

Aus der Fachrichtung:

Urologie
Fachbereich 4 (klinische Medizin)
Der Universität des Saarlandes,
Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. M. Stöckle)

***Stellenwert der nierenerhaltenden
Tumorchirurgie im zeitlichen Verlauf***

-

***Retrospektivstudie an 2944 Patienten von
1965 bis 2003 unter kritischer Betrachtung
aktueller Therapieempfehlungen***

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2008

Vorgelegt von:

Götz Rommel

Geboren am:

04.05.1966

in

Stuttgart

I. Inhalt

I. Inhaltsverzeichnis

II. Abkürzungsverzeichnis

III. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

1. Zusammenfassung Seite 1

1.1. Deutsche Zusammenfassung

1.2. Englische Zusammenfassung

2. Einleitung Seite 3

2.1. Anatomie

2.2. Benigne Tumoren der Niere

2.3. Nierenzellkarzinome

2.4. Diagnostik

2.5. Differentialdiagnosen

2.6. Therapie

2.7. Zielsetzung

3. Material und Methoden Seite 25

4. Ergebnisse Seite 27

4.1. Patientencharakteristik

4.2. Charakteristik der Nierenteilresektionen

4.3. Operationstechnik und –ergebnisse

4.4. Überlebensraten

5. Diskussion Seite 53

5.1. Patientencharakteristik

5.2. Charakteristik der Nierenteilresektionen

5.3. Operationstechnik und –ergebnisse

5.4. Überlebensraten

6. Literaturverzeichnis Seite 72

IV. Danksagung

V. Lebenslauf

II. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	-	Abbildung
Art.	-	Arterie
Cm	-	Zentimeter
CT	-	Computertomographie
Hb	-	Hämoglobin
IE	-	Internationale Einheiten
i.v.	-	intravenös
Lj	-	Lebensjahre
Min	-	Minute
Mg	-	Milligramm
ml	-	Milliliter
MRT	-	Magnetresonanztomographie
N.	-	Nerv
NZK	-	Nierenzellkarzinom
o.a.	-	oben angeführt
sek.	-	sekundär
st dev	-	Standardabweichung
s.u.	-	siehe unten
u.a.	-	unten angeführt
ÜLR	-	Überlebensrate
V.	-	Vene
V.a.	-	Verdacht auf
Vs	-	versus

III. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tabelle	1: Einteilung der Nierentumoren nach Thoenes et al 1986	Seite	8
Tabelle	2: Heidelberger Klassifikation von Nierenzelltumoren	Seite	9
Tabelle	3: Kurzfassung der UICC-Klassifikation von Nierenzellkarzinomen in 6. Auflage (2002)	Seite	9
Tabelle	4: Stadieneinteilung von Nierenzellkarzinomen nach Robson (1969)	Seite	10
Tabelle	5: Metastasenlokalisierung beim NZK nach Häufigkeiten	Seite	11
Tabelle	6: Symptome des Nierenzellkarzinoms	Seite	12
Tabelle	7: Bosniak Klassifikation zystischer Raumforderungen	Seite	14
Tabelle	8: Bildgebende Diagnostik des Nierenzellkarzinoms	Seite	16
Tabelle	9: Differentialdiagnosen renaler Raumforderungen	Seite	17
Tabelle	10: Tumorlokalisierung innerhalb der Niere	Seite	28
Tabelle	11: Diagnostikum zur Tumordetektion bei asymptomatischen Patienten	Seite	30
Tabelle	12: Histologische Klassifizierung maligner Nierentumoren	Seite	33
Tabelle	13: Anteil metastasierter Tumoren in Abhängigkeit des Diagnosezeitpunktes	Seite	35
Tabelle	14: Häufigkeit nierenerhaltender Eingriffe	Seite	36
Tabelle	15: Häufigkeit elektiver Indikationen bei nierenerhaltenden Eingriffen	Seite	36
Tabelle	16: Ursachen imperativ nierenerhaltender Eingriffe	Seite	37
Tabelle	17: Tumorlokalisierung innerhalb der Niere in Abhängigkeit von Operationsverfahren und Indikationsstellung	Seite	37

Tabelle 18: Anteil metastasierter Tumorstadien bei Nierenteilresektionen	Seite 39
Tabelle 19: Metastasenlokalisationen bei nierenerhaltend operierten Patienten	Seite 40
Tabelle 20: Histologisches Tumorgrading bei Nephrektomie und Teilresektion	Seite 40
Tabelle 21: Technik und Dauer intraoperativer Nierenischämie bei Nierenteilresektionen	Seite 41
Tabelle 22: Adjuvante Maßnahmen zur Steigerung der Ischämietoleranz bei Nierenteilresektionen	Seite 41
Tabelle 23: Harnableitende Maßnahmen bei Nierenteilresektionen	Seite 42
Tabelle 24: Komplikationen bei Nierentumoroperationen	Seite 43
Tabelle 25: Literaturübersicht: Anteil inzidenteller Tumoren am Gesamtkollektiv	Seite 55
Tabelle 26: Literaturübersicht: Durchschnittliche Tumorgöße und Anteil benigner Tumoren am Gesamtkollektiv	Seite 56
Tabelle 27: Literaturübersicht: Anteil elektiver Indikationsstellungen bei Nierenteilresektionen	Seite 59
Tabelle 28: Literaturübersicht: Durchschnittliche Tumorgöße in Abhängigkeit der Indikationsstellung zur Nierenteilresektion	Seite 60
Tabelle 29: Literaturübersicht: Abhängigkeit des Anteils ex-vivo-Eingriffe sowie der Überlebensraten vom Anteil imperativer Indikationen	Seite 62
Tabelle 30: Literaturübersicht: Komplikations- und Reinterventionsrate nach Nierenteilresektion	Seite 64
Tabelle 31: Literaturübersicht: Transfusionsraten bei Nephrektomie und Nierenteilresektion	Seite 67

Abbildungen

Abb. 1:	Altersverteilung der Patienten	Seite 27
Abb. 2:	Häufigkeit diagnoseweisender Symptomatik	Seite 29
Abb. 3:	Anteil asymptomatischer Tumoren im zeitlichen Verlauf	Seite 29
Abb. 4:	Entwicklung der durchschnittlichen TumorgroÙe in verschiedenen Zeitintervallen	Seite 31
Abb. 5:	TumorgroÙen in Abhangigkeit des Diagnosezeitraums	Seite 32
Abb. 6:	Anteil benigner Tumor in Abhangigkeit der TumorgroÙe	Seite 33
Abb. 7:	Hufigkeit lokaler Tumorstadien im Gesamtkollektiv	Seite 34
Abb. 8:	Hufigkeit lokaler Tumorstadien in Abhangigkeit vom Diagnosezeitpunkt	Seite 35
Abb. 9:	TumorgroÙen in Abhangigkeit des Operationsverfahrens	Seite 38
Abb. 10:	Lokales Tumorstadium in Abhangigkeit vom Operationsverfahren	Seite 39
Abb. 11:	Operationsdauer von Nierenteilresektionen in Abhangigkeit von Indikation	Seite 43
Abb. 12:	Transfusionsraten in Abhangigkeit von der TumorgroÙe und Operationsverfahren	Seite 44
Abb. 13:	Durchschnittlicher Konservenverbrauch pro Eingriff in Abhangigkeit von TumorgroÙe und Operationsverfahren	Seite 45
Abb. 14:	Überlebensraten nach Nephrektomie und Nierenteilresektion	Seite 46
Abb. 15:	Überlebensraten nach Nephrektomie und Nierenteil- resektion bei Tx, N0, M0 – Stadien	Seite 47
Abb. 16:	Überlebensraten im Gesamtkollektiv in Abhangigkeit von der TumorgroÙe	Seite 48

Abb. 17:	Überlebensraten im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom Grading	Seite 48
Abb. 18:	Überlebensraten nach Nephrektomie und Nierenteilresektion bei Nierenzellkarzinomen bis 4 cm	Seite 49
Abb. 19:	Überlebensraten nach Nephrektomie und Nierenteilresektion bei Nierenzellkarzinomen von 4 – 7 cm	Seite 50
Abb. 20:	Überlebensraten nach Nierenteilresektion in Abhängigkeit von der Tumorgröße	Seite 51
Abb. 21:	Überlebensraten nach Nierenteilresektion in Abhängigkeit von der Indikationsstellung	Seite 52

1. Zusammenfassung

1.1. Deutsche Zusammenfassung

Die radikale Nephrektomie galt lange als Standardtherapie des Nierentumors. Die Nierenteilresektion war Patienten vorbehalten, die eine imperative Indikation zur nierenerhaltenden Operation aufwiesen, das heißt, die aufgrund des einseitigen Nierenverlustes einer Nierenersatztherapie zugeführt werden müssten. Ermutigt durch die guten onkologischen Langzeitergebnisse wurden ab den 90er Jahren zunehmend auch elektive Nierenteilresektionen durchgeführt.

In einer retrospektiven Studie werden Daten von 2944 Patienten untersucht, die zwischen 1965 und 2003 wegen eines Nierentumors operativ behandelt wurden.

Die vorliegende Arbeit soll zum Einen zeigen, dass aufgrund einer im zeitlichen Verlauf veränderten Tumorcharakteristik die Abkehr vom Goldstandard Tumornephrektomie erforderlich war. Zum Anderen soll anhand eines großen Kollektivs durch Analyse der Ergebnisse und Überlebenswahrscheinlichkeiten auch im Vergleich zur Tumornephrektomie die Sinnhaftigkeit der aktuellen Lehrmeinung überprüft werden, nach welcher eine elektive Nierenteilresektion für Tumoren bis maximal 4 cm Durchmesser indiziert sei.

Ergebnisse: Der Anteil kleiner Tumoren bis 2 cm Durchmesser stieg kontinuierlich von 4,1 % im Krankengut vor 1975 auf 15,4 % im aktuellen Kollektiv. Bei diesen Tumoren findet sich jedoch auch die größte diagnostische Unsicherheit bezüglich der Dignität, so finden sich unter den Tumoren bis 2 cm 18,5 % benigne Raumforderungen, wohingegen dieser Anteil im Gesamtpatientengut 9,6 % beträgt. Für Patienten mit kleinen gutartigen Tumoren stellt die radikale Nephrektomie ein Overtreatment dar. Im Falle einer malignen Läsion zeigen die Follow-up-Daten unabhängig von der Tumorgöße keinen Überlebensvorteil für nephrektomierte Patienten.

1.2. Englische Zusammenfassung

Significance of kidney-sparing tumor surgery in the course of time -

A retrospective study in 2944 patients from 1965 to 2003 with critical considerations of current therapeutic recommendations

Surgical treatment of renal cancer consisted solely of radical nephrectomy for decades. Partial kidney resection was limited to patients with an imperative indication for organ preservation. These patients would have had to undergo dialysis in case of loss of their tumor-bearing organ. Encouraged by positive oncological results, an increasing number of partial nephrectomies were carried out in the 1990s.

In a retrospective study, data of 2944 patients were analysed, who underwent surgical treatment of a renal mass between 1965 and 2003.

This study demonstrates firstly the necessity of a renunciation of the gold standard, nephrectomy, due to a shift of tumor characteristics in the course of time. Secondly, analysis of survival probability and comparison with the data of radical nephrectomy should enable to scrutinize the doctrine of limiting elective organ sparing surgery to a tumor size of 4 cm.

Results: The portion of small tumors up to 2 cm increased continually from 4,1 % in 1975 to 15,4 % in the latest series. However, diagnostic uncertainty is more distinct, contributing to benign lesions in tumors under 2 cm in 18,8 % compared to 9,6 % in the entire collective. In patients with small benign tumors, radical nephrectomy represents overtreatment. In the case of malignant lesions however, follow up data show no significant survival benefit of patients who underwent nephrectomy.

2. Einleitung

2.1. Anatomie

Die Niere ist ein paariges Organ im oberen Retroperitoneum von jeweils ca. 12 x 6 x 3 cm Größe. Ihre embryologische Entwicklung reicht auf das metanephrogene Blastem zurück, welches durch den Kontakt zur Ureterknospe zur Ausdifferenzierung des Nierenparenchyms mit den Nephronen als funktionelle Einheiten angeregt wird. Aus der Ureterknospe gehen neben dem Ureter auch Nierenbecken, Papillengänge und Sammelrohre hervor.

Die mikroskopische Gliederung der Niere erfolgt in Rinden- und Markregion. In der Nierenrinde sind die Glomerula angesiedelt, in welchen der Primärharn produziert wird.

Die Niere wird von 3 Hüllen umgeben: unmittelbar das Parenchym umgebend findet sich die derbe, kollagenfaserhaltige Capsula fibrosa (Nierenkapsel). Sie ist umgeben von lockerem Fettgewebe, der Capsula adiposa, in welcher craniomedial des Nierenoberpols auch die Nebenniere eingebettet liegt. Begrenzt wird die Fettkapsel wiederum durch eine bindegewebige Hülle, die Fascia renalis (Gerotafaszie).

Die Blutversorgung der Niere erfolgt über die Art. renalis, einem Ast der Aorta abdominals, die sich meist extrarenal in ihre 5 Segmentarterien aufspaltet, welche als funktionelle Endarterien anzusehen sind. Als Normvariante können jedoch auch bis maximal 5 Segmentarterien direkt aus Aorta oder Art. iliaca entspringen. Der Blutabstrom erfolgt über gleichnamige Venen in die V. cava inferior.

Die Lymphdrainage der Nieren erfolgt über Lymphbahnen im Hilus in die Lymphknoten entlang der großen Gefäße.

Die Innervation der Niere erfolgt aus dem Plexus coeliacus, dem Plexus aorticus sowie vom N. splanchnicus minor.

Neben seiner exkretorischen Funktion zur Elimination harnpflichtiger Substanzen nimmt die Niere durch die Freisetzung der Hormone Renin und Erythropoetin auch an der Blutdruckregulation sowie der Bluthämostase teil.

2.2. Benigne Tumoren der Niere

Die häufigsten gutartigen Tumoren der Niere sind zum einen das Angiomyolipom, ein mesenchymaler Mischtumor, welcher gehäuft bei tuberöser Sklerose auftritt und gelegentlich multifokales Wachstum zeigt. Seine klinische Relevanz ist vor allem in der Blutungsneigung begründet. Zum anderen stellt das Onkozytom einen benignen epithelialen Tumor dar, welcher ca. 4 % aller solider parenchymatöser Tumoren repräsentiert und ebenso wie die xanthogranulomatöse Nephritis eine schwierige Differentialdiagnose in der Abklärung renaler Raumforderungen darstellt. Die Definition des Adenoms der Niere ist seit jeher strittig, da sich eine histopathologische Differenzierung, wie dies z.B. beim Colontumor möglich ist, nicht findet. Nach Thoenes et al 1986 wurde als „Adenom“ ein gutdifferenzierter Tumor bis 1 cm Größe, als „Tumor unklarer Dignität“ ein gutdifferenzierter Tumor von 1 – 3 cm definiert. Dies entspricht jedoch einer eher willkürlichen Festlegung, da das maligne Potential dieser Raumforderungen ungeklärt ist.

Den benignen Tumoren im weiteren Sinne sind auch zystische Raumforderungen der Niere zuzurechnen, wobei in der Diagnostik die Abgrenzung blander Zysten gegen komplizierte Zysten bis hin zu Zystischen Karzinomen von besonderer Bedeutung ist. Zur Risikostratifizierung zystischer Raumforderungen nach CT-morphologischen Kriterien erfolgte die Einteilung nach Bosniak (siehe S. 15).

2.3. Nierenzellkarzinome

Das Nierenzellkarzinom stellt mit ca. 11.000 Neuerkrankungen pro Jahr 3 % aller maligner Erkrankungen. Die Inzidenz zeigt dabei in den letzten Jahrzehnten eine Zunahme (Steinbach 1992; Chow 1994; Katz 1994; Motzer 1996). Verantwortlich hierfür zeichnen neben einer gesteigerten Lebenserwartung insbesondere bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit ihrem erhöhten Nierenzellkarzinom-Risiko, auch eine vermehrte Exposition chemischer Noxen wie Ölderivate, Kadmium oder Asbest. Ferner spiegelt sich in diesem Trend auch die erhöhte Detektionsrate durch verbesserte bildgebende Diagnostik (Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie) wieder. Die Altersverteilung des Nierenzellkarzinoms zeigt einen Gipfel bei 55 - 75 Lebensjahren. Die Geschlechtsverteilung zeigt, daß Männer mit einem Faktor von 1,6-2 : 1 häufiger erkranken. Auch nach geographischen Gesichtspunkten können unterschiedliche Erkrankungswahrscheinlichkeiten mit einem Nord-Süd-Gefälle beobachtet werden. So wird die höchste Inzidenz von 4,5 – 30 / 100.000 aus Skandinavien und Nordamerika berichtet. Die niedrigsten Inzidenzen finden sich in Indien, Japan und Afrika (Motzer 1996). Ein Zusammenhang findet sich auch zwischen Inzidenzrate und dem Grad der Industrialisierung des entsprechenden Landes.

Die Ätiologie des Nierenzellkarzinoms ist unklar, es konnten jedoch zahlreiche Risikofaktoren identifiziert werden. Die Bedeutung der einzelnen Faktoren in der Entstehung dieser malignen Erkrankung werden kontrovers diskutiert. Vorwiegend ist mit einem sporadischen Auftreten der Erkrankung zu rechnen, wengleich familiäre Häufungen beobachtet wurden. Eine nachweislich erhöhte Inzidenz besteht bei Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Erkrankung – hier mit einem deutlich früheren Altersgipfel um das 40. Lebensjahr -, mit tuberöser Sklerose, mit Sichelzellanämie - hier v.a. das Ductus-bellini-Karzinom -, mit

polyzystischer Nierendegeneration sowie mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialysebehandlung. Für einen Einfluss hormoneller Ursachen spricht die geringere Inzidenz des Nierenzellkarzinoms bei Frauen, welche unter Langzeiteinnahme von Kontrazeptiva noch geringer ausfällt. Demgegenüber steigt das Risiko bei Multipari und Frauen nach Hysterektomie, Adnexektomie und früher Menarche. Unter Amphetamineinnahme findet sich ein Anstieg des Nierenzellkarzinomrisikos.

Als sozioökonomische Risikofaktoren sind Übergewicht, gesteigerter Verzehr von Fleisch, tierischen Fetten und Zucker, sowie Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie anerkannt. Die wichtigsten identifizierten chemischen Noxen sind Zigaretten- und Zigarrenrauch (McLaughlin 1995; Yuan 1998), aromatische Kohlenwasserstoffverbindungen, Ölderivate, Kadmium, Asbest und Teer (Mandel 1995). Analgetikaabusus (McCredie 1995, Yuan 1998) und Diuretikatherapie (Grossmann 1999; Shapiro 1999) gehen ebenfalls mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher.

In umfangreichen genetischen Untersuchungen an Nierenzellkarzinomen ließen sich bei verschiedenen Subtypen charakteristische Chromosomenveränderungen herausarbeiten, welche in der Heidelberg-Klassifikation der Nierenzelltumoren von Kovacs 1997 (s.u.) Eingang fanden. Die häufigste Veränderung zeigte sich in Deletion und Translokation des Chromosoms 3p. Durch das hier im VHL-Gen verschlüsselte VHL-Protein soll eine erhöhte Proliferationsrate der Zelle sowie eine indirekte Erhöhung der Sekretion angiogenetischer Faktoren induziert werden. Diese Chromosomenalteration ist, neben partiellen oder kompletten Trisomien von Chromosomenarm 5q, typisch für sogenannte konventionelle Nierenzellkarzinome. Weitere genetische Veränderungen sind an den Chromosomen 6q, 8p, 9p und 14q vor allem im Verlauf der Tumorprogression nachweisbar (Kovacs 1999). Auch das papilläre Nierenzellkarzinom weist typische Chromosomenveränderungen auf. Es sind hier vor allem Trisomien der Chromosomen 7 und 17 sowie der Verlust des Y-

Chromosoms bei männlichen Patienten. Bei einer angenommenen Adenom-Karzinom-Sequenz dieses Tumortypes scheint eine Alteration des auf dem langen Arm von Chromosom 7 lokalisierten MET-Onkogens eine Tumorpärdisposition darzustellen. Uneinheitlicher stellen sich die chromosomalen Veränderungen beim chromophoben Nierenzellkarzinom dar. Es imponieren hypodiploide Karyotypen durch DNA-Verlust an den Chromosomen 1, 2, 6, 10, 13 und 17. (Zambrano 1999; Kovacs 1999)

Die Subtypisierung von Nierenzelltumoren erfolgte zunächst nach pathomorphologischen Kriterien. Die richtungsweisende Arbeit von Thoenes et al. klassifizierte Tumoren anhand dreier Kategorien in der sogenannten „Mainz-Klassifikation“ :

Zytologische Beschreibung: - klarzellig
- chromophil (basophil / eosinophil)
- Chromophob
- spindelzellig / pleomorph
- onkocytisch

Histologische Beschreibung: - kompakt
- tubulopapillär (tubulär / papillär)
- zystisch

Zytologisches Grading: basierend auf Zellkernatypien G I – III

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren ergab sich nachfolgende Einteilung.

Benigne Neubildungen:	<ul style="list-style-type: none"> - papilläre Adenome - renale Onkozytome - metanephrische Adenome und Adenofibrome
Maligne Neubildungen:	<ul style="list-style-type: none"> - klarzelliges Nierenkarzinom - chromophiles Nierenkarzinom <ul style="list-style-type: none"> eosinophile Variante basophile Variante - chromophobes Nierenkarzinom <ul style="list-style-type: none"> typisch eosinophil - Sammelrohrkarzinom (Ductus bellini Karzinom) - Nierenkarzinom unklassifiziert

Tabelle 1: Einteilung der Nierentumoren nach Thoenes et al 1986

Durch die molekulargenetische Analyse von Nierenzelltumoren gelangte Kovacs 1997 zu der sogenannten „Heidelberger- Klassifikation“. Diese Klassifikation ist nach der Konsensustagung von UICC (Union international contre le cancer) und AJCC (American joint committee on cancer) als Standard anzusehen.

Benigne Neubildungen:	<ul style="list-style-type: none"> - papilläres Adenom - Nierenonkozytom - Metanephrogenes Adenom
Maligne Neubildungen:	<ul style="list-style-type: none"> - konventionelles Nierenzellkarzinom - papilläres Nierenzellkarzinom - chromophobes Nierenzellkarzinom - Sammelrohrkarzinom - Nicht klassifizierbare Nierenzellkarzinome

Tabelle 2: Heidelberger Klassifikation von Nierenzelltumoren (Kovacs, 1997)

Zur standardisierten Beschreibung der Tumorausdehnung maligner Tumoren wurde durch Denoix 1943 – 52 das TNM–System entwickelt. Als Tumorformel beinhaltet es Angaben zur lokalen Tumorausdehnung (T-Stadium), dem Vorhandensein von Lymphknoten- (N-Stadium) oder Fernmetastasen (M-Stadium). Unter Berücksichtigung therapierelevanter und prognostischer Aspekte wurde die ursprüngliche Klassifikation mehrfach modifiziert und liegt seit 2002 in ihrer aktuell Fassung als 6. Auflage der Klassifikation der UICC vor.

T	Primärtumor
Tx	nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1a	organbegrenzter Tumor < 4 cm
T1b	organbegrenzter Tumor 4 – 7 cm
T2	organbegrenzter Tumor > 7 cm
T3a	Infiltration der Nebenniere o. des perirenaln Gewebes
T3b	Infiltration der V. renalis o. V. cava unterhalb Zwerchfell

T3c	Tumorthrombus der V.cava oberhalb Zwerchfell
T4	Tumorinfiltration über die Gerota`sche Faszie
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
Mx	nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 3: Kurzfassung der UICC-Klassifikation von Nierenzellkarzinomen in 6. Auflage (2002)

Konkurrierend wird vor allem im angloamerikanischen Sprachraum die Stadieneinteilung nach Robson aus dem Jahre 1969 favorisiert, was die Vergleichbarkeit von Studien oftmals erschwert.

Stadium I	auf die Niere beschränkter Tumor
Stadium II	Infiltration des perirenal Gewebes innerhalb der Gerota`schen Faszie
Stadium III	makroskopische Veneneinbrüche und / oder Lymphknotenmetastasen
Stadium IV	Infiltration von Nachbarorganen und / oder Fernmetastasen

Tabelle 4: Stadieneinteilung von Nierenzellkarzinomen nach Robson (1969)

Die Metastasierung der Nierenzellkarzinome erfolgt neben der lymphogenen Ausbreitung vor allem auch hämatogen durch Veneninvasion und Ausbildung von Tumorthromben. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist in 25 – 40 % (Motzer 1996; Young 1998) mit dem Vorhandensein von Metastasen zu rechnen. Am häufigsten finden sich Metastasen - wie in unten angeführter Tabelle zu ersehen - in der Lunge. Mit ungefähr gleicher Häufigkeit folgen Metastasen der Leber, des Skelettsystems und regionäre Lymphknoten. Die ipsilaterale Nebenniere ist in ca. 19 % durch Tumorausbreitung per continuitatem oder metastatisch befallen. Bei multilokulärem Tumorwachstum und Tumoren der Gegenniere ist die Abgrenzung synchroner Zweittumoren gegen metastatische Tumormanifestationen selten möglich.

Lunge	50 – 60 %
Leber	30 – 40 %
Skelettsystem	30 – 40 %
Ipsilaterale Nebenniere	19 %
Kontralaterale Niere	1,6 – 11 %
Gehirn	5 %

Tabelle 5: Metastasenlokalisierung beim NZK nach Häufigkeiten
(Steinbach 1992; Motzer 1996)

Neben den seltenen Metastasenlokalisationen wie Colon, Pankreas, Muskulatur, Dünndarm und Mediastinum sind Filiae des Nierenzellkarzinoms kasuistisch in nahezu allen Organsystemen beschrieben (Hession 1997; Krupienski 1998; Gottlieb 1998).

Auch bei primär lokal begrenzt Nierenzellkarzinomen können Metastasen zu einem späteren Zeitpunkt auftreten, am häufigsten innerhalb der ersten 3 Jahre. Der zeitliche Abstand der Metastasenbildung zur Primärtherapie stellt einen

Prognosefaktor dar, wobei insbesondere Metastasen innerhalb des ersten Jahres mit einer schlechten Überlebensprognose behaftet sind. Spätmetastasen können auch mit großer zeitlicher Latenz über 10 Jahre manifest werden, weshalb eine lebenslange Nachsorge von Nierenzellkarzinompatienten zu fordern ist.

2.4. Diagnostik

Durch die Entwicklung und Verbesserung bildgebender Verfahren hat sich die Diagnostik von Nierentumoren grundlegend verändert. Die in früherer Zeit definierte „klassische Trias“ aus Hämaturie, Flankenschmerzen und palpablem Tumor ist im heutigen Patientengut – im Gegensatz zu früheren Kollektiven mit einem Anteil bis 32 % (Patel 1978) - in nur mehr 5 – 10 % der Fälle anzutreffen. Sie ist Ausdruck eines lokal fortgeschrittenen Tumorleidens. Auch der Anteil metastasenbedingter Symptome als Erstmanifestation eines Nierentumorleidens ist mit 5 – 9 % (Steinbach 1992) rückläufig.

Klassische Symptomentrias	<ul style="list-style-type: none">- Hämaturie- Flankenschmerz- Palpabler Tumor
Unspezifische Symptome	<ul style="list-style-type: none">- Fieber- Nachtschweiß- Gewichtsverlust- Leistungsminderung- Gastrointestinale Beschwerden- Anämie- BSG-Erhöhung- Miktionsbeschwerden- Bluthochdruck

Symptome durch Venenthromben	<ul style="list-style-type: none"> - Varicocele - Beinödeme - Nephrotisches Syndrom - Malabsorption - Lungenembolie - Budd-Chiari-Syndrom - Progrediente Herzinsuffizienz
Endokrine und paraneoplastische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - Hypercalciämie - Hyperkaliämie - Galaktorrhoe - Gynäkomastie - Libidoverlust - Hypertonie - Stauffer-Syndrom - Amyloidose - Bullöses Pemphigiod
Symptome durch Metastasen	

Tabelle 6: Symptome des Nierenzellkarzinoms
(Blum 1997; Staehler 1997; Jayson 1998)

Stattdessen kommt dem Anteil zufällig im Rahmen bildgebender Verfahren diagnostizierter Tumoren der Nieren (sogenannte inzidentelle Nierentumoren) zunehmende Bedeutung zu. Er beträgt gegenwärtig bis zu 70 %. Eine Schlüsselrolle kommt dank der weiten Verbreitung und der fehlenden Strahlenbelastung hierbei der Sonographie zu (Siemer 2002). Dank zunehmender Bildauflösung können mit moderner Ultraschalldiagnostik auch kleinste Parenchymläsionen erfasst werden. Ab einem Tumordurchmesser von 2,5 cm ist sie mit einer Sensitivität von 93 – 98 % und einer Spezifität von 90 –

98 % anderen Schnittbildverfahren wie Computertomographie und Magnetresonanztomographie ebenbüdig. Letztere sind jedoch zur Diagnosesicherung, als Staginguntersuchung und zur Therapieplanung unerlässlich. Zudem gelingt bei kleinen Tumoren oft nur in der Zusammenschau verschiedener Schnittbildverfahren eine zuverlässige Dignitätsabschätzung, um ein Overtreatment benigner Läsionen zu vermeiden. Insbesondere in der Wertung zystischer Raumforderungen wurde mit Einführung der Bosniak-Klassifikation (Bosniak 1986) ein wertvoller Beitrag zur CT-morphologischen Risikoabschätzung geschaffen.

Kategorie	Charakterisierung	Malignitäts-wahrscheinlich-keit in %
I	Zartbewandete Zyste ohne Septenbildung. Inhalt mit Flüssigkeitsdichte, ohne KM-Enhancement	1,7
II	Zystische Läsion bis 3 cm mit 1-2 dünnen Septen (< 1mm) oder schmalen Kalzifikationen der Wand oder Septen. Homogen hyperdense Zysten ohne KM-Enhancement	18,5
III	Zysten mit gleichmäßiger oder knotiger Wandverdickung mit homogener KM-Aufnahme. Irreguläre periphere Verkalkungen. Multiple Septen mit KM-Enhancement. Hyperdense Läsionen, die die Kriterien der Kategorie II nicht erfüllen.	33,0
IV	Unregelmäßige Wandverdickungen mit inhomogenem KM-Enhancement. Solide Anteile innerhalb der zystischen Läsion mit KM-Enhancement über 10 HE	92,5

Tabelle 7: Bosniak Klassifikation zystischer Raumforderungen

Die angegebenen Malignitätswahrscheinlichkeiten entstammen der Metaanalyse von Warren et al 2004.

CT und MRT zeigen zur Bestimmung der lokalen Tumorausdehnung gleichwertige Sensitivitäten von 80 – 95 % respektive 85 – 96 %. Ein Vorteil des MRT besteht in der genaueren Darstellung von Venen- und Cavathromben. Der ehemals gegebene Vorteil multiplanarer Darstellungen im MRT für die Therapieplanung insbesondere bei organerhaltenden Eingriffen ist durch die Möglichkeit exakter Rekonstruktionen des Multislice- CT nicht mehr relevant. Die Röntgen-Thorax Untersuchung stellt noch immer die Standard-Untersuchung zum Nachweis metastasenverdächtiger Rundherde der Lunge dar. Bei Befundauffälligkeiten sowie bei histologischem Nachweis einer Veneninvasion sollte aufgrund der höheren Sensitivität eine Computertomographie des Thorax erfolgen.

Das Ausscheidungsurogramm wird als Routineuntersuchung heute nicht mehr empfohlen. Sie ist gemeinsam mit der konventionellen Tomographie durch die oben angeführten modernen Schnittbildverfahren abgelöst. Einzig zur Abklärung einer unklaren Hämaturie und Abgrenzung des Nierenzellkarzinoms gegen Urothelkarzinome des Nierenhohlsystems können sich durch sie differentialdiagnostische Hinweise ergeben.

Die Angiographie hat ihre Bedeutung in der Nierentumordiagnostik weitgehend verloren. In der Planung nierenerhaltender Eingriffe stellt die MR-Angiographie eine nichtinvasive Alternative dar. Ebenso kann die Ausdehnung von Gefäßthromben auf nicht invasivem Wege mittels Doppler-/ Duplexsonographie oder MR-Angiographie erfasst werden. Einzig in der palliativen Embolisation blutender Tumoren bzw. präoperativen Embolisation hyperperfundierter Tumoren kann die Angiographie einen Beitrag in der Therapie des Nierenzellkarzinoms leisten.

Weitere bildgebende Untersuchungsmethoden können bei entsprechender Befundkonstellation gemäß unten angeführter Tabelle zum Einsatz kommen

	Diagnostik	Indikation
Obligat	Sonographie	
	CT oder MRT Abdomen	
	Röntgen-Thorax	
Fakultativ	Doppler-/Duplexsonographie	Tumorthrombus
	Urographie	Hämaturie
	CT-Thorax	V.a. pulmonale Filiae
	MRT-Schädel	V.a. cerebrale Filiae
	Angiographie	
	Knochenszintigraphie	Symptome, AP-Erhöhung

Tabelle 8: Bildgebende Diagnostik des Nierenzellkarzinoms

2.5. Differentialdiagnosen

Die Abklärung renaler Raumforderungen ergibt in ca. 70 % Nierenzysten. Unter den Malignomen ist das Nierenzellkarzinom mit ca. 80 % vertreten, 10 % erweisen sich als Nierenbeckenkarzinome, die Mehrzahl hiervon Urothelkarzinome (90 %), seltener Plattenepithelkarzinome (10 %). Daneben finden sich in unterschiedlicher Häufigkeit jedoch noch eine Vielzahl gut- und bösartiger Tumoren. Durch den Einsatz der o.a. diagnostischen Möglichkeiten gelingt es meist, zu einer sicheren Einschätzung der Dignität und somit der Therapiewürdigkeit fokaler Nierenläsionen zu gelangen. Ist dies nicht möglich, so ist eine operative Freilegung des Befundes mit intraoperativer Schnellschnittdiagnostik indiziert.

Benigne epitheliale Raumforderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Renale Onkozytome - Juxtaglomeruläre Tumoren - Papilläre Adenome - Metanephritische Adenomcysten
Benigne mesenchymale Raumforderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Lipome - Angiomyolipome - Hämangiome - Lymphangiome
Sonstige benigne Raumforderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Nierenzysten - Nierenkarbunkel - Xanthogranulomatöse Pyelonephritis
Maligne epitheliale Raumforderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Nierenzellkarzinome - Nierenbeckenkarzinome
Maligne mesenchymale Raumforderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Liposarkome - Leiomyosarkome - Angioendotheliome - Maligne fibröse Histiocytozytome - Maligne Lymphome
Maligne Mischtumoren	<ul style="list-style-type: none"> - Osteogene Sarkome - Wilms-Tumoren
Maligne sekundäre Raumforderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Metastasen

Tabelle 9: Differentialdiagnosen renaler Raumforderungen

2.6. Therapie

2.6.1. Organbegrenzte Nierentumoren

Die Behandlung organbegrenzter Nierentumoren erfolgt operativ unter kurativer Zielsetzung. Lange Zeit galt hierbei die von Robson 1969 definierte radikale Nephrektomie als Standardtherapie, in neuerer Zeit stellt bei geeigneter Tumorgröße und –lokalisierung die organerhaltende Nierenteilresektion bzw. Nierentumorextirpation eine Alternative dar. Desweiteren werden diese Eingriffe an einigen Zentren über einen laparoskopischen oder retroperitoneoskopischen Zugang durchgeführt, wozu jedoch onkologische Langzeitergebnisse fehlen, womit diese Technik noch immer kontrovers diskutiert und als Standardmethode nicht generell zu empfehlen ist.

2.6.1.1. Radikale Nephrektomie

Die radikale Nephrektomie oder Tumornephrektomie beinhaltet in ihrer ursprünglichen Form die Entfernung der tumortragenden Niere unter Mitnahme des pararenalen Fettgewebes innerhalb der Gerotafaszie sowie der ipsilateralen Nebenniere, des prox. Ureters und der regionären Lymphknoten. Der operative Zugangsweg kann hierbei extraperitoneal über einen Flankenschnitt, transperitoneal über eine Oberbauchquerlaparotomie oder thorakoabdominell erfolgen. Der Vorteil des extraperitonealen Zugangs liegt, neben der guten Exposition v.a. des Oberpols und der Nebenniere, besonders bei adipösen Patienten, in einer verminderten Weichteiltraumatisierung. Als Nachteil dieses Zugangs ist die primäre Manipulation der Niere und somit des Tumors vor Absetzung der Hilusgefäße sowie die eingeschränkte Darstellbarkeit der großen retroperitonealen Gefäße anzuführen.

Demgegenüber bietet der transperitoneale Zugang eine primäre Exposition der Nierenhilusgefäße nach Mobilisation des Colons, sowie die Möglichkeit einer

erweiterten retroperitonealen Lymphadenektomie. Hierbei besteht jedoch die Möglichkeit der intraoperativen Verletzung intraperitonealer Strukturen bzw. die Ausbildung postoperativer Briden und Adhäsionen. Der Vorteil des thorakoabdominellen Zugangs liegt in der verbesserten Darstellung des Nierenoberpols und der V.cava bei Vorhandensein von Tumorthromben. Als nachteilig sind die pulmonalen Risiken des Zweihöhleneingriffs anzusehen.

Durch statistische Evaluation der onkologischen Ergebnisse der Tumornephrektomie ergaben sich vereinzelte Modifikationen. So ist der Wert der regionären Lymphadenektomie bezüglich einer verbesserten Lebenserwartung und Tumorfreiheit nicht nachzuweisen, so daß sich viele Zentren mit einer hilären Lymphadenektomie als Stagingmaßnahme begnügen. Ebenso konnte ein positiver Effekt einer generellen Adrenalektomie nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der hohen Sensitivität bildgebender Diagnostik ist bei unauffälligen Befunden die routinemäßige Entfernung der Nebenniere nur mehr bei Oberpoltumoren zu fordern (Kiesow 2001; Siemer 2004).

2.6.1.2. Organerhaltende Nierentumorchirurgie

Die ersten Erfahrungen mit der organerhaltenden Nierenchirurgie reichen bis ins 19. Jahrhundert zurück. Lange Zeit wurde sie jedoch nicht als Alternativverfahren zur radikalen Nephrektomie akzeptiert und blieb imperativen Indikationsstellungen vorbehalten. Als solche imperative Indikationen sind Operationen anzusehen, bei denen die Entfernung der tumortragenden Niere in eine terminale Niereninsuffizienz mündet, so z.B. bei funktioneller, operativer oder angeborener Einzelniere, bzw. bei vorbestehender Niereninsuffizienz. Hier wurde die eingeschränkte Radikalität zugunsten der verbesserten Lebensqualität und geringeren Morbidität durch Umgehen der Dialysepflichtigkeit der Patienten in Kauf genommen. In den letzten Jahren wurde jedoch, basierend auf vergleichbaren Rezidiv- und Langzeitüberlebensraten, zunehmend auch die elektive Indikation zur

nierenerhaltenden Chirurgie propagiert. Als Voraussetzung für die elektive Nierentumorextirpation gelten Tumorgrößen unter 4 cm, gute Abgrenzbarkeit sowie eine periphere Lage. Die Extirpation des Tumors aus dem gut durchbluteten Organ kann in Abhängigkeit der zu erwartenden Parenchymtraumatisierung und Eingriffsdauer unter verschiedenen Formen der Blutungskontrolle erfolgen. Kleine, peripher gelegene Tumoren können bei erhaltener Nierendurchblutung, ggf. unter manueller Kompression des umgebenden Parenchyms exstirpiert werden, während bei aufwendigeren Rekonstruktionen eine Ischämie empfehlenswert ist. Unter Beachtung der Ischämietoleranz des Nierengewebes sind Ausklemmzeiten bis 30 min in warmer Ischämie möglich. Längere Unterbrechungen der Perfusion sollten nur in kalter Ischämie erfolgen. Hierzu stehen zum Einen die in-situ Perfusion des Organs, zum Anderen die Work-bench-Technik mit Autotransplantation des rekonstruierten Restorgans zur Verfügung.

Bedingt durch die verbesserten Diagnostikmöglichkeit erlangt die Extirpation eine zusätzliche Bedeutung, da kleine Läsionen zweifelhafter Dignität entfernt und histologisch geklärt werden können, ohne gleichzeitig die Niere zu entfernen. (Steinbach 1995; Nissenkorn 1995; Steinbach 1995; Butler 1995; Yamashita 1996; Krishnamurthi 1996; Campell 1996; van Poppel 1998; Duque 1998; Novick 1998).

Einen Vorteil der elektiven nierenerhaltenden Operation ergibt sich durch den Erhalt funktionsfähigen Nierengewebes bei progredienter Niereninsuffizienz oder metachron entstehenden kontralateralen Tumoren. Als Gegenargument werden das Vorhandensein von Satellitentumoren mit Risiko eines Lokalrezidivs, sowie die höhere Komplikationsrate angeführt (Brkovic 1997; Ljungberg 1998; Hafez 1998; Miyake 1998; Schlichter 2000).

Letztlich ergab sich ein zunehmender Wandel der Therapiestrategie hin zur nierenerhaltenden Tumoroperation, bedingt durch einen Wandel des Patientenguts mit zunehmendem Anteil kleiner, asymptomatischer Tumoren und

jüngerer Patienten (Fichtner 1998). Bei korrekter Indikationsstellung und Selektion sind die Langzeitergebnisse der organerhaltenden Chirurgie denen der Radikaloperation gleichwertig (van Poppel 1998).

2.6.1.3. Laparoskopische Nierentumor Chirurgie

Wie auch in anderen operativen Disziplinen wird neben der klassischen schnittoperativen Technik auch zunehmend die minimalinvasive Operationstechnik eingesetzt. Mit dem laparoskopischen und retroperitoneoskopischen Vorgehen stehen der offenen Operation vergleichbare Zugangswege zur Verfügung. Bei längeren Operationszeiten und höherem Materialverbrauch liegt der Vorteil dieser Methode in der geringeren Gewebstraumatisierung, geringerem Blutverlust und kürzerer Rekonvaleszenz (Barrett 1998; Ono 1999). Trotz ausstehender prospektiver Vergleichsstudien werden minimalinvasive Operationstechniken an einzelnen spezialisierten Zentren bei organbegrenzten Tumoren bis 5 cm bereits als Standardeingriff betrachtet (Cadeddu 1998; Rassweiler 1998; Janetschek 2002). Kontroverse Diskussionen ergeben sich v.a. bezüglich der Organbergung, wobei das sogenannte Morcelment der tumortragenden Niere im Bergungssack zwar geeignet ist, den Bergungsschnitt klein zu halten, andererseits ein korrektes pathologisches Staging unmöglich macht. Ein weiteres Problem der laparoskopischen Technik in ihrer Frühphase war das Risiko von Trokarmetastasen, welches mit zunehmender Erfahrung an Bedeutung verlor (Shalhav 1998; Janetschek 2002).

Aktuell werden auch Nierenteilresektionen minimalinvasiv durchgeführt. Operationstechnisch der offenen Operation entsprechend, kann mittels Tournique oder Klemme auch hier eine warme Ischämie erzeugt werden. Die bislang veröffentlichten Ergebnisse erscheinen bzgl. Morbidität der Patienten vielversprechend, wenngleich auch hier onkologische Langzeitstudien

abzuwarten sind (Janetschek 1998; McDougall 1998; Gill 2003; Simon 2003; Porpiglia 2005) .

2.6.1.4 Gewebsdestruierende Verfahren

In einer zunehmenden Zahl von Publikationen werden vielversprechende Ergebnisse einer lokalen Tumortherapie mittels Kryoablation oder Radiofrequenzablation veröffentlicht. Hierbei wird der Tumor perkutan-schnittbildgesteuert oder laparoskopisch kontrolliert punktiert und durch entsprechende Energiezufuhr mit ausreichendem Sicherheitsabstand destruiert. In der Regel werden Patienten diesen Therapieformen zugeführt, die aufgrund ausgeprägter Komorbidität bezüglich oben ausgeführten Operationsverfahren als nicht operationsfähig eingeschätzt sind (Shingleton 2001; Matsumoto 2004; Johnson 2004; Gill 2005).

2.6.2. Fortgeschrittene Nierenzellkarzinome

In einem beträchtlichen Anteil von 25 – 40 % der Nierenzellkarzinome lassen sich bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasen nachweisen. In diesen Fällen ist zunächst eine Definition der Behandlungsstrategie mit kurativer bzw. palliativer Zielsetzung erforderlich.

Eine kurative Behandlungsstrategie scheint bei Metastasierung in bis zu zwei Organsysteme mit gegebener Resektabilität des Primärtumors sowie sämtlicher Filiae gerechtfertigt. In diesen Fällen kann eine Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um bis zu 35 % erzielt werden (Middleton, 1967). Eine rationale adjuvante Therapie existiert gegenwärtig nicht. Auch bei metachronem Auftreten von Solitärmetastasen ist die operative Therapie zu befürworten, wobei sich die Prognose dieser Patienten mit zunehmendem Zeitintervall zwischen Primärtumoroperation und Metastasenmanifestation verbessert (Yuan, 1998). Insbesondere die Resektion metachroner Lungenmetastasen birgt einen

Patientenbenefit bezüglich rezidiv- und metastasenfreiem Überleben (Langer, 1997).

Die palliative Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms beinhaltet neben der palliativen Tumornephrektomie bei Blutungs- oder Schmerzsymptomatik auch medikamentöse Therapieansätze. Dabei erweisen sich Hormon- und Chemotherapien als Monotherapie mit Remissionsraten von 10 – 20 % als ineffektiv. Eine zunehmende Bedeutung erlangt jedoch die Immunmodulation mittels Interferon-a und Interleukin-2, welche, systemisch oder inhalativ (Heinzer, 2002) angewandt, zumindest bei pulmonaler Metastasierung mit Remissionsraten bis 30 % erfolgsversprechend Anwendung findet. Eine weitere Verbesserung der Remissionsraten konnte durch Kombination der Immuntherapie mit Chemotherapeutika wie z.B. 5-Floururacil erzielt werden. Die spezifische zelluläre Immuntherapie mit dendritischen Zellen sowie die Vakzinierung mit autologem Tumormaterial stellen experimentelle Therapieansätze dar, eine generelle Behandlungsempfehlung kann gegenwärtig nicht erfolgen (Ringhofer, 2002). Seit 2006 besitzen verschiedene Multi-Kinase-Inhibitoren eine Zulassung zur second-line Therapie bei metastasierten Nierenzellkarzinomen, die in ihren Zulassungsstudien eine Überlebenszeitverlängerung dokumentieren konnten. Mit dem Einsatz von Bisphosphonaten in der palliativen Therapie ossär metastasierter Nierenzellkarzinome konnte eine symptomatische Besserung sowie eine Reduktion ossärer Komplikationen erzielt werden. Inwiefern der prophylaktische Einsatz dieser Medikamente die Ausbildung ossärer Metastasen bei metastasierten Nierenzellkarzinomen hemmen kann, ist Gegenstand aktueller Studien.

Das Nierenzellkarzinom ist als strahleninsensibel anzusehen, so daß die Bestrahlungstherapie einzig als Palliativmaßnahme bei ossären oder cerebralen Metastasen Anwendung findet.

2.7. Zielsetzung

Neben der klassischen Behandlung des Nierenzellkarzinoms durch radikale Nephrektomie erlangt die nierenerhaltende Tumorthherapie zunehmende Bedeutung. Während letztere ursprünglich imperativen Indikationen vorbehalten war, wurde sie - ermutigt durch gute onkologische Langzeitergebnisse sowie der zunehmenden Zahl kleiner, bezüglich ihrer Dignität unklarer Tumoren – mit steigender Häufigkeit auch als Elektivoperation durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit sollen Risiko und Nutzen der nierenerhaltenden Tumorchirurgie perioperativ als auch im Follow-up anhand eines großen Patientenkollektivs ermittelt werden.

Dabei sollen folgende Fragestellungen im Besonderen erfasst und diskutiert werden:

1. Welche Veränderungen ergaben sich in der Patienten- bzw. Tumorcharakteristik im zeitlichen Verlauf ?
2. Wie entwickelte sich der Stellenwert der nierenerhaltenden Tumorchirurgie im untersuchten Zeitraum ?
3. Erfassung des operativen Risikos und der Komplikationen nierenerhaltender Eingriffe im Vergleich zur Tumornephrektomie anhand ausgewählter Parameter .
4. Erfassung von tumorspezifischen Leberlebensraten unter besonderer Berücksichtigung der gängigen Empfehlung nierenerhaltender Tumorchirurgie bis zu einer Größe von 4 cm .

3. Material und Methoden

Die vorliegende, retrospektive Studie basiert auf der Nierentumordatenbank der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätskliniken des Saarlandes. Diese beinhaltet über 2500 Patienten, welche von September 1965 bis Dezember 2003 wegen eines Nierentumors behandelt wurden. Hierunter finden sich 512 Nierenteilresektionen. Es ließen sich in 338 Fällen elektive Indikationen nachvollziehen, bei 115 bestand eine imperative Indikation zum Nierenerhalt.

Grundlage der Datenerfassung waren neben Erfassung der Krankenakten auch Fragebögen an die Patienten sowie deren Hausärzte und Urologen.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden alle Tumoren nachträglich gemäß der 6. Auflage der UICC – Klassifikation eingeteilt, soweit dies nach Datenlage möglich war. Retrospektiv nicht klassifizierbare Tumoren gingen in vergleichende Statistiken nicht ein. Die histopathologische Klassifikation der Tumoren erfolgte nach der Thoenes-Klassifikation (1986).

Als Datenbank und Statistikprogramm für die in folgenden Kapiteln beschriebene Daten diente SPSS 11.5 und 14.0 für Windows ®.

Soweit nicht anders angegeben, wurden zum Vergleich von Parametern der Mittelwert, sowie die Standardabweichung als Streumaß verwendet. Bei den Überlebensraten wurde jeweils die tumorspezifische Überlebensrate ermittelt, bei der nur Todesfälle Berücksichtigung finden, welche unmittelbar auf das Tumorleiden zurückzuführen sind. Aus diesem Grunde erfolgte zur Bestimmung der tumorspezifischen Überlebensrate - auch zur Verbesserung der Vergleichbarkeit - eine Reduktion des Gesamtkollektivs auf Patienten mit Nierenzellkarzinomen. Auf die Bestimmung allgemeiner Überlebensraten, in welche Todesfälle aller Ursache einfließen, wurde verzichtet, da sie in der vergleichenden Beurteilung von Therapieoptionen keine weitergehende Aussagekraft besitzen.

Außer dem Gesamtkollektiv erfolgte auch die Untersuchung verschiedener Subpopulationen um in univariaten Analysen den Einfluß einzelner Parameter auf die Überlebensrate zu analysieren. Als Methode zur Bestimmung der Überlebensrate dient das Verfahren nach Kaplan und Meier (1958). Es gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient nach einem bestimmten Zeitraum nach Beobachtungsbeginn noch am Leben ist. Dazu werden alle Fälle zensiert, deren Tod tumorunabhängig war, beziehungsweise die am Ende der Nachbeobachtungszeit noch am Leben waren.

Der Vergleich von Kaplan-Meier-Kurven erfolgt nach dem von Mantel und Haenszels 1959 entwickelten Log-Rank-Test. Dieser zeigt auf, ob die beobachteten Unterschiede in Überlebensraten, über zufällige Abweichungen hinausgehend, als statistisch signifikant zu werten sind. Die Höhe des ermittelten p-Wertes lässt eine Gliederung in verschiedene Signifikanzniveaus zu. So gelten Werte von $p < 0,05$ als signifikant, $p < 0,01$ als sehr signifikant und $p < 0,001$ als höchst signifikant.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristik

In die Studie gingen die Daten von 2944 Eingriffen ein, es handelte sich dabei um 1782 (60,5 %) männliche und 1162 (39,5 %) weibliche Patienten, was einem Geschlechterverhältnis von 1,53 : 1 entspricht.

Das Patientenalter zum Operationszeitpunkt reichte von 1 – 105 Lebensjahre mit einem Mittelwert von 60.9 Lebensjahre (Standardabweichung 11,34 Lj). Die nachfolgende graphische Darstellung der Altersverteilung verdeutlicht eine Altergipfelbildung zwischen 50. und 70. Lebensjahr.

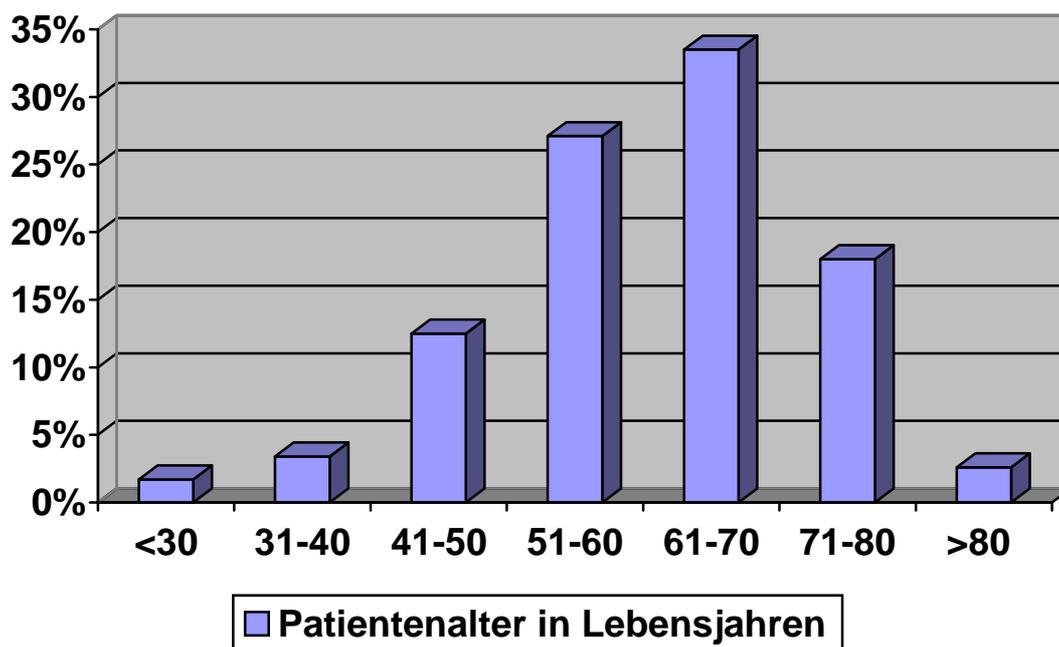


Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten zum Operationszeitpunkt

Der Nachbeobachtungszeitraum aller Patienten umfasst durchschnittlich 40,5 Monate (st dev 47,4 Monate) mit einer Range von 0 - 270 Monate.

Es handelte sich in 51,4% um rechtsseitige Tumoren, 47,5 % der Tumoren waren in der linken Niere lokalisiert. In 1,1 % der Fälle handelte es sich um synchrone bilaterale Tumoren. Die Lokalisation der Tumoren innerhalb der Niere ist in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Lokalisation	Häufigkeit
Oberpol	24,3 %
mittleres Parenchyndrittel	18,7 %
Unterpole	27,1 %
Zentral	7,3 %
übergreifend	22,6 %

Tabelle 10: Tumorlokalisation innerhalb der Niere

Die überwiegende Zahl der behandelten Nierentumoren war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung asymptomatisch und wurde durch bildgebende Routinediagnostik beziehungsweise im Rahmen der Abklärung oder Nachsorge anderer Erkrankungen diagnostiziert. Unter den symptomatischen Patienten führten in absteigender Häufigkeit folgende Beschwerden der „ klassischen Trias“ zur Diagnosefindung: Hämaturie, Flankenschmerzen, palpabler Tumor. Unter „andere“ in nachfolgender Darstellung sind Patienten subsummiert, welche durch B-Symptomatik, endokrinologische Störungen oder Beschwerden durch Metastasen auffällig wurden.

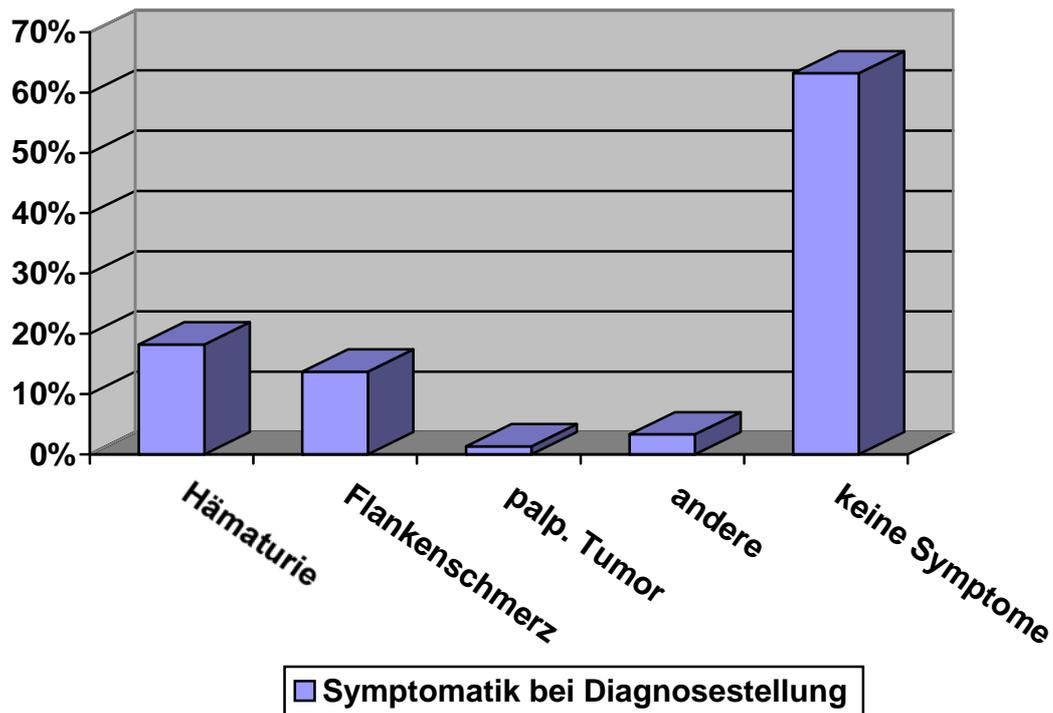


Abbildung 2: Häufigkeit diagnoseweisender Symptomatik

Eindrucksvoll zeigt sich die Zunahme zufällig entdeckter Tumoren im zeitlichen Verlauf. Im Gesamtkollektiv beträgt der Anteil symptomatischer Tumoren 35,8 %. Dieser Anteil sinkt in der zeitlichen Aufgliederung von 66,9 % im Patientengut bis 1975 und zeigt gegenwärtig einen Anteil von nur mehr 30,0 %

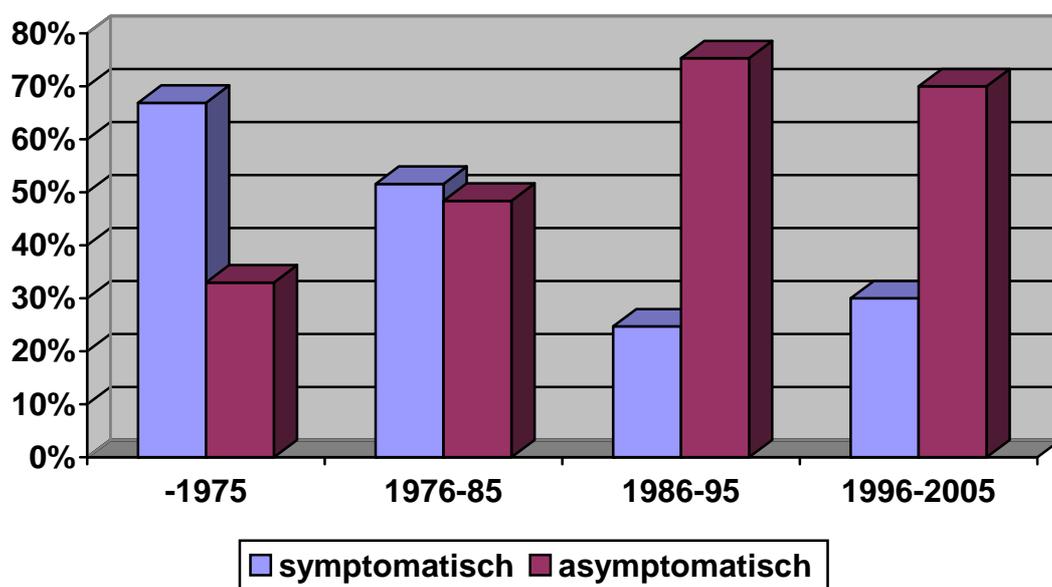


Abbildung 3: Anteil asymptomatischer Tumoren im zeitlichen Verlauf

In nachfolgender Tabelle ist aufgeführt, im Rahmen welchen diagnostischen Verfahrens inzidentelle Tumoren diagnostiziert wurden. Es zeigt sich hierbei der flächendeckende Einsatz von Ultraschalluntersuchungen als führendes Diagnostikum zur Detektion asymptomatischer Tumoren.

Diagnostikum	Prozentuale Häufigkeit
Sonographie	73,5
Computertomographie	12,1
i.v. Urographie	9,0
Sonstige (MRT, Cytologie, etc.)	5,4
Gesamt	100

Tabelle 11 : Diagnostikum zur Tumordetektion bei asymptomatischen Patienten

In gleicher Weise wie den Rückgang symptomatischer Tumoren dokumentiert auch die Abnahme der durchschnittlichen Tumorgröße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die verbesserte Diagnostik des Nierentumors. Im Gesamtkollektiv finden sich Tumoren von < 1cm bis 38 cm Durchmesser bei einem Mittelwert von 5,8 cm und einer Standardabweichung von 4,0 cm. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich ein linearer Abfall der Tumordurchschnittsgröße von 6,9 cm im Patientengut bis 1975 auf durchschnittlich 5,5 cm im aktuellen Patientengut.

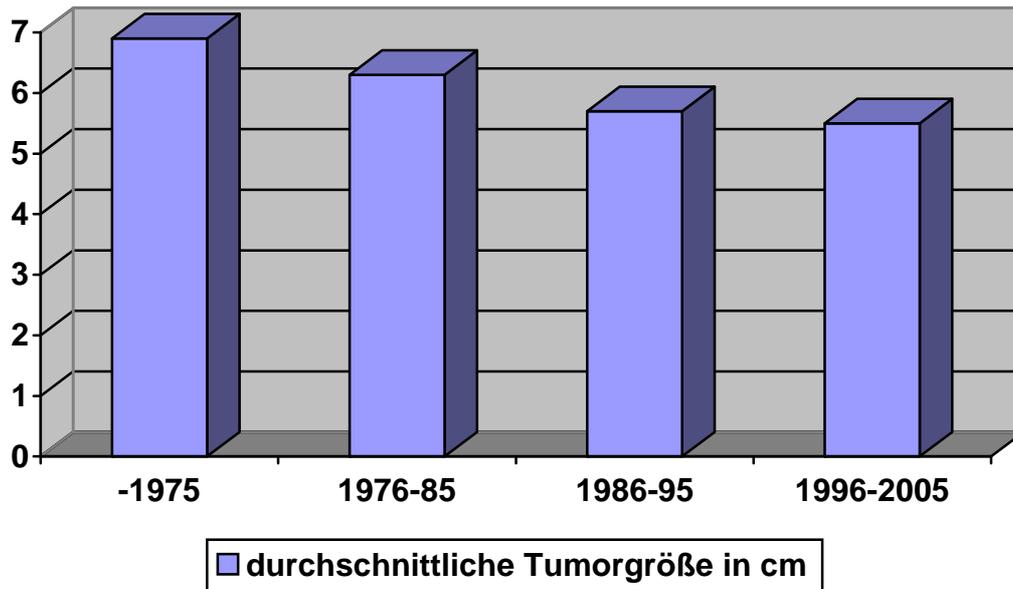


Abbildung 4 : Entwicklung der durchschnittlichen Tumorgröße in verschiedenen Zeitintervallen

Die Aufgliederung der Tumorgröße nach dem Therapiezeitpunkt lässt eine stetige Zunahme kleinerer Tumoren in späteren Zeitintervallen erkennen. So stieg der Anteil von Tumoren bis 2 cm Größe von 4,1 % im Zeitraum bis 1975 auf 15,4 % im aktuellen Patientengut.

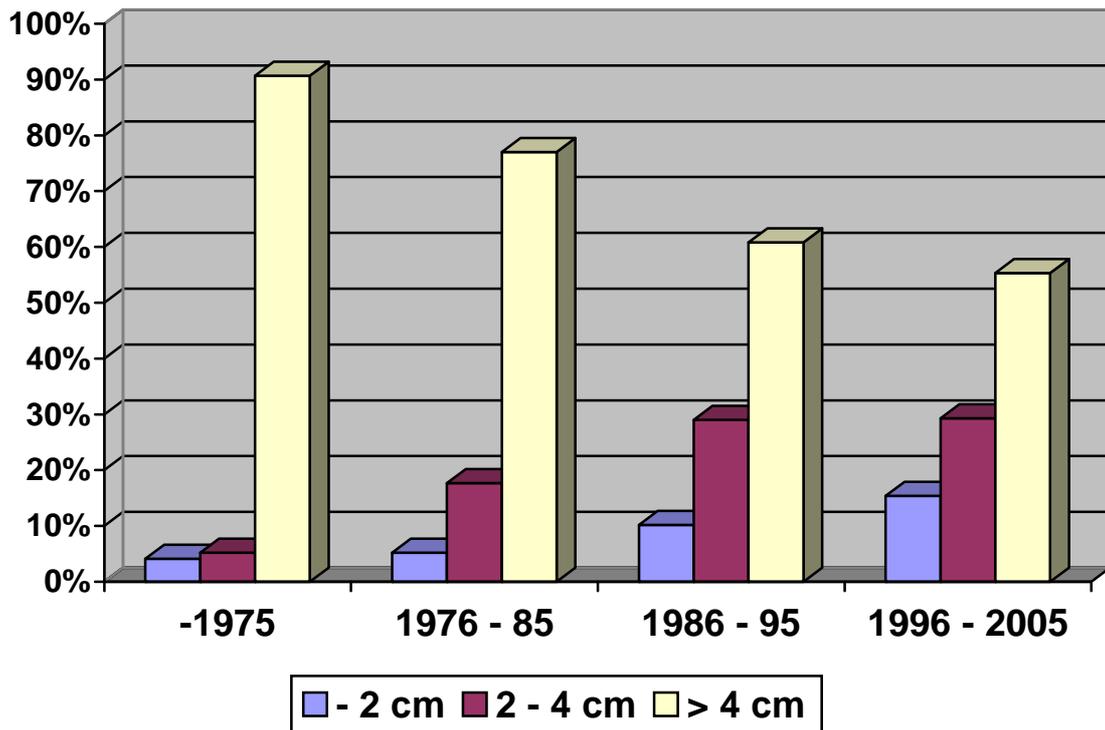


Abbildung 5: Tumorgößen in Abhängigkeit des Diagnosezeitraums

Dies beinhaltet eine neue diagnostische Herausforderung, da die Abgrenzung benigner Raumforderung bei kleinen Tumoren deutlich erschwert ist. Im Gesamtkrankengut beträgt der Anteil benigner Tumoren 9,6 % . Sie gliedern sich wie folgt auf: Onkocytoeme 2,6 %; Angiomyolipome 2,2 %; xanthogranulomatöse Nephritis 0,3 %; sonstige benigne Tumoren 4,5 % . Es zeigt sich eine signifikante Abhängigkeit des Anteils benigner Tumoren von der Tumorgöße.

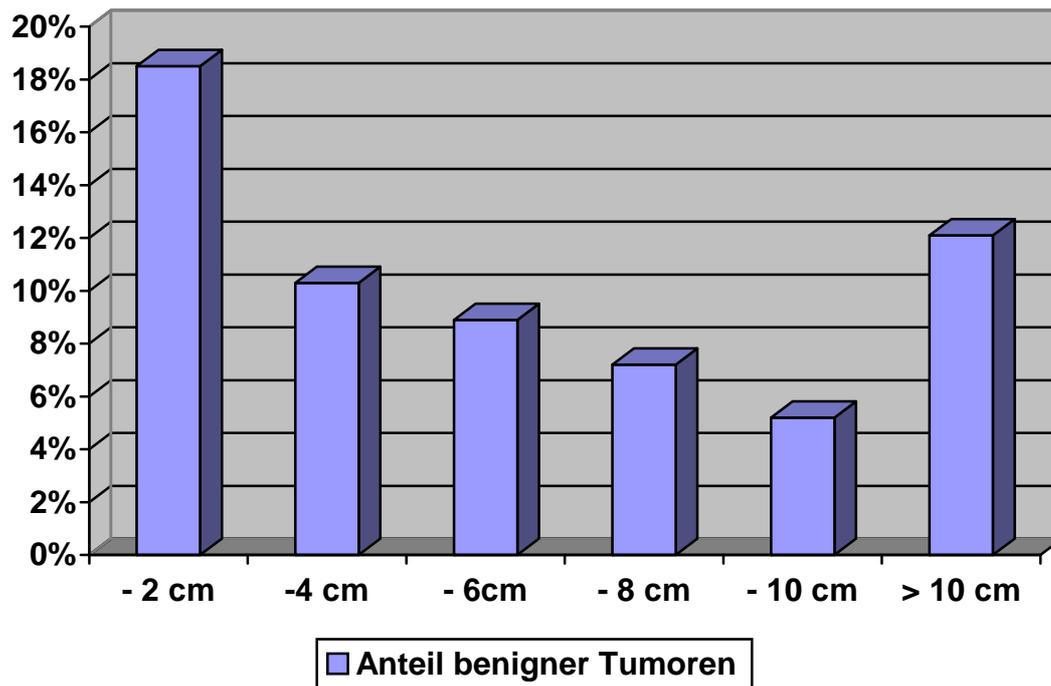


Abbildung 6: Anteil benigner Tumor in Abhängigkeit der Tumorgröße

Die histologische Untersuchung der operativ entfernten Malignome ergab in einem überwiegenden Anteil von 84,4 % klarzellige (konventionelle) Nierenzellkarzinome. Nachfolgende Tabelle gibt die Häufigkeit der weiteren histologischen Subtypen wieder

Tumorart	prozentuale Häufigkeit
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	84,4 %
Chromophiles (papilläres) Nierenzellkarzinom	7,9 %
Chromophobes Nierenzellkarzinom	3,0 %
Spindelzelliges Nierenzellkarzinom	1,1 %
Ductus bellini - Karzinom	1,0 %
Sonstige maligne primäre Nierentumoren	2,6 %

Tabelle 12: Histologische Klassifizierung maligner Nierentumoren

Die lokale Tumorausdehnung wird in den nachfolgenden Graphiken anhand der UICC-Klassifikation in ihrer 6. Auflage dargestellt. In 60,8 % der Patienten konnte ein lokal organbegrenztetes Tumorstadium in den Stadien pT1a, pT1b oder pT2 nachgewiesen werden

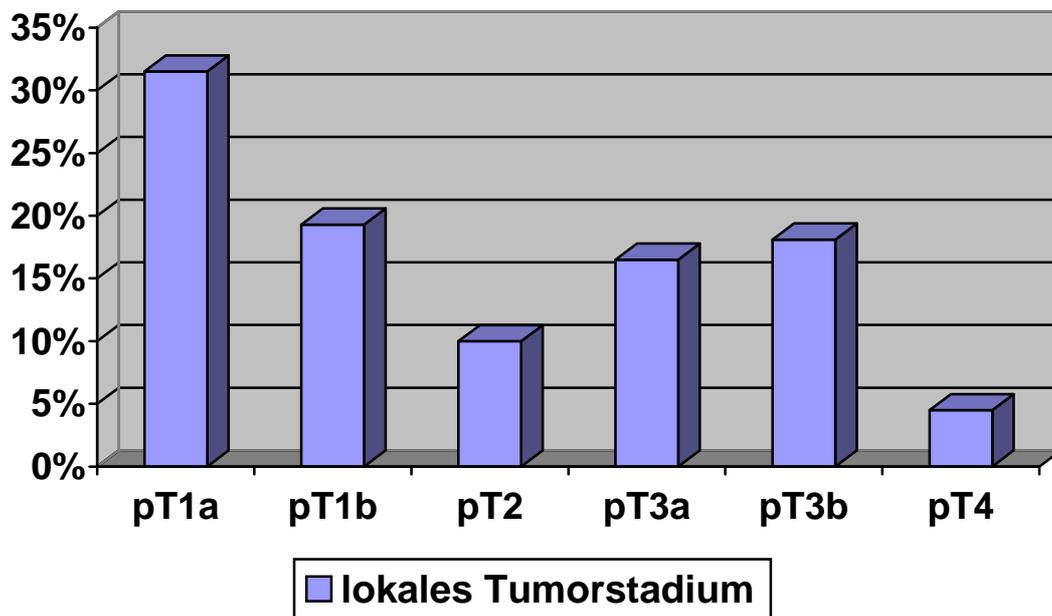


Abbildung 7: Häufigkeit lokaler Tumorstadien im Gesamtkollektiv

Auch diese Zusammensetzung des Patientengutes unterlag im Beobachtungszeitraum einem Wandel mit der Zunahme einer prognostisch günstigeren lokalen Tumorausdehnung. Dies zeigt sich am eindrucksvollsten in der Zunahme von pT1a – Tumoren von 12,5 % im Zeitraum bis 1975 auf 37,0 % im Zeitintervall von 1995 – 2005. Im gleichen Rahmen bewegt sich der Rückgang von pT4-Tumoren von ursprünglich 12,5 % auf 1,8 % im aktuellen Krankengut.

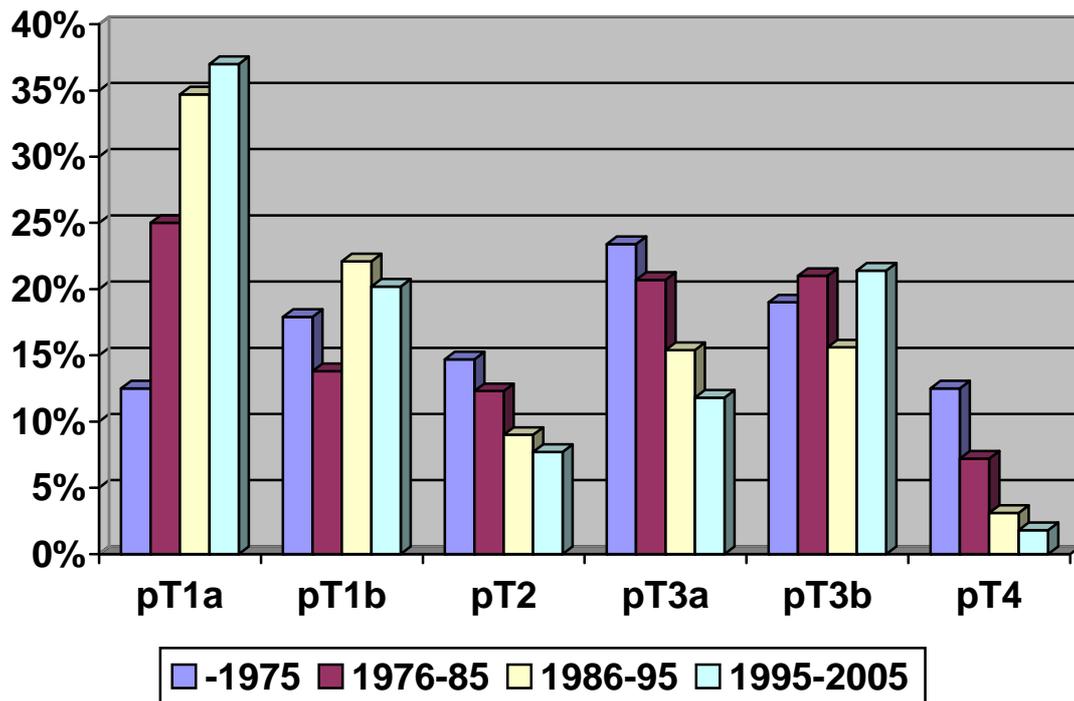


Abbildung 8: Häufigkeit lokaler Tumorstadien in Abhängigkeit des Diagnosezeitpunktes

Auch die Erfassung lymphknoten- oder fernmetastasierter Tumoren zeigt eine Tendenz hin zu prognostisch günstigeren Stadien wie u.a. Tabelle aufzeigt. Im Gesamtpatientengut finden sich N+-Befunde in 9,9 %, M+-Befunde in 13,9 %

Beobachtungszeitraum	'75	'76-'85	'86-'95	'96-'05	Gesamt
Lymphknotenmetastasen (N+)	10,9%	13,7%	7,9%	7,6%	9,9 %
Fernmetastasen (M+)	19,2%	16,1%	12,6%	12,7%	13,9 %

Tabelle 13: Anteil metastasierter Tumoren in Abhängigkeit des Diagnosezeitpunktes

4.2. Charakteristik der Nierenteilresektion

Von den insgesamt erfassten 2944 Nierentumoreingriffen erfolgten 512 Operationen entsprechend 17,4 % als nierenerhaltende Resektionen. Die absolute Häufigkeit dieses Eingriffs wie auch der Anteil nephronensparender Operationen am Gesamtkollektiv zeigt sich im zeitlichen Verlauf zunehmend.

	- '75	'76-'85	'86-'95	'96-'05	gesamt
Anzahl der nierenerhaltenden Eingriffe	3	40	269	200	512
Anteil nierenerhaltender Eingriffe am Gesamtkollektiv	1,4 %	5,4 %	23,5 %	26,5 %	17,4 %

Tabelle 14: Häufigkeit nierenerhaltender Eingriffe

Bei der Indikationsstellung zu einer nierenerhaltenden Operation handelt es sich in 335 Fällen (65,4 %) um Elektiveingriffe. Sowohl absolute Anzahl, als auch Anteil elektiver Indikationsstellungen zur nierenerhaltenden Operation zeigen sich im zeitlichen Verlauf zunehmend

	- '75	'76-'85	'86-'95	'96-'05	gesamt
Anzahl der Elektivindikationen	1	16	180	138	335
Anteil Elektivindikationen an Nierenteilresektionen	33,3 %	40,0 %	66,9 %	69,7 %	65,4 %

Tabelle 15: Häufigkeit elektiver Indikationen bei nierenerhaltenden Eingriffen

Beim Vorliegen einer imperativen Indikation konnten folgende Befundkonstellationen identifiziert werden:

Indikation	Häufigkeit	Prozentualer Anteil
Bilateraler Tumor	63	46,0 %
Einzelniere	44	32,1 %
Niereninsuffizienz	30	21,9 %

Tabelle 16: Ursachen imperativ nierenerhaltender Eingriffe

Der Vergleich der Tumorlokalisation unter elektiv bzw. imperativ nierenteilresezierten Patienten zeigt Unterschiede einzig im Bereich der zentral sitzenden und übergreifenden Tumoren.

	Radikale Nephrektomie	Teilresektion, imperativ	Teilresektion, elektiv
Oberpol	22,5 %	24,8 %	33,5 %
Mittleres Parenchyndrittel	16,4 %	24,1 %	29,0 %
Unterpole	25,6 %	29,9 %	35,1 %
Zentral	8,5 %	8,0 %	1,8 %
übergreifend	25,9 %	12,4 %	0,3 %

Tabelle 17: Tumorlokalisation innerhalb der Niere in Abhängigkeit von Operationsverfahren und Indikationsstellung

Die Größe der exstirpierten Tumoren zeigt eine signifikante Abweichung im Vergleich zur Tumorgöße im nephrektomierten Kollektiv. So beträgt der Anteil von Tumoren bis 4 cm Größe bei Nephrektomien 24,3 %, bei Nierenteil-

resektionen unter imperativer Indikation 61,1 %, bei Nierenteilresektionen unter elektiver Indikation 80,1 %.

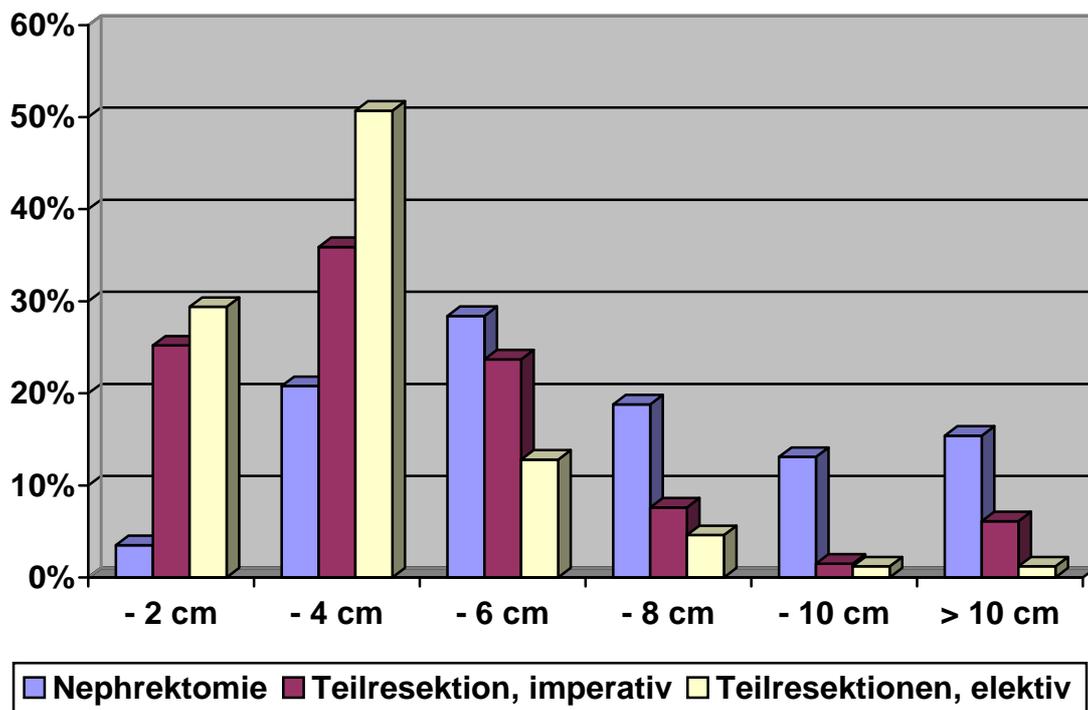


Abbildung 9: Tumorgrößen in Abhängigkeit des Operationsverfahrens

In gleicher Weise zeigt sich die Verteilung der histologischen Klassifizierung der lokalen Tumorausdehnung zwischen diesen Subgruppen different. Dies wird deutlich bei der Summation von Tumoren in parenchymbegrenzten Stadien pT1a, b und pT2. Der Anteil dieser Tumoren beträgt bei Nephrektomien 54,0 %, bei Teilresektionen unter imperativer Indikation 85,0 %, unter elektiver Indikation 96,1 %.

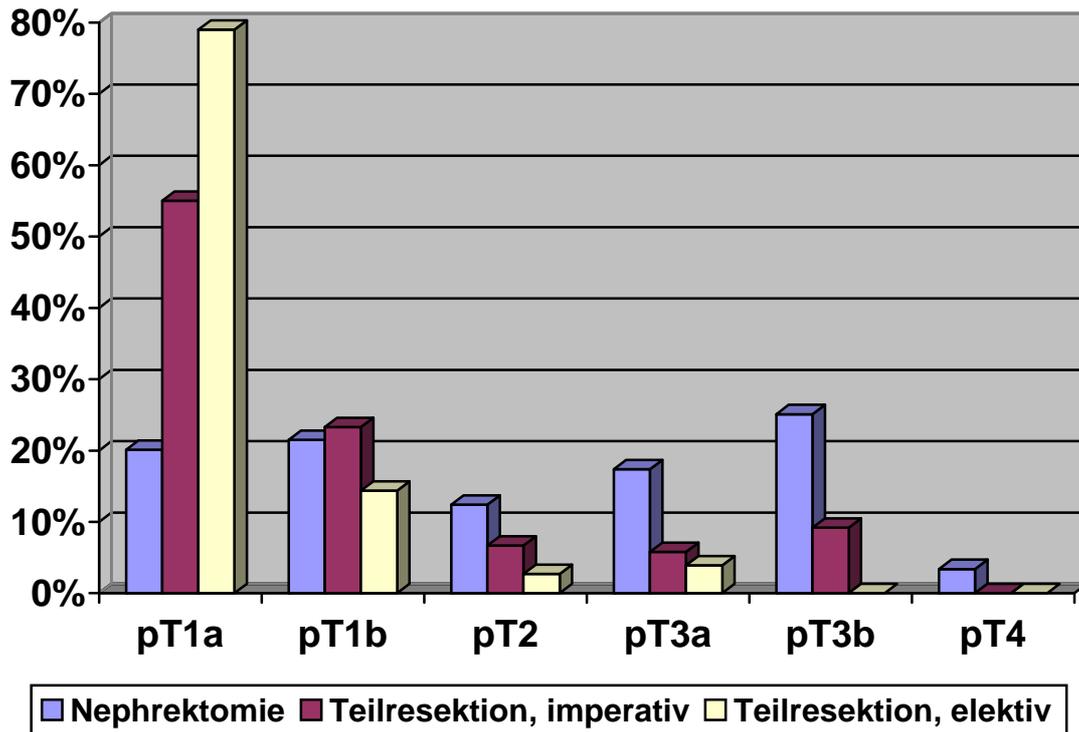


Abbildung 10: Lokales Tumorstadium in Abhängigkeit des Operationsverfahrens

Auch im Kollektiv der nierenteilresezierten Patienten fanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung metastasierte Tumorstadien. Die nachfolgenden Tabellen zeigen neben der Häufigkeit nachgewiesener Metastasen auch die Lokalisierung der Fernmetastasen.

	M-	M+
N-	492 (96,1%)	17 (3,3%)
N+	2 (0,4%)	1 (0,2%)

Tabelle 18: Anteil metastasierter Tumorstadien bei Nierenteilresektionen

Metastasenlokalisierung (Mehrfachnennung mgl.)	Häufigkeit
Lunge	8
Nebenniere	5
ZNS	4
Knochen	3
Leber	1
Schilddrüse	1

Tabelle 19: Metastasenlokalisationen bei nierenerhaltend operierten Patienten

Eine weitere Differenz der Subgruppen ergab sich im Tumorgrading, wobei entdifferenzierte Tumoren in der Nephrektomiegruppe deutlich häufiger repräsentiert waren.

	G I	G II	G III	G IV
Nephrektomie	10,2 %	58,6 %	27,8 %	3,4 %
Nierenteilresektion	20,9 %	71,6 %	7,2 %	0,2 %

Tabelle 20: Histologisches Tumorgrading bei Nephrektomie und Nierenteilresektion

4.3. Operationstechnik und -ergebnisse

Die Durchführung der Nierenteilresektion erfolgte in Abhängigkeit des zu erwartenden Parenchymtraumas und des damit verbundenen Blutungsrisikos entweder bei erhaltener Durchblutung (13,7 %) oder nach Abklemmung der

zuführenden Arterien in Ischämie (86,3 %). Zur Verlängerung der Ischämietoleranz erfolgte die zusätzliche kalte Perfusion in situ bei 6,8 % der Eingriffe. Besonders aufwendig zu extirpierende Tumoren wurden mittels work-bench-surgery und anschließender Autotransplantation versorgt (1,4 %). Nachfolgende Tabelle gibt die dabei erzielten Ischämiezeiten wieder.

	Proz. Häufigkeit	Ischämiedauer in min	Durchschnittl. Ischämiezeit in min
Warme Ischämie	78,1 %	3 - 45	18,3
Kalte Ischämie	6,8 %	24 - 98	52,5
Ex vivo	1,4 %	128 - 280	190,4

Tabelle 21: Technik und Dauer intraoperativer Nierenischämie bei Nierenteilresektionen

Eine zusätzliche Verbesserung der Ischämietoleranz und Reperfusion soll durch die i.v. Gabe von Heparin und Mannitol vor Gefäßausklemmung erzielt werden. Nachfolgend ist die Anwendung dieser Substanzen im Krankengut aufgelistet.

	Heparingabe	Mannitolgabe
Warme Ischämie	66,2 %	88,3 %
Kalte Ischämie	70,0 %	100 %
Ex vivo	68,6 %	100 %

Tabelle 22: Adjuvante Maßnahmen zur Steigerung der Ischämietoleranz bei Nierenteilresektionen

Bei Eröffnung des Nierenhohlsystems erfolgte zur Sicherung des Urintransports die intraoperative Einlage einer Harnableitung in 21,5 % aller Eingriffe. Im Einzelnen handelte es sich dabei um

	Elektive Indikation	Imperative Indikation
Harnleiterschienung	18,0 %	24,1 %
Nephrostomie/Pyelostomie	1,8 %	5,1 %
Kombiniert	0 %	0,7 %
Gesamt	19,8 %	29,9 %

Tabelle 23: Harnableitende Maßnahmen bei Nierenteilresektionen

Die Operationsdauer bei nierenerhaltenden Operationen betrug durchschnittlich 131 min (st dev 50), dabei unterschieden sich Operationen mit elektiver Indikationsstellung (durchschnittlich 121 min; st dev 35) von imperativ nierenerhaltenden Eingriffen (durchschnittlich 154 min; st dev 70)

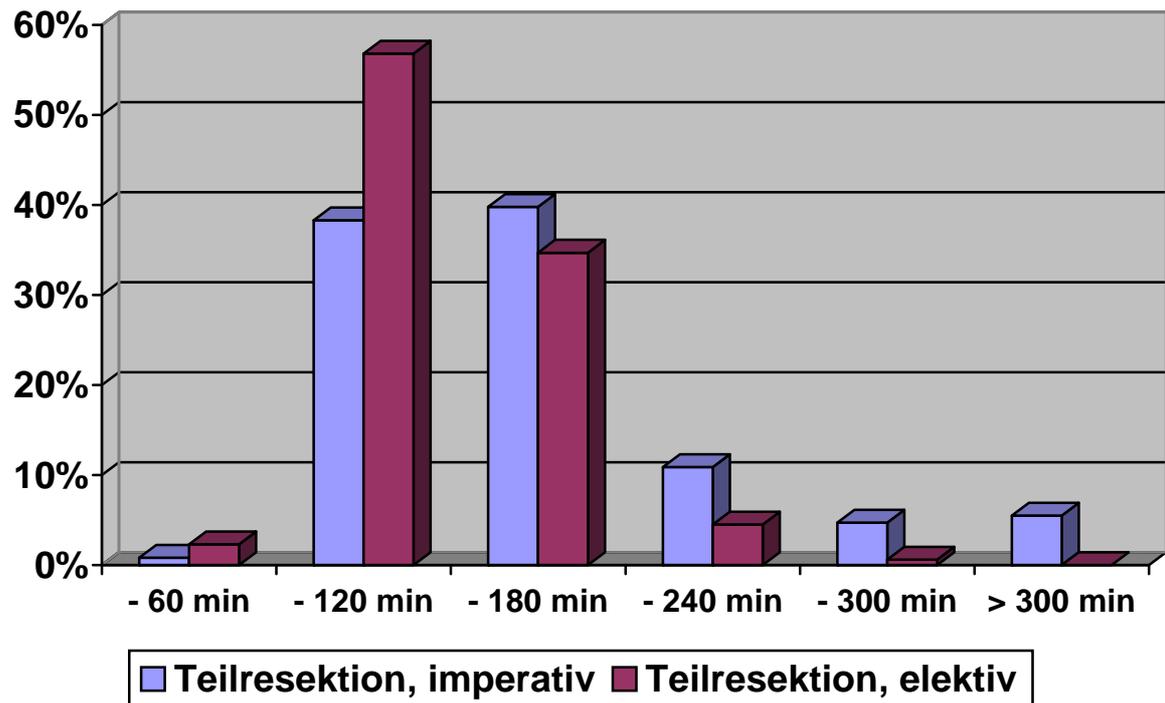


Abbildung 11: Operationsdauer von Nierenteilresektionen in Abhängigkeit der Indikation

Bei den durchgeführten operativen Maßnahmen ergaben sich nachfolgende perioperative Komplikationen.

	Nierenteilresektion	Nephrektomie
Perioperative Letalität	0,9 %	2,0 %
Nachblutung	5,8 %	0,3 %
Urinextravasation	2,8 %	
Perfusionsstörung	1,1 %	
sonstige	4,5 %	4,7 %

Tabelle 24 : Komplikationen bei Nierentumoroperationen

Infolge von Komplikationen war in 3,5 % der Fälle nach Nierenteilresektion (0,7 % nach Nephrektomie) eine operative Reintervention erforderlich. Diese konnte in 2,2 % unter Erhalt der teilresezierten Niere erfolgen, in 1,3 % der Fälle war eine sekundäre Nephrektomie erforderlich. In weiteren 4,7 % aller Nierenteilresektionen war sekundär wegen Urinextravasation oder Harntransportstörung die Anlage einer Harnableitung erforderlich.

Als Maß des perioperativen Blutverlustes wurden die Transfusionsrate, sowie die Zahl der durchschnittlich transfundierten Konserven erhoben. Es ergibt sich dabei für das Nephrektomiekollektiv eine Transfusionsrate von 34,2 % gegen 38,7 % im Teilresektionskollektiv. Der durchschnittliche Konservenverbrauch beträgt 1,10 Konserven pro Operation bei Nephrektomien, 1,24 Konserven pro Operation bei Teilresektionen. Durch eine Korrelation der Transfusionsraten mit der Tumorgröße lassen sich signifikante Unterschiede herausarbeiten.

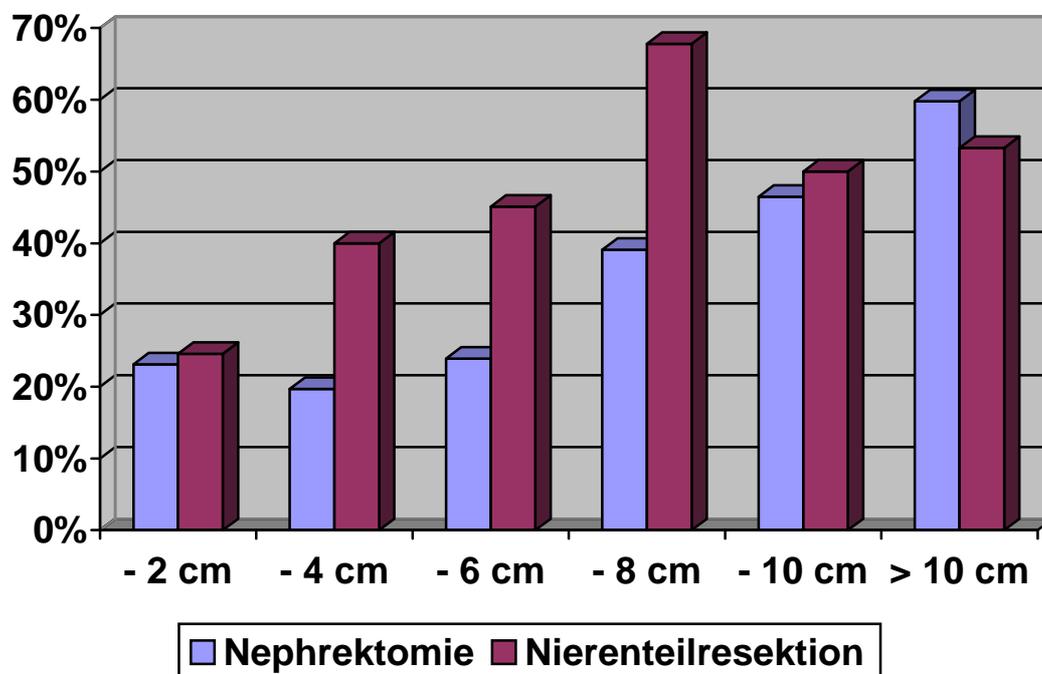


Abbildung 12: Transfusionsraten in Abhängigkeit der Tumorgröße und des Operationsverfahrens

In gleicher Weise zeigt die durchschnittlich pro operativem Eingriff transfundierte Konservenzahl eine nahezu lineare Korrelation mit der Tumorgröße, wobei der Verbrauch bei Nierenteilresektionen generell größer war.

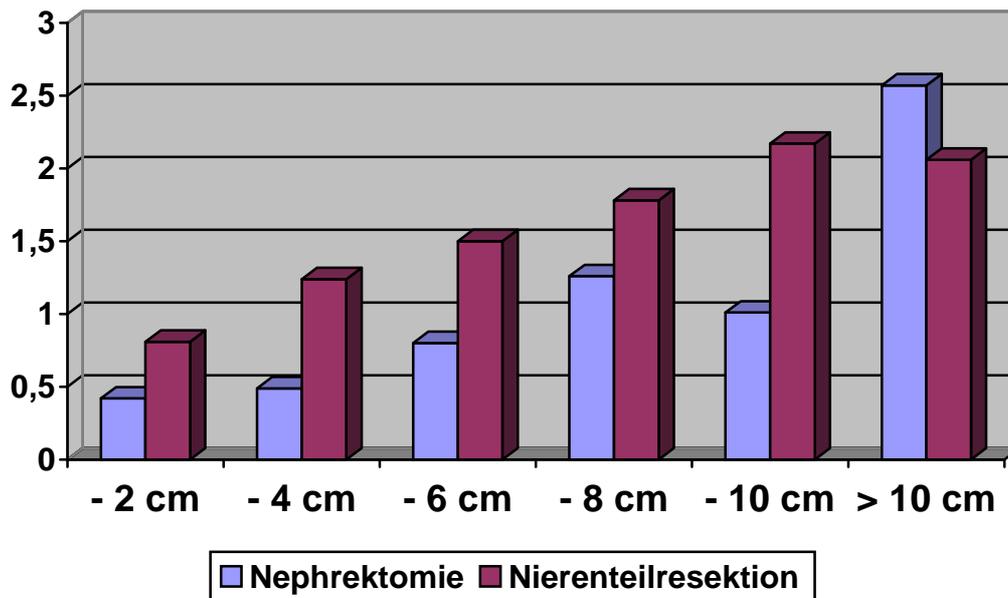


Abbildung 13: Durchschnittlicher Konservenverbrauch pro Eingriff in
Abhängigkeit von Tumorgröße und Operationsverfahren

4.4. Überlebensraten

Im Gesamtkollektiv der erfassten Nierentumoroperierten ergibt sich eine tumorspezifische 5- Jahresüberlebensrate (5J-ÜLR) von 71 %, die 10- Jahresüberlebensrate (10J- ÜLR) beträgt 61 %. Betrachtet man die Überlebensraten von Tumornephrektomien und Nierenteilresektionen getrennt, so ergeben sich 5J-ÜLR von 70 % nach Nephrektomie bzw. 93 % nach Teilresektion, 10 J-ÜLR von 60 % bzw 80%. Abbildung 13 zeigt die

entsprechende Erhebung nach Kaplan-Meier. Im Log-Rang-Test ergibt sich aus dieser Erhebung ein statistisch hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

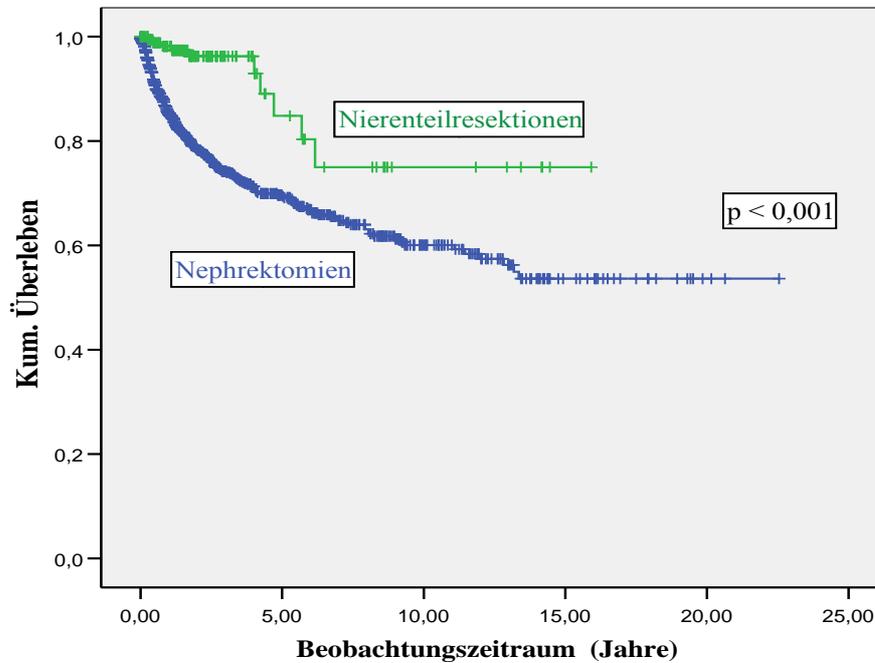


Abbildung 14: Überlebensraten nach Nephrektomie und Nierenteilresektion

Bereits durch die Exkludierung zum Therapiezeitpunkt lymphknoten- und fernmetastasierter Patienten zeigt sich eine Annäherung der 5J-ÜLR und 10J-ÜLR bei Nephrektomierten (84 % bzw 74 %) und Nierenteilresezierten (97 % bzw 84 %) bei weiterhin signifikanter Differenz im Log-Rank-Test, jedoch im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv auf niedrigerem Signifikanzniveau.

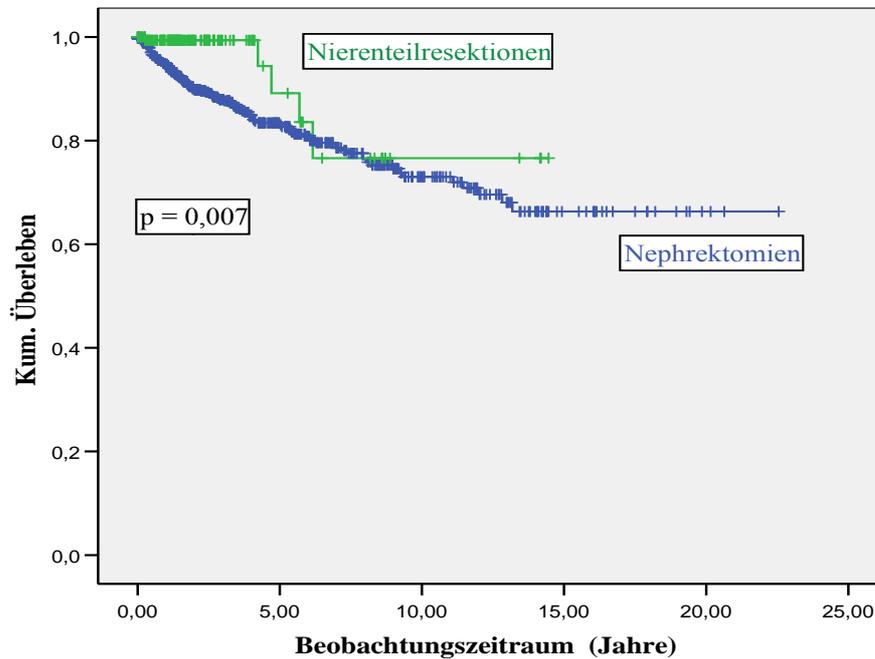


Abbildung 15: Überlebensraten nach Nephrektomie und Nierenteilresektion bei Tx, N0, M0 – Stadien

Da sich die Kollektive der Nephrektomierten und Nierenteilresezierten jedoch - wie vorab aufgezeigt - in Bezug auf Tumorgröße und Grading ungleich zusammensetzen und diese Faktoren eine signifikante Einflußgröße auf die Überlebensraten darstellen (Abbildung 15 und 16), soll durch Analyse dieser Untergruppen geprüft werden, ob der Überlebensvorteil Nierenteilresezierter therapie- oder selektionsbedingt ist.

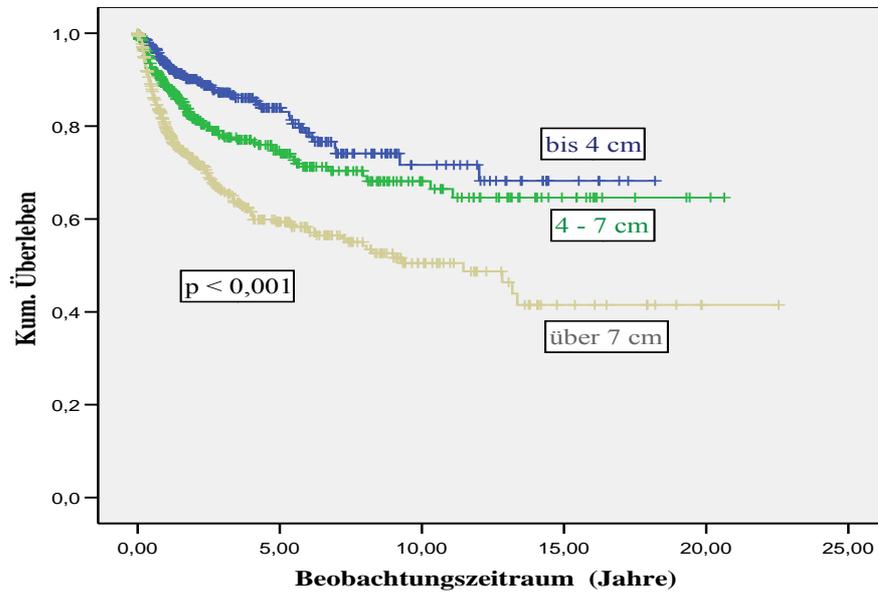


Abbildung 16: Überlebensraten im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Tumorgröße

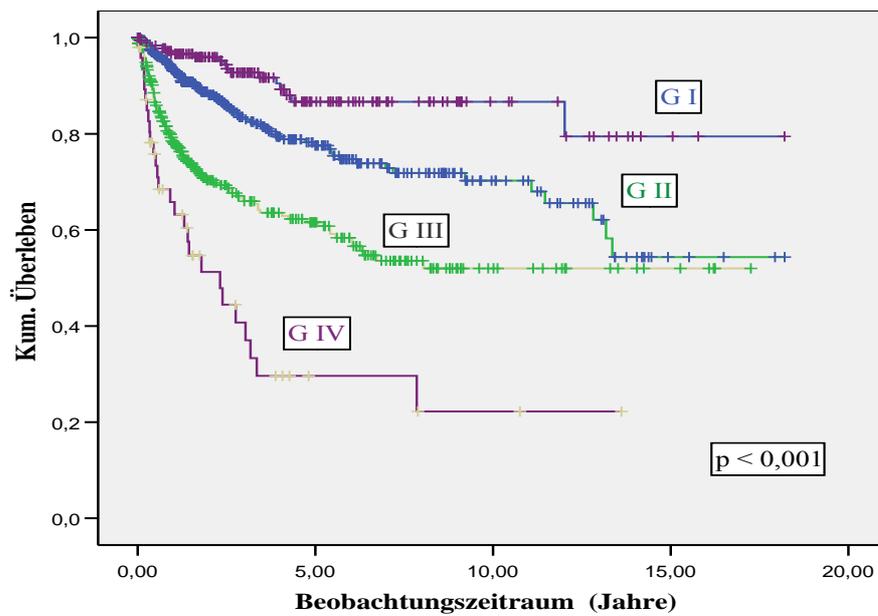


Abbildung 17: Überlebensraten im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit des Grading

Eine Untersuchung der Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße zeigt, daß sich unabhängig von der durchgeführten Therapie bei vergleichbaren Tumorgroßen kein statistisch signifikanter Unterschied mehr darstellen lässt. (Abbildung 18 und 19)

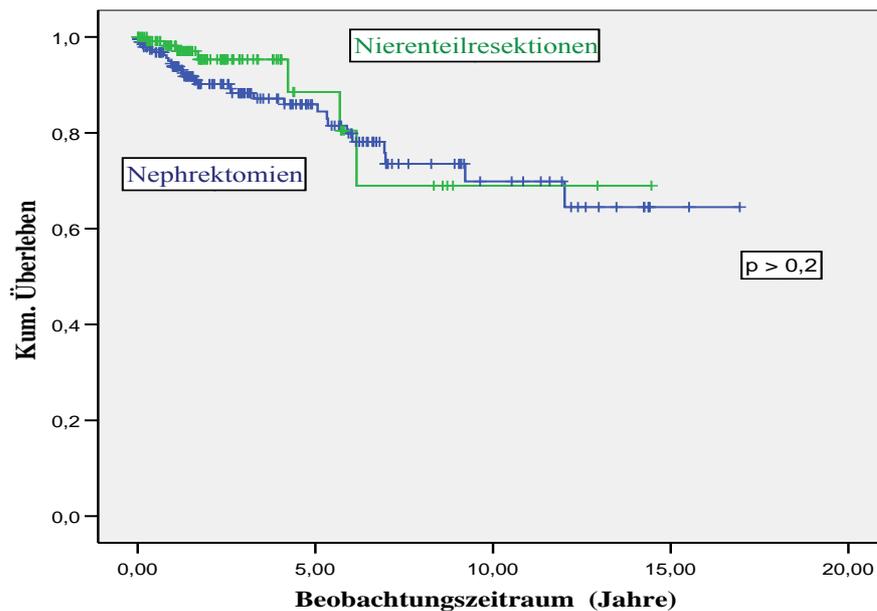


Abbildung 18: Überlebensraten nach Nephrektomie und Nierenteilresektion bei Nierenzellkarzinomen bis 4 cm

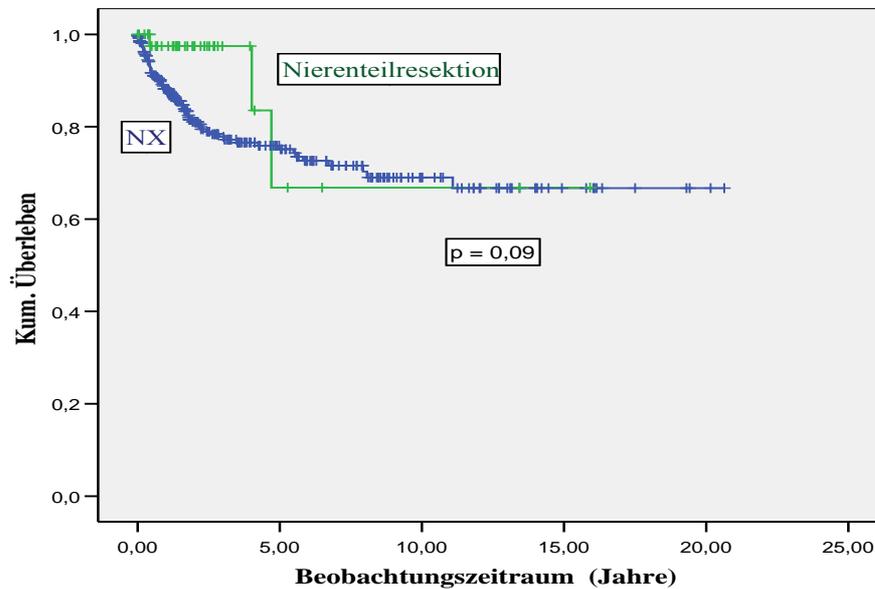


Abbildung 19: Überlebensraten nach Nephrektomie und Nierenteilresektion bei Nierenzellkarzinomen von 4 – 7 cm

Zur Überprüfung der gängigen Empfehlung einer nierenerhaltenden Tumorthherapie bis zu einer Tumorgröße von 4 cm wurden in einer weiteren Gegenüberstellung Überlebensraten nach Nierenteilresektionen von Tumoren bis 4 cm Tumoroperationen bei Tumoren > 4 cm gegenübergestellt. Auch diese Erhebung zeigte keinen signifikanten Unterschied.

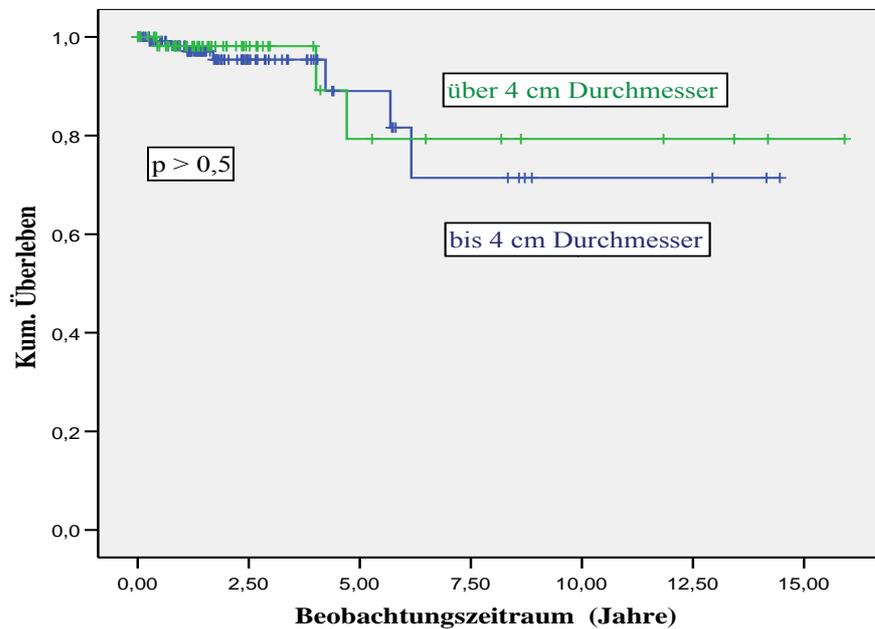


Abbildung 20: Überlebensraten nach Nierenteilresektion in Abhängigkeit von der TumorgroÙe

Zuletzt sollte untersucht werden, ob die tumorspezifischen Überlebensraten durch die Indikationsstellung zur nierenerhaltenden Operation beeinflusst werden. Hierzu wurden die Patientenkollektive der Nierenteilresektionen unter elektiver Indikation denen mit imperativer Indikationsstellung gegenübergestellt.

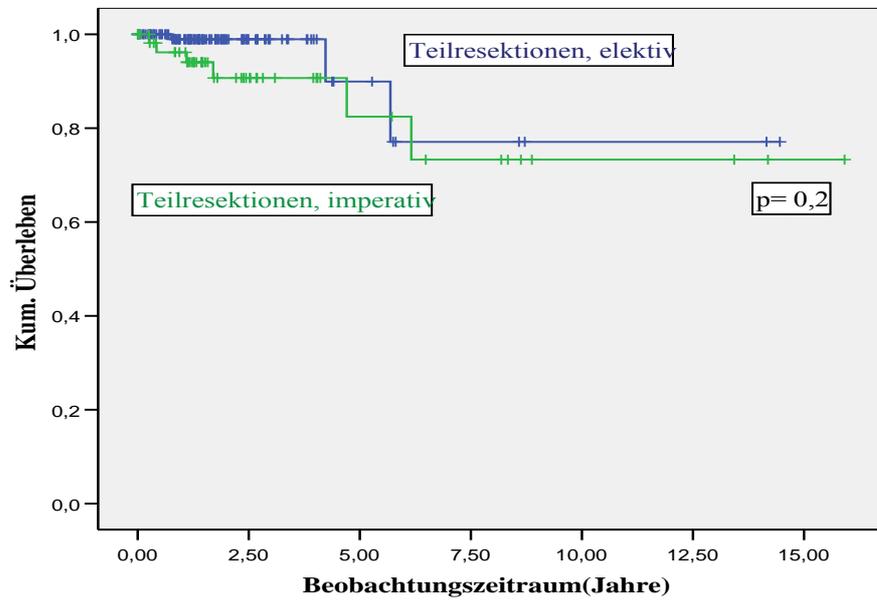


Abbildung 21: Überlebensraten nach Nierenteilresektion in Abhängigkeit der Indikationsstellung

5. Diskussion

5.1. Patientencharakteristik

Das in unserem Kollektiv vorgefundene Geschlechterverhältnis von 1,5 : 1 (♂ : ♀) entspricht der in der internationalen Literatur angegebenen Verteilung des Nierenzellkarzinoms im Bereich von 1,5 : 1 bis 2,1 : 1 (Becht 1991; Duque 1998; Gacci 2001). Ein unverändertes Geschlechterverhältnis im Patientengut der Nierenteilresezierten zeigt, daß bezüglich des Geschlechtes keine Selektion erfolgt.

Auch das in unserem Gesamtpatientengut ermittelte Altersprofil mit einem Altersdurchschnitt von 60,9 Jahren findet Bestätigung in o.a. Publikationen. Bezüglich dieses Parameters zeigt sich jedoch in der Gruppe der Nierenteilresektionen ein deutlich niedrigerer Mittelwert von 59,3 Jahre, wobei die Aufgliederung in elektiv nierenerhaltende Operationen mit einem Durchschnittsalter von 58,7 Jahren und imperativer Indikation mit einem Durchschnittsalter von 61,3 Jahren aufzeigt, daß bei elektiver Indikation zur Nierenteilresektion eine Selektion des Patientengutes zugunsten jüngerer Patienten erfolgt, was mit dem erhöhten operativen Aufwand und perioperativer Belastung der Nierenteilresektion zu erklären ist.

Die Tumorlokalisation innerhalb der Niere zeigt für die untersuchten Populationen einen signifikant geringeren Anteil zentraler und übergreifender Tumoren unter elektiv nierenteilresezierten Patienten. Bei imperativer Indikationsstellung entspricht die Tumorverteilung der des Gesamtpatientengutes.

Im zeitlichen Verlauf konnte eine deutliche Zunahme der bei Diagnosestellung asymptomatischen Tumoren nachgewiesen werden. Dieser Anstieg wird vor

allem auf verbesserte Diagnostikmöglichkeiten sowie deren breitere Verfügbarkeit zurückgeführt (Jayson, 1998).

Die inzidentelle Detektion von Tumoren führt nach einer Arbeit des urologischen Zentrums Homburg aus dem Jahre 2000 zu einer signifikant günstigeren 5-JÜR aufgrund signifikant niedrigerer Tumorstadien, günstigerer Differenzierungsgrade, geringerer Metastasierungsraten bzgl. Lymphknoten- und Fernmetastasen. Zum gleichen Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe von Gudbjartsson et al 2005, wobei sich in der univariaten Analyse ein rezidivfreies 5-Jahresüberlebens von 76 % bei asymptomatischen Tumoren vs 44 % bei symptomatischen Tumoren nachweisen ließ. In der multivariaten Analyse fand sich dieser Überlebensvorteil jedoch nicht als unabhängiger Parameter sondern als Ergebnis eines niedrigeren Tumorstadiums und -gradings bei frühzeitigerer Diagnosestellung. Auch Patard et al 2004 zeigten in ihrer Multicenterstudie einen Überlebensvorteil für asymptomatische Patienten.

Als Hauptdiagnostikum zur Detektion asymptomatischer Nierentumoren wurde wie auch in der vorliegenden Arbeit die Sonographie identifiziert (Siemer 2000; Siemer 2002).

Nachfolgende Tabelle zeigt vergleichend den Anteil inzidenteller Tumoren am untersuchten Kollektiv.

Studie	Anteil inzidenteller Tumoren
Siemer, 2002	79,2 %
Hafez, 1998	70,3 %
Eigene Daten, 2006	64,2 %
Steinbach, 1992	62,9 %
Patard, 2004	45,4 %
Ferany, 2000	32,0 %
Gacci, 2001	25,8 %

Tabelle 25: Literaturübersicht: Anteil inzidenteller Tumoren am Gesamtkollektiv

Bedingt durch die verbesserte Diagnostikmöglichkeiten findet sich bei der Analyse der Tumorgöße ein signifikanter Trend zu geringerer Tumordurchmessern. Beträgt die durchschnittliche Tumorgöße im Gesamtpatientengut 5,8 cm, so lag dieser Wert für Patienten vor 1975 bei 6,9 cm, aktuell bei 5,5 cm. Eine gleichartige Entwicklung berichteten Patard et al 2004 mit einer Verringerung des mittleren Tumordurchmessers von 7,5 auf 6 cm von 1984 bis 2003. Legt man dieser Größendifferenz die von Kato et al 2004 ermittelte geringe Wachstumsgeschwindigkeit mit einer Zunahme des Tumordurchmessers von durchschnittlich 0,42 cm pro Jahr zugrunde, so entspricht dies einer Vorverlagerung des Diagnosezeitpunktes um ca. 3 Jahre.

Die Tumorgöße wurde zuletzt in mehreren Arbeiten (Steiner, 2004; Frank, 2003; Ficarra 2003; Mejean, 2003) in univariaten als auch multivariaten Analysen als unabhängige Einflußgröße auf das Gesamtüberleben herausgearbeitet. Zusätzlich bestätigten Frank et al (2003) den in Abbildung 6 dargestellten Zusammenhang, nachdem die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines benignen Nierentumors mit abnehmender Tumorgöße zunimmt. In unserem Krankengut liegt die Rate benigner Tumoren insgesamt bei 9,6 %,

nimmt jedoch von 18,5 % bei Tumoren < 2 cm mit zunehmender TumorgroÙe kontinuierlich ab. Die Tatsache, dass eine erneute Zunahme benigner Läsionen bei Tumoren > 10 cm zu verzeichnen ist, ergibt sich aus der Notwendigkeit auch benigne Tumoren aufgrund gröÙenbedingter Symptomatik (z.B. Cysten) oder Blutungsrisiko (z.B. Angiomyolipom) operativ zu entfernen. Nachfolgende Aufstellung zeigt die Häufigkeit benigner Tumoren im untersuchten Kollektiv in Korrelation mit der durchschnittlichen TumorgroÙe.

Studie	Durchschnittliche TumorgroÙe	Anteil benigner Tumoren
Moll, 1993	4,5 cm	13,3 %
Eigene Daten, 2006	5,8 cm	9,6 %
Frank, 2003	6,0 cm	12,8 %
Patard, 2004	7,0 cm	5,9 %

Tabelle 26: Literaturübersicht: Durchschnittliche TumorgroÙe und Anteil benigner Tumoren am Gesamtkollektiv

Die weitere histopathologische Differenzierung der malignen Tumoren wies einen Anteil von 84,4 % klarzelliger Nierenzellkarzinome auf. Das papilläre NZK stellte mit 7,9 % die zweithäufigste Entität dar, gefolgt vom chromophoben NZK in 3,0 % der Malignome. Spindelzellige NZK und Ductus Bellini Karzinome sind mit 1,1 % bzw 1,0 % selten. Diese Verteilung wird durch zahlreiche Untersuchungen in der Literatur bestätigt (Patard, 2005; DiMarco, 2004). In diesen Arbeiten werden auch Unterschiede im tumorbiologischen Verhalten dieser Untergruppen untersucht. Patard et al fanden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter Patienten mit klarzelligen Karzinomen mit 21,5 % vs 14,9 % bei papillären und 2,9 % bei chromophoben NZK die signifikant höchste Rate an metastasierten Tumorstadien. Entsprechend ergab sich für das Kollektiv der klarzelligen Nierenzellkarzinome auch die

geringste 5- Jahresüberlebensrate. DiMarco zeigte an seinem Patientengut die mit 10,9 % größte Wahrscheinlichkeit eines multifokalen Tumorwachstums bei papillären Nierenzellkarzinomen. Dieser Anteil lag bei klarzelligen und chromophoben NZK mit 2,0 % respektive 1,9 % signifikant niedriger.

Die Klassifikation der lokalen Tumorausdehnung gemäß der 6. Auflage der TNM – Klassifikation nach UICC von 2002 zeigt parallel zur Abnahme der durchschnittlichen Tumorgröße im zeitlichen Verlauf eine Zunahme der pT1a-Tumoren. Für den Rückgang von pT2 Tumoren findet sich neben dem Trend zu kleineren Lokalbefunden in der Arbeit von Bonsib et al. 2005 eine schlüssige Erklärung, welche auch die Konstanz der pT3b - Tumoren im zeitlichen Verlauf begründet. Durch die Novelle der T-Klassifikation wurde das Augenmerk auf die Veneninvasion gerichtet. Eine sorgfältige pathologische Nachbeurteilung würde im Gegensatz zur in dieser Arbeit erfolgten nachträglichen Umklassifikation einen höheren Anteil pT3b- Stadien auf Kosten von pT1b und pT2 zutage fördern. Bonsib zeigt einen deutlichen Inzidenzanstieg einer Veneninvasion für klarzellige Tumoren ab 4 cm Tumordurchmesser, sodass er zu dem Fazit gelangt, ein klarzelliger pT1b-Tumor sei selten, ein pT2 eine Rarität und damit auch die Grenzwerte der Stadieneinteilung in Frage stellt.

Durch die frühzeitigere Tumordiagnostik nimmt auch die Zahl lymphknoten- und fernmetastasierter Tumorstadien ab. Während jedoch der Rückgang von M+ - Stadien von 19,2 % auf 12,7 % den tatsächlichen Abfall eher unterbewertet, da die Diagnostik zur Detektion von Metastasen im untersuchten Zeitraum ebenfalls verfeinert wurde, ist der Rückgang der N+-Stadien von 10,9 % auf 7,6 % eher überschätzt. Grund hierfür ist die Tatsache, daß im aktuellen Patientengut mit zunehmender Häufigkeit Nierenteilresektionen zu finden sind, wobei eine systematische Lymphadenektomie im Gegensatz zur radikalen Nephrektomie nicht routinemäßig durchgeführt wird. Vielmehr werden im Rahmen der Teilresektion nur palpatorisch suspekter Lymphknoten einer histologischen Untersuchung zugeführt.

Unbestritten stellt das Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen laut Literatur einen unabhängigen prognostischen Parameter dar (Fujii, 1996; Koutani, 1996). Gegenstand aktueller Diskussion ist vielmehr durch welche Grenzwertsetzung bezüglich der N+-Stadien eine bessere prognostische Stratifizierung erreichen läßt (Terrone, 2005). Unabhängig hiervon ergibt sich aus der systematischen regionalen Lymphadenektomie kein therapeutischer Effekt mit Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens (Humke, 2001; Staehler, 1999)

Fazit:

Die zeitliche Erfassung des Patientengutes zeigt durch die zunehmende Verfügbarkeit von Schnittbilddiagnostik einen zunehmenden Anteil asymptomatischer Tumoren. Durch verbesserte Auflösung dieser Diagnostika konnte zudem die Größe der detektierten Läsionen zunehmend gesenkt werden, wobei wegen der erschwerten Dignitätseinschätzung der Anteil benignen, einer operativen Therapie zugeführter Tumore mit abnehmender Größe steigt.

5.2. Charakteristik der Nierenteilresektion

17,4 % aller erfasster Nierentumoroperationen wurden nierenerhaltend durchgeführt. Dabei stieg dieser Prozentsatz im zeitlichen Verlauf vor allem durch die Zunahme elektiver Operationsindikationen an. Diese Entwicklung spiegelt sich auch in Daten von Miller et al. 2006 und Pasticier et al. 2006 wider.

Studie	Anteil elektiver Indikationsstellung bei Nierenteilresektionen
Pasticier et al; 2006	58 %
Steinbach et al; 1992	62 %
Eigene Daten	65 %
Hirao et al; 2002	78 %

Tabelle 27: Literaturübersicht: Anteil elektiver Indikationsstellungen bei Nierenteilresektionen

Betrachtet man die Lokalisation des Tumors innerhalb der Niere, so ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede in Abhängigkeit von der Operationsmethode. Einzig der Anteil zentral sitzender Tumoren ist bei elektiv Nierenteilresezierten geringer.

Der Vergleich der Tumorgrößenverteilung innerhalb der einzelnen Operationsverfahren zeigt, daß die Tumorgröße bei elektiver Nierenteilresektion zu 80,1% unter 4 cm liegt; bei imperativer Indikation liegt dieser Anteil bei 60,1%. Im Umkehrschluß zeigt sich jedoch auch, daß selbst im aktuellen Kollektiv seit 1995 nur 46,1 % aller Tumoren < 4 cm mittels Teilresektionen therapiert wurden. Die durchschnittliche Tumorgröße von 4,0 cm im Kollektiv der Nierenteilresektionen spiegelt die Selektion im Bereich der elektiven Indikationsstellung wieder. So beträgt die mittlere Tumorgröße bei elektiver Indikation nur 3,7 cm und entspricht somit der derzeit gültigen Empfehlung einer Elektivresektion bei Tumoren bis 4 cm Durchmesser. Die erhobene Tumordurchschnittsgröße für Nierenteilresektionen wird in zahlreichen Studien bestätigt (Steinbach, 1991; Moll, 1993; Duque, 1998; van Poppel 1998; Ferany 2000).

Studie	Durchschnittliche Tumorgröße Elektivindikation	Durchschnittliche Tumorgröße Imperativindikation
Eigene Daten, 2006	3,7 cm	4,5 cm
Duque, 1998	2,3 cm	4,8 cm
Moll, 1993	3,5 cm	6,5 cm
Steinbach, 1991	3,2 cm	5,3 cm

Tabelle 28: Literaturübersicht: Durchschnittliche Tumorgröße in Abhängigkeit der Indikationsstellung zur Nierenteilresektion

Unter den primär metastasierten Nierenzellkarzinomen, welche durch Nierenteilresektion behandelt wurden, fanden sich zum Einen elektive Indikationen bei reiner Lungenfilialisierung, welche einer nachfolgenden Immunchemotherapie unterzogen wurden, zum Anderen imperative Indikationen, wobei der symptomatische Primärtumor unter Vermeidung einer anschließenden Dialysepflicht unter palliativer Zielsetzung teilreseziert wurde. Eine statistische Aufarbeitung dieser Untergruppe zeigte sich aufgrund der geringen Zahl als statistisch nicht verwertbar, wengleich eine Beeinflussung des systemischen Tumorverlaufs durch die Wahl der lokalen Palliativtherapie nicht zu erwarten ist.

Der Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Differenzierungsgrad wurde unter anderem in der Arbeit von Frank et al 2003 dargestellt und erklärt den vergleichsweise größeren Anteil gut und mittelgradig differenzierter Tumoren im Kollektiv der Nierenteilresezierten im Vergleich zum Nephrektomiekollektiv

Fazit:

Die nierenerhaltende Tumorchirurgie erlangte in dem untersuchten Behandlungszeitraum zunehmend an Bedeutung. Ursächlich hierfür zeigen sich neben einer zunehmenden Akzeptanz der Nierenteilresektion als onkologisch

korrektes Therapieverfahren auch die Zunahme teilresektionsfähiger Tumorbefunde.

5.3. Operationstechnik und -ergebnisse

Die Wahl des Operationsverfahrens bezüglich der Blutungskontrolle ergibt sich anhand des zu erwartenden Gewebstraumas. Dabei zeigt sich in der zeitlichen Verlaufbeobachtung ein Trend zur Operation in warmer Ischämie unter Einsatz renoprotektiver Substanzen wie Heparin zur Vermeidung einer Thrombosierung der ausgeklemmten Nierengefäße, Mannitol zur Steigerung des renalen Blutflusses oder Enalapril zur Relaxation der intrarenalen Gefäße bzw. Vermeidung postischämischer Vasospasmen (Humke, 2001) anstelle der manuellen Parenchymkompression bei erhaltener Perfusion, da diese durch intermittierende Perfusion die Ausbildung von Gefäßspasmen mit konsekutiver Funktionsstörung der betroffenen Niere begünstigt.

Gemäß der Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgten ex-vivo-Operationen in unserem Kollektiv wie auch in vergleichbaren Studien ausschließlich bei imperativer Indikationsstellung. Der Literaturvergleich zeigt, daß Patientenkollektive mit hohem Anteil imperativer Indikationen auch einen höheren Anteil von work-bench-Eingriffen aufweisen. Zusätzlich ist zu beobachten, dass mit steigendem Anteil an imperativen Indikationen auch die Überlebensraten geringer sind.

Studie	Anteil imperativer Op-Indikation (%)	Anteil ex-vivo Operationen (%)	5-JÜR (%)
Eigene Daten, 2006	34,6	1,4	93
Moll, 1993	33,0	3,1	-
Brkovic, 1997	100	11,4	67
Novick, 1989	90	14	84
Ghavamian, 2002	100	12,7	80

Tabelle 29: Literaturübersicht: Abhängigkeit des Anteils ex-vivo-Eingriffe sowie der Überlebensraten vom Anteil imperativer Indikationen

In neueren Studien nimmt der Stellenwert der work-bench-surgery einen zunehmend geringeren Stellenwert ein, da sich mit Verbesserung der Technik der in-situ-Perfusion und unter Zuhilfenahme von Operationsmikroskopen auch große, zentrale und multilokuläre Tumore unter Umgehung der Autotransplantation extirpieren lassen.

Die Entscheidung zur in-situ Perfusion richtet sich nach der, aufgrund von Lage und Größe des Tumors, zu erwartenden Ischämiezeit. Dabei ist eine warme Ischämie bis 30 min ohne nachhaltige Schädigung des erhaltenen Nierenparenchyms tolerabel (Staehler, 1999). Im untersuchten Patientengut erfolgte diese Technik in 78 % der nierenerhaltenden Eingriffe, wobei die durchschnittliche Ischämiezeit deutlich unter der geforderten Grenze lag und nur in Einzelfällen überschritten wurde. Eine deutlich bessere Ischämietoleranz konnte durch Perfusion des zu operierenden Organs mittels kalter NaCl-, HTK- oder Eurocollinslösung erzielt werden. Die bei Operationen in kalter Ischämie bzw. work-bench-technik erforderlichen Ischämiezeiten überstiegen die Toleranz mit 52 bzw. 190 min deutlich.

Die Erfassung der zur präischämischen Nierenkonditionierung eingesetzten Substanzen unterliegt - bedingt durch die retrospektive Erfassung – einem Bias. Die intraoperative Gabe von Heparin (gewichtsadaptiert 2000 - 5000 IE

Heparin-Natrium als Bolus ca. 2 Kreislaufzeiten vor Ausklemmen der A. renalis) ist als Standard anzusehen. Die Gabe von Enalaprilat (1,25 mg ca. 30 min vor geplanter Ischämie) wurde statistisch nicht erfasst, da sie erst seit 2001 aufgrund der Ergebnisse der Homburger Arbeitsgruppe um Humke routinemäßig intraoperativ zum Einsatz kam.

Bedingt durch die kritischere Selektion von zur elektiven Nierenteilresektion geeigneten Tumoren findet sich eine im Vergleich zu imperativen Operationsindikationen differente Charakteristik. Die Imperativoperationen zeichnen sich zum einen durch signifikant längere Operationszeiten von 154 min gegenüber 121 min bei elektiver Indikationsstellung aus, wobei zusätzlich die Standardabweichung ungleich höher ist, was sich in einem hohen Anteil an Operationen über 240 min ausdrückt. Zum anderen kommt es bei imperativer Indikationsstellung zu einem signifikant höheren Anteil zu Läsionen des Nierenhohlsystems, was sich in der Rate von 29.9 % intraoperativ gelegter Harnableitungen widerspiegelt. Diese Inhomogenität innerhalb der Gruppe der Nierenteilresektionen erschwert die Vergleichbarkeit verschiedener Publikationen.

Insbesondere der Vergleich von Komplikationsraten in der Literatur ist erschwert, da neben o.a. Fakt auch eine differente Aufschlüsselung von Komplikationen die Gegenüberstellung erschwert. Im eigenen Kollektiv ergaben sich in 14,2 % der Nierenteilresektion und 5,0 % der Nephrektomien perioperative Komplikationen welche zu einer Reintervention in 3,5 % bzw. 0,7 % der Patienten führte. Die sekundäre Nephrektomie rate nach Nierenteilresektion betrug 1,3 %. Diese Raten bewegen sich im Rahmen der in der Literatur angegebenen Komplikationsraten, wie die unten angeführte Tabelle zeigt.

Studie	Komplikationsrate (%)	Reinterventionsrate (%)	Sek. Nephrektomie rate (%)
Eigene Daten, 2006	14,2	3,5	1,3
Stephenson, 2004	19,0	2,5	--
Ghavamian, 2002	23,8	11,1	--
Lerner, 1996	6,4	2,1	0,5
Campbell, 1994	16,8	1,6	--
Moll, 1993	10,6	0,6	--

Tabelle 30: Literaturübersicht: Komplikations- und Reinterventionsrate nach Nierenteilresektion

Weitaus höhere Komplikationsraten von 27 – 33 % werden in den Publikationen von Duque 1998 und Danuser 1993 angeführt, ohne deren Art und therapeutische Konsequenz weiter auszuführen.

Die perioperative Mortalität liegt mit 0,9 % nach Nierenteilresektion im Bereich der in der Literatur publizierten Mortalitätsraten von 0,5 – 1,4 % für größere Kollektive mit über 100 Operationen (Petritsch, 1990; Steinbach, 1992; Moll, 1993; Campbell, 1994; Lerner 1996). Weitaus höhere Mortalitätsraten bis 5,8 % (Carini, 1988: n=36) finden sich in kleineren Serien, sind jedoch aufgrund der geringen Fallzahl als nicht aussagekräftig anzusehen.

In der überwiegenden Zahl handelt es sich bei perioperativen Todesfällen um nicht operationsspezifische Komplikationen des Herz-Kreislaufsystems, was die deutlich differente Mortalitätsrate von 2 % nach Nephrektomie erklärt. Es handelt sich um ein Selektionsphänomen, wobei prämorbidere Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko keiner elektiven Nierenteilresektion als belastendere und komplikationsträchtigere Therapieform zugeführt werden.

Zur vergleichenden Analyse des perioperativen Blutverlustes verschiedener Operationsmethoden stehen verschiedene Parameter zur Verfügung. In der

vorliegenden Arbeit wurde die Transfusionsrate als Markerparameter gewählt, da in einer retrospektiven Datenerfassung aufgrund des geltenden Transfusionsgesetzes auf eine geregelte Dokumentation zurückgegriffen werden kann. Als nachteilig ist die nicht einheitlich geregelte Indikationsstellung zur Transfusion zu sehen.

Alternativ hierzu wäre zum Einen eine Analyse des intraoperativen Blutverlustes möglich, wobei die Dokumentation nicht durchgängig erfolgte und die Angaben einer subjektiven Prägung durch den Operateur unterliegen. Zusätzlich werden durch diesen Parameter postoperative Blutungen nicht erfasst. Angaben zum intraoperativen Blutverlust finden sich in den aktuellen Arbeiten von Shvarts 2000 mit 555 ml (st dev 451) bei Nierenteilresektionen und 200 ml (st dev 293) bei Nephrektomien , von Duque 1998 mit 830 ml (100 - 3200) bei Nierenteilresektion und Winfield 1995 mit 700 ml bei offener vs 525 ml bei laparoskopischen Nierenteilresektion

Zum Anderen wäre die Erfassung perioperativer Hb-Wertveränderungen als Maß des Blutverlustes denkbar. Dabei wird die Vergleichbarkeit jedoch durch nicht standardisierte Laborkontrollen sowie Verdünnungseffekte im Rahmen des intra- und postoperativen Infusionsregimes beeinträchtigt. Zusätzlich wird die Bewertung dieser Parameters durch zwischenzeitliche Transfusionstherapie erschwert.

Die Analyse der Transfusionsrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße lässt mehrere Feststellungen zu:

- die Transfusionsrate bei Nierenteilresektionen liegt in allen Untergruppen bis 10 cm höher im Vergleich zur Nephrektomie. Über 10 cm ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt, da diese Gruppe eine geringe Zahl an Nierenteilresektionen umfasst und die Nephrektomien zum Teil monströser Tumoren beinhaltet.
- Die Transfusionsrate bei Nierenteilresektionen zeigt einen nahezu linearen Anstieg bereits bei kleinen Tumoren, da die Größe der Parenchymläsion

und somit der blutungsgefährdeten Wundfläche mit der Tumorgröße korreliert. Ein anderes Verhalten zeigt die Transfusionsrate bei Nephrektomie. Sie zeigt sich bis zu einer Tumorgröße von 6 cm konstant, da die Tumorgröße in diesem Bereich keinen Einfluß auf die standardisierte Operationstechnik nimmt, erst bei Tumorgrößen über 6 cm nimmt die Transfusionsrate als Ausdruck eines vermehrten Blutverlustes durch Kollateralvenenblutung oder einer Erweiterung des Eingriffs durch Multiviszeralresektionen bei Tumorinfiltrationen in Nachbarorgane (Milz, Pankreas, Colon) oder Cavotomien bei Vorliegen von Venenthromben.

- Ein weiterer Faktor, welcher zur Steigerung der Transfusionsrate mit zunehmender Tumorgröße führt, ist eine tumorgrößenabhängige präexistente Tumor- oder Blutungsanämie, welche die Wahrscheinlichkeit perioperativer Erythrozytensubstitution erhöht.

Der geringe Unterschied der Gesamttransfusionsraten von 34,2 % nach Nephrektomie gegenüber 38,7 % nach Nierenteilresektion trotz tumorgrößenabhängig stark unterschiedlicher Wahrscheinlichkeiten spiegelt die differente Größenverteilung in beiden Gruppen wider.

Gleichartige Phänomene wie o.a. zeigt die Rate der durchschnittlich pro Operation verabreichten Konserven, was aufzeigt, dass die Steigerung der Transfusionsrate mit zunehmender Tumorgröße nicht mit einer Zunahme der erforderlichen Konservenzahl im Falle einer Transfusionsbedürftigkeit einhergeht.

Studie	Nephrektomie		Teilresektion	
	Tumor- durch- messer	Transfusions- rate	Tumor- durch- messer	Transfusions- rate
Duque, 1998	--	--	--	56 %
Eigene Daten, 2006	6,5 cm	34 %	3,5 cm	38 %
Shvarts, 2000	--	26 %	--	30 %
Stephenson, 2004	5,8 cm	16 %	2,5 cm	16 %
Hirao, 2002	--	--	2,6 cm	8 %

Tabelle 31: Literaturübersicht: Transfusionsraten bei Nephrektomie und Nierenteilresektion

Trotz der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Publikationen durch unterschiedliche Tumordurchmesser und differente Angaben zum Beobachtungsintervall (intraoperative Transfusion, Transfusion innerhalb 24 h nach Operation) erscheint die Transfusionsrate im eigenen Kollektiv im Vergleich zur Literatur erhöht, was auf den langen Beobachtungszeitraum zurückzuführen ist. Zahlreiche technische Innovationen führten zu einer Senkung der Blutübertragungsrate, welche im aktuellen Krankengut seit 1995 mit 21 % in der Dimension der Vergleichsliteratur liegt:

- während die Teilresektionen vor 1993 noch in über 50 % der Eingriffe bei erhaltener Nierenperfusion durchgeführt wurde (Moll, 1993), erfolgen die nierenerhaltenden Operationen gegenwärtig fast ausschließlich in Ischämie mit dem Effekt einer verbesserten intraoperativen Blutungskontrolle.
- Die Verbesserung des Operationsinstrumentariums zur blutungsärmeren Dissektion des Nierenparenchyms und vor allen die Entwicklung von

Hämostyptika zur Auflage auf Parenchymläsionen konnte eine Senkung des Nachblutungsrisikos herbeiführen.

- Durch ein verbessertes perioperatives Monitoring konnte ein restriktiveres Transfusionsmanagement erzielt werden. Zusätzlich wurde in der anästhesiologisch - operativen Konsensuskonferenz „Fremdblutsparende Methoden in der operativen Medizin“ 1992 u.a. eine strengere Indikationsstellung zur Bluttransfusion anhand der kritischen Grenzwerte gefordert.

Fazit:

Die nierenerhaltende Tumorchirurgie ist im Vergleich zur radikalen Nephrektomie mit einer höheren operativen Belastung des Patienten sowie einer höheren Komplikationsrate behaftet. Es muß daher bei der elektiven Indikationsstellung zur Nierenteilresektion die Komorbidität und Lebenserwartung des Patienten dem Benefit des Nierenerhaltes gegenüber gestellt werden.

5.4. Überlebensraten

Die tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate nach Nierenteilresektion liegt mit 93 % im Bereich der in der Literatur angegebenen Vergleichswerte von 88 – 98 % (Ferany, 2000; Beldegrun, 1999; d'Armiento, 1997; Novick, 2002; Steinbach 1992). Der Vergleich zum Kollektiv der Nephrektomiepatienten zeigt im Log-Rang-Test einen statistisch hochsignifikanten Überlebensvorteil für Nierenteilresezierte. Dies ist jedoch keinesfalls als Beweis der Überlegenheit der Operationsmethode zu sehen, vielmehr spiegelt sich hier die in vorangegangenen Kapiteln dargestellte Ungleichverteilung der Tumorstadien wider.

Der Einfluß von Lymphknotenmetastasen wurde von Fujii, 1996 und Koutani, 1996 untersucht. Beide Veröffentlichungen zeigen eine signifikante Reduktion der Überlebensraten bei lymphknotenpositivem Befund. Erschwert wird die Beurteilung dieser Einflußgröße durch die Tatsache, dass aufgrund des fehlenden therapeutischen Effektes einer systematischen Lymphadenektomie (Humke, 2001; Staehler, 1999) auf diese – bei präoperativ unauffälliger bildgebender Diagnostik - in zunehmendem Maße verzichtet wurde. Insbesondere bei Nierenteilresektionen wurde eine histologische Sicherung des Lymphknotenstatus nicht durchgeführt. Terrone (2003) zeigte in seiner Arbeit den Zusammenhang zwischen entnommenen Lymphknoten und korrekter N-Klassifikation und gelangte zu der Forderung einer Mindestzahl von 12 Lymphknoten für eine zuverlässige histologische Beurteilung. Diese Zahl wird jedoch bei der häufig durchgeführten hilären Lymphadenektomie nicht erzielt, womit die diagnostische Relevanz dieser Maßnahme umstritten ist.

Ebenso stellt das Vorhandensein von Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt einen einflussreichen Prognosefaktor dar. Dies zeigen die Untersuchungen von Koutani 1996 und Takashi 1993 in multivariaten Analysen der Überlebensraten nach Tumornephrektomie. Die Studie von Motzer 2004 wies für Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen eine mediane Überlebenszeit von 10,2 Monaten bei einer 3-Jahres-Überlebensrate von 14 % aus. Als negative Prognoseparameter innerhalb dieser Patientengruppe konnten ein niedriger Karnofski-Index und der Nachweis von Lebermetastasen zum Diagnosezeitpunkt identifiziert werden. In einer weiteren Arbeit von Motzer 2002 konnte gezeigt werden, dass die Prognose bei metastasierten, nicht klarzelligen Nierenzellkarzinomen mit einem medianen Überleben zwischen 5,5 und 29 Monaten eine deutliche Abhängigkeit von der histologischen Subtypisierung zeigt.

Da der Anteil lymphknoten- und fernmetastasierter Tumorstadien in den zu vergleichenden Kollektiven unterschiedlich ist, ergibt die Kaplan-Meier-

Analyse der Nephrektomien vs Nierenteilresektionen bei organbegrenzten Tumorstadien bereits eine deutliche Annäherung der Überlebensraten, wobei der Unterschied laut Log-Rank-Test ein niedrigeres Signifikanzniveau erreicht.

Die Analyse der tumorspezifischen Überlebensraten in Abhängigkeit von Tumorgröße und Grading zeigt im vorliegenden Kollektiv eindrucksvoll, dass beide Faktoren in hoch signifikantem Maße Einfluß auf die Überlebensrate nehmen. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Thoenes 1991 mit einem Absinken der 10-Jahresüberlebensrate von 90 % bei G I – Tumoren gegen 55 % bei G III – Tumoren. Dem entgegen zeigten die Arbeiten von Steinbach 1992 und Delahunt 1994 keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Überlebensrate vom Tumorgrading. Die Publikationen von Patard 2004 und Ferany 2000 arbeiteten mit dem lokalen Tumorstadium und Symptom-Score zusätzliche Prognoseparameter heraus.

Die in den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie enthaltene Therapieempfehlung, die eine elektive Nierenteilresektion bis zu einer Tumorgröße von 4 cm bei geeigneter Lokalisation vorsieht, basiert auf zahlreichen Studien (Lerner 1996, Hafez 1998, Belldegrün 1999), die vergleichbare Langzeitergebnisse für Nephrektomie und Nierenteilresektion in dieser Gruppe nachwiesen. Darüber hinausgehend erklärten Becker 2004 und Patard 2004 die Nierenteilresektion zur Standardtherapie kleiner Nierentumoren. Zusätzlich fand Patard keinen Überlebensnachteil für nierenteilresezierte Patienten bei Tumorgrößen über 4 cm.

Zur Überprüfung des angeführten Grenzwertes von 4 cm am eigenen Patientengut erfolgte eine Unterteilung des Kollektives analog der T-Klassifikation in Tumoren bis 4 cm sowie von 4-7 cm. Die Erhebung von Nierenteilresektionen bei lokal begrenzten Malignomen über 7 cm ergab aufgrund der geringen Fallzahl keine statistisch verwertbaren Ergebnisse und wurden entsprechend nicht aufgeführt. Der Vergleich der tumorspezifischen

Überlebensraten nach Tumornephrektomie und Nierenteilresektion ergab in beiden Kategorien und somit unabhängig von der Tumorgröße keinen signifikanten Überlebensvorteil für eine der Operationsmethoden. Darüber hinaus konnte im Vergleich der Überlebensraten nach Nierenteilresektion für Malignome bis 4 cm gegen maligne Tumoren über 4 cm kein statistisch fassbarer Überlebensvorteil nachgewiesen werden.

Zu diskutieren bleibt hierbei, ob die Selektion der zur Nierenteilresektion geeigneten Tumoren einen Bias hinsichtlich der Überlebensraten darstellt. Dies scheint unwahrscheinlich, da der Vergleich von imperativer versus elektiver Nierenteilresektion keine verbesserten Überlebensraten für Elektivoperationen erbracht hat. Letztlich ist diese Frage jedoch nur durch eine prospektive Studie zu klären, in der zur Nierenteilresektion geeignete Patienten randomisiert einer Nephrektomie oder Nierenteilresektion zugeführt werden.

Fazit:

Trotz des erhöhten operativen Aufwandes und der höheren perioperativen Komplikationsrate können durch Nierenteilresektion der Nephrektomie gleichwertige tumorspezifische Überlebensraten erzielt werden. Dies gilt nach vorliegenden Daten auch für Malignome über 4 cm Größe.

6. Literaturverzeichnis

1	Barrett P.H., Fentie D.D., Taranger L.A. (1998)	Laparoskopische radikale Nephrektomie mit Morcellation für Nierenzell- Karzinom: die Saskatoon Erfahrung	Urology 1998●52(1): 621-635
2	Becht E., Moll V., Mast G., Ziegler M. (1991)	Organ-erhaltende Chirurgie bei Nierenzellkarzinom – Veränderung des therapeutischen Konzeptes	Urol Int 1991●52(1): 23-28
3	Becker F, Siemer S., Humke U., Hack M., Ziegler M., Stöckle M. (2006)	Elektive Nierenschonende Chirurgie sollte zum Standardverfahren für kleine unilaterale Nierenzell- Karzinome: Langzeit- Überlebensdaten von 216 Patienten	Eur Urol 2006●49: 308-313
4	Blum A., Wehner-Caroli J., Scherwitz C., Rassner G. (1997)	Bullöses Pemphigoid als paraneoplastisches Syndrom	Hautarzt 1997●48:834-837
5	Bonsib S.M. (2005)	T2 Nierenzellkarzinom ist eine seltene Entität: eine Studie von 120 Nierenzell- Karzinomen	J Urol 2005●174(4): 1199-1202
6	Bosniak M.A. (1986)	Der aktuelle radiologische Ansatz zur Nierenzyste	Radiology 1986●158:1-10
7	Bosniak M.A. (1993)	Probleme bei der radiologischen Diagnose von Nieren- parenchymentumoren	Urol Clin North Am 1993●20:217-230
8	Brkovic D., Riedasch G., Stähler G. (1997)	Stellenwert der organerhaltenden Chirurgie beim Nierenzellkarzinom	Urologe [A] 1997●37:103-108
9	Butler B.P., Novick A.C., Miller D.P., Campbell S.A., Licht M.R. (1995)	Management von kleinen unilateralen Nierenzell- Karzinomen: radikale vs Nierenschonende Chirurgie	Urology 1995●45:34-40

10	Cadeddu J.A., Ono Y., Clayman R.V., Barrett P.H., Janeschek G., Fentie D.D., Moore R.G., McDougal E.M., Kinukawa T., Elbahnasy A.M., Nelson J.B., Kavoussi L.R. (1998)	Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer : evaluation of efficiency and safety : a multicenter experience	Urology 1998•52(5): 773-777
11	Campbell S.C., Fichtner J., Steinbach F., Stöckle M., Klein E.A., Filipas D., Lavin H.S., Storkel S., Schweden F., Obuchowski N.A., Hale J. (1996)	Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: A prospective study on the role of ultrasonography and histopathological frozen section	J Urol 1996•155(4): 1191-1195
12	Campbell S.C., Novick A.C., Strem S.B., Klein E., Licht M. (1994)	Complications of nephron sparing surgery for renal tumors	J Urol 1994•151(5): 1177-1180
13	Carini M; Selli C; Barbanti G; Lapini A; Turini D; Costantini A. (1988)	Conservative surgical treatment of renal cell carcinoma: clinical experience and reappraisal of indications	J Urol. 1988•140(4): 725-731,
14	Chow W.-H. , Grindley G., McLaughlin J.K., Mandel J., Wacholder S., Blot W.J., Niwa S., Fraumenti J, (1994)	Protein intake and risk of renal cell carcinoma	Am J Surg Pathol 2003•27:612-624
15	Danuser H., Studer U.E., Zingg E.J. (1993)	Die Nierenteilresektion beim Nierenzellkarzinom	Schweiz Med Wochenschr 1993•123: 1337-1343
16	Delahunt B., Bethwaite P., Nacey J.N. (1994)	Renal cell carcinoma in new zealand: A national survival study	Urology 1994•43(3): 300-307

25	Gill I.S., Matin S.F., Desai M.M., Koauk J.H., Steinberg A., Mascha E., Thornton J., Novick A.C. Sherief M.H., Strzempkowski B. (2003)	Comparative analysis of laparoscopic vs open partial nephrectomy for renal cell tumors in 200 patients	J Urol 2003●170:64
26	Gill I.S. Remer E.M., Hasan W.A., Strzempkowski B., Spalaviero M., Steinberg A.P., Kaouk J.H., Desai M.M., Novick A.C. (2005)	Renal cryoablation: outcome at 3 Years	J Urol 2005●173(6): 1903-1907
27	Gacci M., Rizzo M., Lapini A., Serni S., Stefanucci S., Carini M. (2001)	Imperative indikations for conserative surgery for renal cell carcinoma: 20 years experience	Urol int 2001●67: 203-208
28	Ghavamian, R., Cheville J.C., Lohse C.M., Weaver A.L., Zincke H., Blute M.L. (2002)	Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery	J Urol 2002●168(2): 454-459
29	Gottlieb M.D., Roland T. (1998)	Paradoxical spread of renal cell carcinoma to the head and neck	Laryngoskope 1998●108:1301- 1305
30	Grossmann E., Messerli F.H., Goldbourt U. (1999)	Does diuretics therapy increase the risk of renal cell carcinoma	Am J Cardiol 1999●83(7): 1090-1093
31	Gudbjartsson T., Thoroddsen A., Petursdottir V, Hardarson S., Magnusson J., Einarsson G.V. (2005)	Effect of incidental detection for survival of patients with renal renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients	Urology 2005●66(6): 1186-1191
32	Hafez K.S., Novick A.C., Butler B.P. (1998)	Management of small solitary unilateral renal cell carcinomas: Impact of central versus peripheral tumor location	J Urol 1998●159(4): 1156-1159
33	Heinzer H., Huland E., Huland H. (2002)	Regionale Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom	Urologe [A] 2002●41(3): 239-248

34	Hession P.R., Campbell R.S. (1997)	Late presentation of solitary jejunal metastasis from renal cell carcinoma	Int J Clin Pract 1997●51(5):334-335
35	Hirao Y., Fujimoto K., Yosh M., Tanaka N., Hayashi Y., Momose H., Samma S., Okajima E., Uemura H., Yoshida K., Ozono S. (2002)	Non-ischemic nephron-sparing surgery for small renal cell carcinoma: complete tumor enucleation using a microwave tissue coagulator	Jap J Clin Onc 2002●32(3): 95-102
36	Humke U. (ed) (2001)	Die organerhaltende Nierentumorchirurgie: Bericht eines wissenschaftlichen Symposiums	Shaker Verlag Aachen 2001
37	Janetschek G., Daffner P., Peschel R., Bartsch G. (1998)	Laparoskopie nephron sparing surgery for small renal cell carcinoma	J Urol 1998●159(4): 1152-1155
38	Janetschek G., Al-Zachrani H., Vrabec G., Leeb K. (2002)	Laparoskopische Tumornephrektomie	Urologe [A] 2002●41(2): 101-106
39	Jayson M., Sanders H. (1998)	Increased incidence of serendipitously discovered renal carcinoma	Urology 1998●51(2):203-205
40	Johnson D.B., Solomon S.B., Su L.M., Matsumoto E.D., Kavoussi L.R., Nakada S.Y., Moon T.D., Shingleton W.B., Cadeddu J.A. (2004)	Defining Complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multiinstitutional review	J Urol 2004●172(3): 874-877
41	Kato M., Suzuki T., Suzuki Y., Terasawa Y., Sasano H., Arai Y. (2004)	Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis	J Urol 2004●172(3): 863-866
42	Katz D.L., Zheng T., Holford T.R., Flannery J. (1994)	Time trends in the incidence of renal carcinoma: Analysis of Connecticut tumor registry data 1935-1989	Int J Cancer 1994●58:57-63

43	Kiesow U., Kieser W., Köhl U., Weingärtner K., Riedmiller H. (2001)	Adrenalektomie im Rahmen der Tumornephrektomie – ein Overtreatment	Urologe [A] 2001●40:52-57
44	Koutani A., Bretheau D., Lechevallier F., DeFromont M., Rampal M., Coulange C. (1996)	Prognostic factors of renal adenocarcinoma : study of a series of 233 patients	Prog Urol 1996●6(6): 884-890
45	Kovacs G., Akthar M., Beckwith B.J. (1997)	The Heidelberg classification of renal cell tumors	J Pathol 1997●183:131-133
46	Kovacs G. (1999)	Molekulare Genetik und Diagnose der Nierenzelltumoren	Urologe [A] 1999●38:433-441
47	Krishnamurthi V., Novick A.C., Bukowski R. (1996)	Nephron sparing surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma	J Urol 1996●156(1):36-39
48	Krupiński M., Tisch M., Sparwasser C., Maier H., Pust R.A. (1998)	Metastatische Absiedelung eines Nierenzellkarzinoms im Bereich der Siebbein- und Stirnhöhle	HNO 1998●46:175-177
49	Langer W., Hofmockel G., Theiß M., Frohmüller H. (1997)	Metastasen Chirurgie beim Nierenzellkarzinom	Urologe [A] 1997●36:548-551
50	Lee V.T., Yip S.K., Siow W.Y., Lau W.K., Cheng C.W. (2006)	Renal cell carcinoma of 4 cm or less: an appraisal of its clinical presentation and contemporary surgical management	Asian J Surg 2006●29(1): 40-43
51	Lerner S.E., Hawkins C.A., Blute M.L., Grabner A., Wollan P.C., Jeffrey T., Zincke H. (1996)	Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery	J Urol 1996●155(6) : 1868-1873
52	Ljungberg B., Alamdari F.I., Holmberg G., Granfors T., Duchek M. (1998)	Radical nephrectomy is still preferable in the treatment of localized renal cell carcinoma	Eur Urol 1998●33:79-85

53	Mandel J.S., McLaughlin J.K., Schlehofer B., Mellemgaard A., Helmert U., Lindblad P., McCredie M., Adami H.O. (1995)	International renal cell cancer study. IV. Occupation	Int J Cancer 1995●61:601-605
54	Matsumoto E.D., Watumull L., Johnson D.B., Ogan K., Taylor G.D., Josephs S. Cadeddu J.A. (2004)	The radiographic evolution of radio frequency ablated renal tumors	J Urol 2004●172(1): 45-48
55	McCredie M., PommerW., McLaughlin J.K., Steward J., Lindblad P., Mandel J.S., Mellemgaard A., Schlehofer B., Niwa S. (1995)	International renal cell cancer study. II. Analgetics	Int J Cancer 1995●60:345-349
56	McDougall E.M., Elbahnasy A.M., Clayman R.V. (1998)	Laparoscopic wedge resection and partial nephrectomy-the Washington University experience and review of the literature	JSLS 1998●2(1):15-23
57	McLaughlin J.K., Lindblad P., Mellemgaard A., McCredie M., Mandel J.S., Schlehofer B., Pommer W., Adami H.O. (1995)	International renal cell cancer study. I. Tobacco use	Int J Cancer 1995●60:194-198
58	Mejean A., Oudard S., Thioun N. (2003)	Prognostic factors of renal cell carcinoma	J Urol 2003●169(3): 821-827
59	Middleton R.G. (1967)	Surgery for metastatic renal cell carcinoma	J Urol 1967●97(6): 973-977
60	Miller D.C., Hollingsworth J.M., Hafez K.S., Daignault S., Hollenbeck B.K. (2006)	Partial nephrectomy for small renal masses: an emerging quality of care concern	J Urol 2006●175(3): 853-857

61	Miyake H., Nakamura H., Hara I., Gohji K., Arakawa, Kamidono S., Saya H. (1998)	Multifocal renal cell carcinoma: evidence for a common clonal origin	Clin Cancer Res 1998●4(10): 2491-2494
62	Moll V., Becht E., Ziegler M. (1993)	Kidney preserving surgery for renal cell tumors: indications, techniques and results in 152 patients	J Urol 1993●150: 319-329
63	Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. (1996)	Renal cell carcinoma	N Engl J Med 1996●335:865-875
64	Motzer R.J., Bacik J, Schwartz L.H., Reuter V., Russo P., Marion S., Mazumdar M. (2004)	Prognostic factors for survival in previous treated patients with metastatic renal cell carcinoma	J Clin Oncol 2004●22(3): 454-463
65	Nissenkorn I., Bernheim J. (1995)	Multicentricity in renal cell carcinoma	J Urol 1995●153:620-622
66	Novick A.C. (1998)	Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma	Br J Urol 1998●82:321-324
67	Novick A.C., Steem S., Montie J.E., Pontes J.E., Siegel S., Montaque D.K., Goormastic M. (1989)	Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single center experience with 100 patients	J Urol 1989●141(4): 835-839
68	Ono Y., Kinukawa T., Hattori R., Yamada S., Nishiyama N., Mizutani K., Ohshima S. (1999)	Laparoskopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: A five-year experience	Urology 1999●53(2): 280-286
69	Pasticier G., Timsit M.O., Badet L., DeLaTorre L., Halila M., Fassi Fehri H., Colombel M., Martin X. (2006)	Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma: detailed analysis of complications over a 15-year period	Eur Urol 2006●49(3): 485-490
70	Patard J.J., Leray E., Cindolo L., Ficcaro V., Rodriguez A., DeLa Taille A., Tostain J., Artibani W., Abbou C.C., Guille F., Chopin D.K., Lobel B. (2004)	Multiinstitutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma	J Urol 2004●172(3): 858-862

71	Patard J.J., Leray E., Rioux-Leclercq N., Cindolo L., Ficarra V., Zisman A., DeLa Taille A., Tostain J., Artibani W., Abbou C.C., Lobel B., Guille F., Chopin D., Swanson D., Figlin R., Belldegrun A., Pantuck A. (2005)	Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter study	J Clin Oncol 2005●23(12): 2763-2771
72	Petritsch P.H., Rauchenwald M., Zechner O., Ludvik W., Pummer K., Urlesberger H., Eberle J., Joos H., Kaufman F. Kugler W., Decristoforo A., Dittel E.E. (1990)	Results after organ-preserving surgery for renal cell carcinoma. An australian multicenter study	Eur Urol 1990●18: 84
73	Polascik T.J., Pound C.R., Meng M.V., Partin A.W., Marshall F.F. (1995)	Partial nephrectomy: technique, complications and pathological findings	J Urol 1995●154(4): 1312-1318
74	Porpiglia F., Fiori C., Terrone C., Bollito E., Fontana D., Scarpa R.M. (2005)	Assessment of surgical margins in renal cell carcinoma after nephron sparing: a comparative Study: laparoscopic vs open surgery	J Urol 2005●173(4): 1098-1101
75	Rassweiler J, Fornara P., Weber M., Janetschek G., Fahlenkamp D., Henkel T., Beer M., Stackl W., Recker F. Boeckmann W., Lampel A., Fischer C., Humke U., Miller K. (1998)	Laparoskopische nephrectomy: The experience of the laparoscopy working group of the german urologic association	J Urol 1998●160:18-21
76	Ringhofer M., Gschwend J.E. (2002)	Spezifische zelluläre Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms: Stand und Perspektiven	Urologe [A] 2002●41(3): 249-257

77	Robson C.J., Churchill B.M., Anderson W. (1969)	The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma	J Urol 1969●101: 297-301
78	Schlichter A. , Wunderlich H. Junker K., Kosmehl H., Zermann D.-H., Schubert J. (2000)	Where are the limits of elective nephron sparing surgery in renal cell carcinoma	Eur Urol 2000●37:517-520
79	Shalhav A.L., Leibovich I., Lev R., Hoening D.M., Ramon J. (1998)	Is laparoscopic radical nephrectomy with specimen morcellation acceptable cancer surgery	J Endourol 1998●12(3): 255-257
80	Shapiro J.A., Williams M.A., Weiss N.S., Stergachis A., LaCroix A.Z., Barlow W.E. (1999)	Hypertension, antihypertensive medication use and risk of renal cell carcinoma	Am J Epidemiol 1999●149(6): 521-530
81	Shingleton W.B., Sewell P.E. (2001)	Percutaneous renal tumor cryoablation with magnetic resonance imaging guidance	J Urol 2001●165(3): 773-776
82	Shvarts O., Tsui K.H., Smith R.B., Kernion J.B., Belldegrun A. (2000)	Blood loss and need for Transfusion in Patients who undergo partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma	J Urol 2000●164(4): 1160-1163
83	Siemer S., Uder M., Humke U., Moll V. Lindenmaier T., Rüdenauer E., Maurer J., Ziegler M. (2000)	Stellenwert der Sonographie in der Frühdiagnostik des Nierenzellkarzinoms	Urologe[A] 2000●39:149-153
84	Siemer S., Uder M. (2002)	Bildgebende Diagnostik vor Nierentumoroperationen	Urologe [A] 2002●41(3): 289-297
85	Siemer S., Lehmann J., Kamradt J., Loch T., Remberger K., Humke U., Ziegler M., Stöckle M. (2004)	Adrenal metastasis in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy	J Urol 2004●171(6): 2155-2159

86	Simon S.D., Ferrigni R.G., Novicki D.E., Lamm D.L., Swanson S.S., Andrews P.E. (2003)	Mayo Clinic Scottsdale experience with laparoscopic nephron sparing surgery for renal tumors	J Urol 2003●169(6): 2059-2062
87	Staehler G., Pomer S. (1997)	Nierentumoren	Springer Berlin 1997
88	Staehler G., Brkovic D. (1999)	Die chirurgische Therapie des Nierenzellkarzinoms	Urologe [A] 1999●38:452-459
89	Steinbach F., Thüroff J. W., Stöckle M., Furrer A., Riedmiller H., Kiewel R., Hohenfellner R. (1991)	Organerhaltende Chirurgie des Nierenzellkarzinoms	Dtsch Med Wschr 1991●116: 121-127
90	Steinbach F., Stöckle M., Hohenfellner R. (1992)	Diagnostik und Therapie benigner und maligner Nierentumoren	Urologe [A] 31,1 Urologe [B] 32,1: W1 – W10
91	Steinbach F., Stöckle M., Müller S.C., Thüroff J.W., Stein R., Hohenfellner R. (1992)	Conservativ surgery in renal tumors in 140 patients: 21 years of experience	J Urol 1992●148:24-29
92	Steinbach F., Stöckle M., Hohenfellner R. (1995)	Current controversis in nephron sparing surgery for renal cell carcinoma	World J Urol 1995●13:163-165
93	Steiner T., Knels R., Schubert J. (2004)	Prognostic significance of tumor size in patients after tumour nephrectomie for localised renal cell carcinoma	Eur Urol 2004●46:327-330
94	Stepherson A.J., Hakimi A.A., Snyder M.E.,Russo P. (2004)	Complications of radical and partial nephrectomie in a large contemporary cohort	J Urol 2004●171(1): 130-134
95	Terrone C., Cracco C., Porpiglia F., Bollito E., Scoffone C.,Poggio M., Berruti A., Rangi F., Cossu M., Scarpa R.M., Rossetti S.R. (2005)	Reassessing the current TNM Lymph node staging for renal cell carcinoma	Eur Urol 2005●49: 324-331
96	Thoenes W., Störkel S. , Rumpelt H.J. (1986)	Histopathology and Classification of renal cell tumors	Path Res Pract 1986●181: 125-143

97	Thoenes W., Störkel S. (1991)	Die Pathologie der benignen und malignen Nierenzelltumoren	Urologe [A] 30,6 sowie Urologe [B] 31,6: W41-W50
98	Van Poppel H., Bamelis B., Oyen R., Baert L. (1998)	Partial nephrectomy for renal cell carcinoma can achieve long-term tumor controll	J Urol 1998•160(3): 674-678
99	Warren K.S., McFarlane J. (2004)	The Bosniak classification of renal cystic masses	Br J Urol 2004•95: 939-942
100	Winfield H.N., Donovan J.F., Lund G.O., Kreder K.J., Stanley K.E., Brown B.P., Loening S.A., Clayman R.V. (1995)	Laparoskopie partial nephrectomy: initial experience and comparison to the open surgical approach	J Urol 1995•153(5): 1409-1414
101	Yamashita Y., Honda S., Nishiharu T., Urata J., Takahashi M. (1996)	Dedection of pseudocapsule of renal cell carcinoma with MR imaging and CT	Am J Roent 1996•166: 1151-1155
102	Young R.C. (1998)	Metastatic renal cell carcinoma: What causes occational dramatic regression	N Engl J Med 1998•338: 1305-1306
103	Yuan J.M., Castelao J.E., Gago-Dominguez M., Ross R.K., Yu M.C. (1998)	Hypertension, obesity and their medication in relation to renal cell carcinoma	Br J Cancer 1998•77: 1508-1513
104	Zambrano N.R., Lubensky I.A., Merino M.J., Linehan W.M., Walther M.M. (1999)	Histopathology and molekular genetics of renal tumors: Towards unification of a classification system	J Urol 1999•162: 1246-1258

IV. Danksagung

Mein Dank gilt im Besonderen meinen Eltern, die mich auf meinem gesamten Lebensweg begleitet und mich in meinem persönlichen und beruflichen Werdegang bestärkt haben.

Danken möchte ich auch meiner Frau Puye und meinen Söhnen Nathan, Jakob und David, die mich in der zurückliegenden Zeit durch berufliche Anforderungen häufig entbehren mussten und doch stets als Quelle der Freude und Kraftschöpfung für mich da waren.

Auch möchte ich Herrn PD Dr. med Stefan Siemer danken, der mir diese Arbeit durch seine freundliche Betreuung und Unterstützung mit seinem Erfahrungsschatz erst ermöglichte.

Zuletzt bedanke ich mich auch bei meinen urologischen Lehrern Herrn Prof. Dr. med M. Ziegler, Herrn Prof. Dr. med D. Frohneberg und Herrn Prof. Dr. med A. Schilling für die Einblicke in ihre jeweils großen Erfahrungsreichtümer, die sie mir gewährten. Die Kenntnis der verschiedenen Sichtweisen auf urologische Problemstellungen habe ich stets als großen Gewinn empfunden.

V. Lebenslauf

Name: Götz Walter Rommel
Geb.: 04.05.1966 in Stuttgart
Familienstand: verheiratet mit Puye Rommel, geb. Moin
3 Kinder
Adresse: Schöne Aussicht 16, 98617 Meiningen

1972 – 1985 Schulische Ausbildung

Grundschule Birkmannsweiler
Georg-Büchner-Gymnasium Winnenden

1985 – 1986 Wehrdienst

1986 – 1993 Studium der Humanmedizin

Universität des Saarlandes; Homburg/Saar
Universität Kopenhagen; Dänemark

1994 – 1995 Arzt im Praktikum

-Urologische und kinderurologische Klinik und Poliklinik
der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar

1995 – 2004 Assistenzarzt in Weiterbildung

- Urologische Klinik des Städtischen Klinikums Karlsruhe
- Abteilung für Visceral-, Unfall- und Gefäßchirurgie der
Kreisklinik München Pasing
- Abteilung für Urologie des Städtischen Krankenhauses
München-Bogenhausen

Facharzt für Urologie seit 24.07.2002

Facharzt für Chirurgie seit 20.10.2003

Seit 2004 Oberarzt

- Urologische Klinik des Klinikum Meiningen