenerhaltende Therapie als Goldstandard für das gesamte T-Stadium 1 (<7cm) und als optionale Anwendung für ausgewählte Patienten im T-Stadium 2 empfohlen [8].

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass fast alle (97,8%) der partiell nephrektomierten Patienten einer Tumorgöße von <7cm aufweisen. 80,4% (37) konnten dem Stadium pT1a und acht Patienten (17,4%) dem Stadium pT1b zugeordnet werden. Nur ein Patient mit einem weiter fortgeschrittenen Tumor erhielt eine Nierenteilresektion. Insgesamt 46,6% der Teilnehmer, die einer Nephrektomie unterzogen wurden, wiesen ein Tumorstadium pT1 auf, davon 20,4% pT1a und 26,2% pT1b.

Da sich unser Patientengut aus den Jahren 2003-2010 zusammensetzte, kann davon ausgegangen werden, dass sich die Entscheidung für eine Operationsmethode weitestgehend an den 2001 bzw. 2007 geltenden Standards orientierte. In Hinblick auf die heute anerkannten Empfehlungen hätten somit 46,6% der radikal resezierten Patienten nierenteilreseziert werden können.

Eine Untersuchung, inwieweit sich die Empfehlung der europäischen Leitlinie vor beziehungsweise nach dem Jahr 2007 auf die Wahl des operativen Verfahrens innerhalb des von uns untersuchten Klinikums ausgewirkt hat und eine Betrachtung der weiteren Entwicklung nach dem Jahr 2010 wäre hierbei interessant.

Im Hinblick auf die präoperativ bestimmten Hämoglobinwerte ließ sich ein statistisch geringerer Wert bei Patienten nachweisen, die sich einer Nephrektomie unterziehen sollten. Diese Differenz lässt einen Zusammenhang zwischen Tumorgöße und verbleibender Erythropoetin-Ausschüttung durch die gesunde Niere vermuten.

Der postoperative Hämoglobin-Wert, der vor allem vom präoperativen Ausgangswert, vom intraoperativen Blutverlust sowie der Erythropoetin-Ausschüttung und somit von

der Nierenleistung beeinflusst wird, zeigte nach beiden Operationsmethoden ein ähnliches Ergebnis.

Mathematisch gesehen erfolgte, gemessen an der realen intraoperativen Hämoglobin-Differenz, ein tendenziell höherer intraoperativer Blutverlust während der Nierenteilresektion. Das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Shvarts et al., die einen signifikant höheren Blutverlust sowie einen höheren Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten bei der partiellen Nephrektomie nachweisen konnten [86].

Der Trend zur Transfusion von 3 oder mehr Erythrozytenkonzentraten ( $p=0,08$ ) bei radikal nephrektomierten Patienten, den unsere Studienergebnisse zeigten, kann im Zusammenhang mit der insgesamt höheren Anzahl an fortgeschrittenen Tumoren gegenüber der Vergleichsgruppe begründet werden. Aufgrund der größeren Tumorausdehnung und der höheren Wahrscheinlichkeit einer vorhandenen Gefäßinvasion in den fortgeschrittenen Tumorstadien, ist in dieser Operationsgruppe eine Häufung von Fällen mit stärkerem intraoperativem Blutverlust nachvollziehbar.

Der Vergleich der beiden Operationsgruppen hinsichtlich ihrer intraoperativ und postoperativ aufgetretenen Komplikationen konnte in unserer Studie keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen der partiellen und der radikalen Nephrektomie nachweisen. Zu diesem Ergebnis kamen auch Stephenson et al., die schlussfolgerten, dass partielle Nierenresektionen, verglichen mit Radikalnephrektomien, nicht mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert sind [87]. In einer 2007 durchgeführten Studie konnte hingegen ein Trend zur höheren perioperativen Komplikationsrate in der Gruppe der nierenteilresezierten Patienten aufgezeigt werden [30]. Van Poppel et al. berichtete im gleichen Jahr ebenfalls von einer leicht erhöhten Komplikationsrate bei elektiv durchgeführten Nierenteilresektionen gegenüber elektiven Nephrektomien [88].

Die fehlende Standardisierung und die damit verbundene hohe Variabilität der Ergebnisse ähnlicher Studien, die in der Literatur zahlreich vorhanden sind, erschwert dabei den direkten Vergleich der Komplikationsraten beider Operationstechniken [89].

Zu den im Zusammenhang mit der Nierenteilresektion in der Literatur am häufigsten genannten perioperativen Komplikationen gehören das akute Nierenversagen, das Auftreten von Harnfisteln sowie Blutungen.

Stang und Büchel beschrieben in ihrem zwischen 2005 und 2006 untersuchten Patientengut ein geringeres relatives Risiko gastrointestinaler Komplikationen in der Gruppe der Nierenteilresektionen [90]. In unserer Studie traten keine Darmverletzungen während der durchgeführten Nierenteilresektionen auf, eine intraoperative Darmverletzung wurde in der Gruppe der Nephrektomien verzeichnet. Das Auftreten gastrointestinaler Komplikationen bei nephrektomierten Patienten könnte mit der höheren Anzahl von fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen in dieser Gruppe und dem damit verbundenen ausgedehnteren Operationsfeld aufgrund der größeren Tumorausdehnung, einer möglichen Gefäßinvasion sowie der Infiltration in perirenales Gewebe begründet werden. In einer prospektiven EORTC Phase 3 Studie, die nur Karzinome im Frühstadium (<5 cm) einschloss, unterschieden sich die beiden untersuchten Operationsgruppen, wie auch in unserer Studie, hinsichtlich aufgetretener Pleuraverletzungen nicht signifikant voneinander (11,5% bei NSS versus 9,3% bei Nephrektomien) [88]. Hadjipavlou et al. untersuchten 2015 die Operationstechniken der partiellen und radikalen Nephrektomie unter ähnlichen Aspekten wie wir, jedoch wurden lediglich Patienten mit dem Tumorstadium T1 in die Studie eingeschlossen. Dabei fielen eine höhere postoperative Komplikationsrate (17,6% versus 11,3%) sowie ein häufigeres Auftreten schwerer Komplikationen in der Gruppe der nierenteilresezierten Karzinompatienten im Vergleich zur radikalen Operation auf [91].

Nach Auswertung der von uns erhobenen Fragebögen fielen signifikant mehr abdominelle Probleme in der aktuellen Lebenssituation der nierenteilresezierten Patienten auf sowie eine Tendenz zur Häufung von respiratorischen Problemen in dieser Gruppe. Unter Betrachtung der sich nicht signifikant voneinander unterscheidenden Komplikationsraten und dem vergleichbaren Gesundheitszustand nach CCS in beiden Patientengruppen, können diese Ergebnisse jedoch nicht hinreichend erklärt werden.

Limitiert wird unsere Studie hierbei durch das kleine untersuchte Kollektiv von nur 255 Patienten, davon beantworteten 104 Patienten unseren Fragebogen. Lediglich

ein Viertel der Patienten wurden nierenteilreseziert, so dass hier ein falscher Einfluss auf die Gesamtergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Ein weiterer interessanter Aspekt in Anbetracht der aufgeführten Ergebnisse wäre die Unterscheidung zwischen laparoskopischer und offener Operationstechnik, gerade in einer Ära, in der die Anzahl und die Bedeutung von laparoskopisch durchgeführten Eingriffen kontinuierlich steigen.

Ein weiterer mithilfe des Fragebogens erfasster Aspekt betrifft die Lebensqualität der Patienten nach partieller oder radikaler Nephrektomie. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in der Literatur als Health-Related Quality of Life (HRQoL) bezeichnet wird, umfasst als vieldimensionaler Begriff sowohl physische als auch psychische und soziale Aspekte und ist vor allem vom subjektiven Empfinden des Patienten abhängig [92]. Für die Bemessung der HRQoL unter Berücksichtigung ihrer oben genannten Teilaspekte existieren unterschiedliche Verfahren, darunter der Short-Form-36-Fragebogen oder der Quality of Life Questionnaire Core 30 [93, 94]. Gerade aufgrund der immer früher diagnostizierten Nierenzellkarzinome und der damit verbundenen steigenden Langzeitüberlebensrate gewinnt die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Nierenzellkarzinompatienten an Bedeutung.

Wie auch in unserer Studie, in der ein Trend zur höheren aktuellen Lebensqualität in der Gruppe der organerhaltend operierten Patienten zu verzeichnen war, schlussfolgerten Lesage et al., dass nach Nierenteilresektionen eine höhere Lebensqualität als nach radikaler Nephrektomie erreicht wird [30]. Eine Korrelation zwischen Tumorgröße und Lebensqualität mit einer signifikant höheren Lebensqualität bei elektiv operierten Patienten mit einer Tumorgröße <4 cm konnte von Poulakis et al. nachgewiesen werden [95].

Bei der Untersuchung der Ergebnisse hinsichtlich des postoperativ angegebenen Schmerzniveaus müssen Verzerrungen aufgrund des unterschiedlichen zeitlichen Abstandes von der Operation zur Beantwortung des Fragebogens einkalkuliert werden. Dies könnte durch eine prospektive Erhebung der Daten ab dem Operationsdatum vermieden werden. Zusätzlich zum ablassenden Schmerzgedächtnis sind unsere Ergebnisse auch aufgrund der unterschiedlichen Compliance bei der Beantwortung der Fragebögen kritisch zu bewerten.

Während Poulakis et al. eine Überlegenheit der elektiv durchgeführten Nierenteilresektion in Hinblick auf die Schmerzen gegenüber der radikalen Nierenresektion nachweisen konnte, zeigten unsere Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied sowohl bezüglich postoperativ als auch aktuell aufgetretener Schmerzen [95]. Der Trend zum höher angegebenen Schmerzniveau nach partiellen Nephrektomien könnte in kausalem Zusammenhang zur technisch herausfordernderen Operation stehen, die eine Manipulation und Reparatur des Gefäßsystems, des Nierenparenchyms und des Harnsammelsystems erforderlich macht. Unsere Ergebnisse beziehen sich auf alle durchgeführten Nierenteilresektionen und Nephrektomien, sowohl offen durchgeführte als auch laparoskopische Eingriffe. Bei differenzierter Betrachtung wäre eine Überlegenheit zugunsten der laparoskopischen Eingriffe zu erwarten.

## **E Zusammenfassung**

Aufgrund der Verbreitung von Sonographie und Schnittbildgebung (CT und MRT) werden immer mehr Nierentumore in einem frühen Stadium diagnostiziert, sogenannte small renal masses. Hierdurch gewinnt auch die organerhaltende Chirurgie gegenüber der Radikaloperation immer mehr an Bedeutung. Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war die vergleichende Betrachtung beider operativer Methoden in Hinblick auf die Therapieentscheidung für oder gegen ein organerhaltendes chirurgisches Vorgehen.

Die Daten von insgesamt 255 Patienten, die sich in den Jahren 2003-2010 im Universitätsklinikum Magdeburg aufgrund eines Nierenzellkarzinoms einer Nierenteilresektion oder einer radikalen Nephrektomie unterzogen, wurden durch diese Studie erfasst und hinsichtlich des prä-, intra- und postoperativen Verlaufs, der onkochirurgischen Ergebnisse, der Früh- und Spätkomplikationen und der Mortalität analysiert. Mithilfe einer Fragebogenaktion wurden der spät-postoperative Verlauf, die Lebensqualität sowie das Schmerzniveau der operierten Patienten untersucht. Die Ergebnisse beider Operationsmethoden wurden verglichen und diskutiert.

Die beiden untersuchten Operationsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung, des BMI oder der präoperativen Komorbiditäten. Es bestand kein statistisch relevanter Unterschied bezüglich der Operationsdauer, die im Mittel 140 Minuten in Anspruch nahm, und der postoperativen Krankenhausverweildauer von 10,9 ( $\pm 3,6$ ) Tagen. Im Hinblick auf die untersuchten präoperativen Laborparameter zeigten sich signifikant höhere Hämoglobin- (8,24 ( $\pm 1,27$ ) versus 8,73 ( $\pm 0,91$ )) und signifikant niedrigere Kreatinin-Werte (113,2 ( $\pm 119,9$ ) versus 89 ( $\pm 59,8$ )) in der Gruppe der Nierenteilresektionen. Eine Woche postoperativ fielen ebenfalls signifikant geringere Kreatininwerte in der nierenteilresezierten Gruppe auf (150,7 ( $\pm 116,1$ ) versus 114 ( $\pm 70,1$ )). In den Rubriken der intra- und postoperativ verzeichneten Komplikationen, des intraoperativen Blutverlusts, des postoperativen Schmerzniveaus sowie im Hinblick auf Narben- und Wundheilungsprobleme, erforderliche Nachoperationen und Rezidive konnten keine Unterschiede zwischen den Operationsmethoden nachgewiesen werden, die das Signifikanzniveau erreichten. Abdominelle Organprobleme in der aktuellen Lebenssituation traten signifikant häufiger nach Nierenteilresektionen auf. Ein Trend zur aktuell höheren Lebensqualität ( $p = 0,065$ )

bei nierenteilresezierten Patienten sowie ein deutlich signifikanter Unterschied ( $p = 0,012$ ) in Bezug auf das Gesamtüberleben, zugunsten derselben Operationsmethode, konnte in dieser Studie nachgewiesen werden.

In Zusammenschau der Ergebnisse unserer Untersuchungen konnte einen Vorteil der Nierenteilresektion gegenüber der Nephrektomie nachgewiesen werden. Die Wahl des geeigneten operativen Verfahrens sollte nach umfassender Abwägung individueller Patienten Kriterien, des Tumorstadiums, der vorhandenen Komorbidität sowie der operativen Erfahrung des Teams erfolgen.



## F Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut Krebs in Deutschland 2011/2012. Häufigkeiten und Trends, Berlin 2015
2. Fischer C, Oberneder R. F3 Nierenzellkarzinom. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinie 2008. [http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll\\_f\\_03.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_f_03.pdf)
3. Fornara P, Hoda M (2011) Das Nierenzellkarzinom. Der Urologe 50(suppl.1): 219–222
4. Heidenreich A (2011) Operative Therapie des Nierenzellkarzinoms. Der Urologe 50(suppl.1): 208–215
5. Hollingsworth J, Miller D, Daignault S et al. (2006) Rising Incidence of Small Renal Masses: A Need to Reassess Treatment Effect. Journal of the National Cancer Institute 98(18): 1331–1334
6. Ries LA, Melbert D, Krapcho, M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/)
7. Hautmann R (2010) Urologie, 4., überarbeitete und aktualisierte Aufl. Springer-Lehrbuch. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
8. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury D et al. (2010) EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. European urology 58(3): 398–406
9. Levi F, Ferlay J, Galeone C et al. (2008) The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. British Journal of Urology 101(8): 949–958
10. Hunt J, Van Der Hel, O.L., McMillan G et al. (114) Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. International Journal of Cancer 2005(1): 101–108
11. Renehan A, Tyson M, Egger M et al. (2008) Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. The Lancet 371(9612): 569–578
12. Weikert S, Boeing H, Pischon T et al. (2008) Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. American journal of epidemiology 167(4): 438–446
13. Jocham D, Bähre M (2007) Praxis der Urologie. In zwei Bänden, 3., überarb. u. erw. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart
14. Ljungberg B, Campbell S, Cho H et al. (2011) The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. European urology 60(4): 615–621

## F Literaturverzeichnis

15. Boffetta P, Fontana L, Stewart P et al. (2011) Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occupational and Environmental Medicine* 68(10): 723–728.
16. Cohen H, McGovern F (2005) Renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 353(23): 2477–2490
17. Clague, J.a, Lin, J.a, Cassidy, A.a, Matin, S., Tannir N, Tamboli P et al. (2009) Family History and Risk of Renal Cell Carcinoma: Results from a Case-Control Study and Systematic Meta-Analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 18(3): 801–807
18. Lee J, Giovannucci E, Smith-Warner S et al. (2006) Total Fluid Intake and Use of Individual Beverages and Risk of Renal Cell Cancer in Two Large Cohorts. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 15(6): 1204–1211
19. Herold G (2010) *Innere Medizin*. Gerd Herold
20. [www.uicc.org/tnm](http://www.uicc.org/tnm). [www.uicc.org/tnm](http://www.uicc.org/tnm)
21. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt H et al. (1986) Renal cell carcinoma--a classification based on cytomorphological criteria. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie* 132(5-6): 503–513
22. Fuhrman S, Lasky L, Limas C (1982) Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 6(7): 655–663
23. Stöhr C, Amann K, Hartmann A (2013) Histopathologie des Nierenzellkarzinoms. *Der Urologe* 52(7): 942–948
24. Robson C, Churchill B, Anderson W (1969) The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *The Journal of urology* 101(3): 297–301
25. Blom J.H.M., van Poppel H., Maréchal J.M. et al (2009) 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. *Urologic oncology* 27(1): 102
26. Weight C.J., Kim S.P., Lohse C.M. (2011) Routine Adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *European urology*(60): 458–464
27. Kutikov A, Piotrowski Z, Canter D (2011) Routine Adrenalectomy is unnecessary during surgery for large and/or uoer pole renal tumors when the adrenal is radiographically normal. *The journal of urology* 184(4): 1198–1203

28. van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W. et al. (2011) A Prospective, Randomised EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *European urology* 59(4): 543–552
29. Weight, C.J., Larson, B.T., Fergany, A.F. , Gao, T., Lane, B.R., Campbell, S.C., Kaouk, J.H., Klein, E.A., Novick, A.C. (2010) Nephrectomy Induced Chronic Renal Insufficiency is Associated With Increased Risk of Cardiovascular Death and Death From Any Cause in Patients With Localized cT1b Renal Masses. *The Journal of urology* 183(4): 1317–1323
30. Lesage K, Joniau S, Fransis K et al. (2007) Comparison between Open Partial and Radical Nephrectomy for Renal Tumours: Perioperative Outcome and Health-Related Quality of Life. *European urology* 51(3): 614–620
31. Pasticier G, Timsit M, Badet L et al. (2006) Nephron-Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma: Detailed Analysis of Complications Over a 15-Year Period. *European urology* 49(3): 485–490
32. Clayman R, Kavoussi L, Figenshau R et al. (1991) Laparoscopic nephroureterectomy: initial clinical case report. *Journal of laparoendoscopic surgery* 1(6): 343–349
33. Saika T, Ono Y, Hattori R et al. (2003) Long-term outcome of laparoscopic radical nephrectomy for pathologic T1 renal cell carcinoma. *Urology* 62(6): 1018–1023
34. Porpiglia F, Volpe A, Billia, M., Scarpa et al. (2008) Laparoscopic versus Open Partial Nephrectomy: Analysis of the Current Literature. *European urology* 53(4): 732–743
35. Kunkle D, Uzzo R (2008) Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass. *Cancer* 113(10): 2671–2680
36. Mehralivand S, Thomas C, Hampel C et al. (2012) Renal function in the elderly after radical tumor nephrectomy and partial nephrectomy. *Der Urologe* 51(10): 1375–1380
37. Bretschneider T, Peters N, Hass P et al. (2012) Update interstitielle Brachytherapie. *Radiologe*(52): 70–73
38. Geisel D, Colletini F, Denecke T et al. (2013) Treatment for liver metastasis from renal cell carcinoma with computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT): a case series. *World Journal of Urology* 13(6): 1525–1530
39. Pahernik S, Hohenfellner M (2011) Surgical treatment of renal cell cancer. *Der Nephrologe* 6(4): 323–330
40. Rais-Bahrami S, Guzzo T, Jarrett T (2009) Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. *BJU international* 103(10): 1355–1358

## F Literaturverzeichnis

41. Flanigan R, Mickisch G, Sylvester R et al. (2004) Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Metastatic Renal Cancer: A Combined Analysis. *The Journal of urology* 171(3): 1071–1076
42. Conti S, Thomas I, Hagedorn J et al (2014) Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *International Journal of Cancer* 134(9): 2245–2252
43. Aizer A, Urun Y, McKay R et al. (2014) Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (RCC). *British Journal of Urology* 113(5b): 67–74
44. Choueiri T, Xie W, Kollmannsberger C et al. (2011) The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *Journal of Urology* 185(1): 60–66
45. Coppin C, Porzsolt F, Awa, A. et al. (2005) Immunotherapy for advanced renal cell cancer.
46. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. (2007) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *The Lancet* 370(9605): 2103–2111
47. Motzer R, Hutson T, Tomczak P et al. (2009) Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of clinical oncology* 27(22): 3584–3590
48. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. (2007) Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine* 356(22): 2271–2281
49. Heng DYC, Xie W, Regan MM et al. (2013) External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The Lancet Oncology* 14(2): 141–148.
50. Onkologie L S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom
51. Motzer R, Bacik, J., Schwartz, L.H (2003) Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of clinical oncology* 22(3): 454–463
52. Rini B , Cohen D, Lu D (2011) Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Journal of the National Cancer Institute* 103(9): 763–773
53. Yao S, Zhu Y, Chen L (2013) Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation. *Nature reviews. Drug discovery* 12(2): 130–146.
54. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF et al. (2015) Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33(13): 1430–1437.

## F Literaturverzeichnis

55. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine* 373(19): 1803–1813.
56. Hammers H, Plimack ER, Infante JR et al. Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *ASCO Meeting Abstracts* 2014, Abstract 4504
57. Taube JM, Klein A, Brahmer JR et al. (2014) Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 20(19): 5064–5074.
58. Lane B, Kattan M (2008) Prognostic Models and Algorithms in Renal Cell Carcinoma. *The Urologic clinics of North America* 35(4): 613–625
59. Tumorregister München C64: Boesartige Neubildung der Niere (Nierentumor, Nierenkrebs, Nierenkarzinom), Überleben 1998-2011. [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_C64\\_\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C64__G.pdf). Accessed 23 Jul 2013
60. Motzer R, Bacik J, Murphy, B.A. e al. (2002) Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of clinical oncology* 20(1): 289–296
61. Ficarra V, Martignoni G, Maffei, N. et al. (2005) Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system. *Cancer* 103(1): 68–75
62. Kories C, Ubrig B (2013) Uroonkologische Nachsorge nach radikaler Nephrektomie und nierenerhaltender Tumorresektion. *Aktuelle Urologie* 44(3): 211–222
63. Patard J, Leray E, Rioux-Leclercq N et al. (2005) Prognostic Value of Histologic Subtypes in Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Experience. *Journal of Clinical Oncology* 23(12): 2763–2771
64. Tumorregister München am Tumorzentrum München - Marchioninstr. 15 - D-81377 München C64: Boesartige Neubildung der Niere (Nierentumor, Nierenkrebs, Nierenkarzinom), Überleben 1988-2013
65. McKiernan J, Teschendorf B, Katz J et al. (2002) A comparison of hospital-based charges following partial and radical nephrectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 7(1): 3–6.
66. Shekarriz B, Upadhyay J, Shekarriz H et al. (2002) Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology* 59(2): 211–215.
67. Antonelli A, Ficarra V, Bertini R et al. (2012) Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU international* 109(7): 1013–1018.

## F Literaturverzeichnis

68. van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA et al. (2011) Treatment of localised renal cell carcinoma. *European urology* 60(4): 662–672.
69. Huang WC, Elkin EB, Levey AS et al. (2009) Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *The journal of urology* 181(1): 55-61
70. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM et al. (2008) Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *The journal of urology* 179(2): 468-71;
71. Scosyrev E, Wu K, Levey HR et al. (2014) Overall Survival after Partial Versus Radical Nephrectomy for a Small Renal Mass: Systematic Review of Observational Studies. *Urology Practice* 1(1): 27–34.
72. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA et al. (2012) Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *The journal of urology* 188(1): 51–57.
73. Roos FC, Steffens S, Junker K et al. (2014) Survival advantage of partial over radical nephrectomy in patients presenting with localized renal cell carcinoma. *BMC cancer* 14: 372.
74. Kaushik D, Kim SP, Childs MA et al. (2013) Overall survival and development of stage IV chronic kidney disease in patients undergoing partial and radical nephrectomy for benign renal tumors. *European urology* 64(4): 600–606.
75. Weight CJ, Lieser G, Larson BT et al. (2010) Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. *European urology* 58(2): 293–298.
76. Chapman D, Moore R, Klarenbach S et al. (2010) Residual renal function after partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 4(5): 337–343
77. Ibrahim HN, Foley R, Tan L et al. (2009) Long-term consequences of kidney donation. *The New England journal of medicine* 360(5): 459–469.
78. Huang WC, Levey AS, Serio AM et al. (2006) Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet. Oncology* 7(9): 735–740.
79. Lane BR, Campbell SC, Demirjian S et al. (2013) Surgically induced chronic kidney disease may be associated with a lower risk of progression and mortality than medical chronic kidney disease. *The journal of urology* 189(5): 1649–1655.

80. United States Renal Data System Annual Data Report 2015. Chapter 4 -Cardiovascular Disease in Patients with CKD. <http://www.usrds.org/2015>
81. Gargiulo R, Suhail F, Lerma EV (2015) Cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Disease-a-month* : DM 61(9): 403–413.
82. Mickisch G, Carballido J, Hellsten S et al. (2001) Guidelines on Renal Cell Cancer. *Eur Urol* 40(3): 252–255.
83. Godley PA, Stinchcombe TE (1999) Renal cell carcinoma. *Current Opinion in Oncology* 11(3): 213.
84. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA et al. (2007) Renal cell carcinoma guideline. *European urology* 51(6): 1502–1510.
85. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E et al. (2009) Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *The journal of urology* 181(1): 35–41.
86. Shvarts O, Tsui KH, Smith RB et al. (2000) Blood loss and the need for transfusion in patients who undergo partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *The journal of urology* 164(4): 1160–1163
87. Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME et al. (2004) Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *The journal of urology* 171(1): 130–134.
88. van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W et al. (2007) A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *European urology* 51(6): 1606–1615.
89. Donat SM (2007) Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change. *Urology* 69(2): 221–225.
90. Stang A, Büchel C (2014) Renal surgery for kidney cancer in Germany 2005-2006: length of stay, risk of postoperative complications and in-hospital death. *BMC urology* 14: 74.
91. Hadjipavlou M, Khan F, Fowler S et al. (2015) Partial versus Radical Nephrectomy for T1 renal tumours:An analysis from the British Association of Urological Surgeons Nephrectomy Audit. *BJU international*.
92. Robert Koch-Institut (2011) Gesundheitsbezogene Lebensqualität. [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundA Z/Content/G/Gesbez\\_Lebensqualitaet/Inhalt/Lebensqualitaet.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundA Z/Content/G/Gesbez_Lebensqualitaet/Inhalt/Lebensqualitaet.html)
93. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 85(5): 365–376

## F Literaturverzeichnis

94. Ware JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care* 30(6): 473–483
95. Poulakis V, Witzsch U, Vries R de et al. (2003) Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology* 62(5): 814–820.



## **G Danksagung**

Hiermit danke ich Herrn Prof. Dr. med. M. Schostak für die Übertragung des Themas dieser Promotion.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. D. Baumunk für die sehr gute Betreuung, immerwährende Motivation und fachliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Promotion.

Herrn Prof. Dr. S. Kropf danke ich für die Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung der retrospektiv erhobenen Daten.

Meinen Eltern danke ich für die lebenslange Unterstützung.

Der größte Dank gilt meinem Mann. Seine Motivation, sein Vertrauen in mich und nicht zuletzt seine Hilfe bei der Bewältigung technischer Schwierigkeiten ermöglichten mir die Fertigstellung der Promotion.

## **H Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Nephrektomien und Nierenteilresektionen beim Nierenzellkarzinom: Eine verfahrensorientierte Analyse der onkologischen Ergebnisse, postoperativen Morbidität und der Patientenzufriedenheit.

in der Klinik für Urologie und Kinderurologie mit Unterstützung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. Daniel Baumunk, Herrn Prof. Dr. med. Martin Schostak und Herrn Prof. Dr. Siegfried Kropf ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 2016

Anne Feldberg

I Curriculum Vitae

## **I Curriculum Vitae**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## J Anlagen

### Fragebogen

Name, Vorname:

.....

Geburtsdatum:.....

**1.a) Hatten Sie in den Tagen und Wochen nach der Operation Schmerzen?**

- JA    NEIN

wenn ja, markieren Sie bitte die Stärke der Schmerzen auf der Skala.

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

kein Schmerz

stärkster vorstellbarer Schmerz

**1.b) Haben Sie gegenwärtig Schmerzen infolge der Nierenoperation?**

- JA    NEIN

wenn ja, markieren Sie bitte die Stärke der Schmerzen auf der Skala.

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

kein Schmerz

stärkster vorstellbarer Schmerz

**1.c) Falls Sie gegenwärtig Schmerzen haben, bei welchen Tätigkeiten treten diese auf?**

.....  
.....

**2.a) Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität nach der Nierenoperation einschätzen?**

|   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|

sehr schlecht

ausgezeichnet

**2.b) Wie würden Sie insgesamt Ihren derzeitigen Gesundheitszustand einschätzen?**

|   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|

sehr schlecht

ausgezeichnet

**2.c) Falls Ihre Lebensqualität gegenwärtig infolge der Nierenoperation beeinträchtigt ist, bei welcher Tätigkeit fühlen Sie sich beeinträchtigt?**

.....  
.....

**3.a) Traten in den Tagen und Wochen nach der Nierenoperation Probleme an den folgenden Organsystemen auf?**

- 1. an den Bauchorganen       JA     NEIN
- 2. an den Atmungsorganen     JA     NEIN
- 3. am Nervensystem             JA     NEIN
- 4. an anderen Organen:

.....

**3.b) Haben sie derzeit infolge der Nierenoperation Probleme an den folgenden Organsystemen?**

- 1. an den Bauchorganen       JA     NEIN
- 2. an den Atmungsorganen     JA     NEIN
- 3. am Nervensystem             JA     NEIN
- 4. an anderen Organen:

.....

**3.c) War infolge von aufgetretenen Problemen eine Nachoperation erforderlich?**

Wenn ja, welche ,wo, wann?.....

.....

**4.a) Sind Sie in Bezug auf die Nierenkrebserkrankung im Verlauf gesund geblieben?**

- JA     NEIN

**4.b) Trät im Verlauf ein Rückfall der Nierenkrebserkrankung auf?**

- JA     NEIN

wenn ja, wo?

.....

wenn ja, wie wurde der Rückfall behandelt?

.....

**5.a) Traten Probleme bezüglich der Wundheilung auf?**

- JA     NEIN

wenn ja, welche?.....

**5.b) Haben sie Probleme mit der Narbe?**

- JA     NEIN

wenn ja, welche?

kosmetische Probleme(z.B.: überschießend Narbenbildung)  Schmerzen

andere:.....

**6. Kam es im Bereich der Narbe zu einer Vorwölbung der Bauchwand( sogenannte Relaxatio)?**

- JA     NEIN