

Aus der Universitätsklinik für Urologie Tübingen

**Potenzielle Auswirkungen des mitresezierten
Nierenparenchymsaums auf den weiteren
Krankheitsverlauf von Patienten nach Teilresektion der
Niere beim Nierenzellkarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Senghaas, Nicolas Yannick Keke

2018

Aus der Universitätsklinik für Urologie Tübingen

**Potenzielle Auswirkungen des mitresezierten
Nierenparenchymsaums auf den weiteren
Krankheitsverlauf von Patienten nach Teilresektion der
Niere beim Nierenzellkarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Senghaas, Nicolas Yannick Keke

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Authenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Schwentner

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle

Tag der Disputation: 30.01.2018

Für Oma Hilde

„per aspera ad astra“

Inhaltsverzeichnis:

1 Einleitung	1
1.1 Die Niere und der Aufbau des Nierenparenchyms	1
1.1.1 Makroskopische Anatomie der Nieren	1
1.1.2 Histologischer Aufbau der Niere.....	2
1.2 Das Nierenzellkarziom	3
1.2.1 Epidemiologie.....	3
1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	3
1.2.3 Morphologische Subtypen des Nierenzellkarzinoms.....	4
1.2.4 Diagnostik des Nierenzellkarzinoms	9
1.3 Therapieansätze beim Nierenzellkarzinom	11
1.3.1 Chirurgische Ansätze	11
1.3.1.1 Die radikale Nephrektomie	11
1.3.1.1.1 Offen chirurgische Nephrektomie.....	12
1.3.1.1.2 Laparoskopische Nephrektomie.....	12
1.3.1.2 Die Nierenteilresektion.....	12
1.3.1.2.1 Offen chirurgische Nierenteilresektion	14
1.3.1.2.2 Laparoskopische Nierenteilresektion	16
1.3.1.3 Alternative Verfahren	17
1.3.2 Therapie fortgeschrittener Nierenzellkarzinome.....	17
1.4 Prognostische Faktoren	18
1.4.1 Anatomische Faktoren	18
1.4.1.2 Die TNM-Klassifikation	18
1.4.2 Histologische Faktoren.....	19

1.4.2.1 Graduierung (= Histopathologisches Grading / Fuhrmann-Grad)	19
1.4.2.2 R-Klassifikation	20
1.4.3 Klinische Faktoren	21
1.4.4 Molekulare Faktoren	21
1.4.5 Prognosesysteme	22
1.5 Kontroverse des Parenchymsaums bei der Nierenteilresektion	22
1.6 Molekulare Ereignisse um Tumorinvasionsfronten	23
1.6.1 Histologischer und molekularer Tumor	23
1.7 Fragestellung der Arbeit	23
2 Material und Methoden	25
2.1 Patientenkollektiv	25
2.1.1 Definition der Einschluss- und Ausschlusskriterien	26
2.2 Erfassung der studienbedingten histologischen Daten	27
2.2.1 Erfassung der Schichtstärke des mitresezierten Parenchymsaums	27
2.2.1.1 Objektmikrometer	29
2.2.2 Stratifizierung der Schichtstärke in Klassen	30
2.3 Erfassung der postoperativen onkologischen Verlaufsdaten (follow-up)	32
2.3.1 Klinikinterne Verlaufsbeobachtung (in-house follow-up)	32
2.3.2 Individuelles Erfassen der weiteren Krankengeschichte durch telefonische Befragung der Patienten	32
2.3.3 Abfrage bei niedergelassenen urologischen und hausärztlichen Kollegen	33
2.3.4 Ermittelte Verlaufsdaten	33
2.3.4 Endgültiges Kollektiv	34

2.4 Korrelationen der Parenchymbreite mit dem postoperativen Krankheitsverlauf	36
2.5 Statistik	37
2.6 Genehmigung der Ethikkommission	37
2.7 Datenschutz	38
3 Ergebnisse	40
3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs	41
3.1.1 Operationstechnik	42
3.1.2 Alters- und Geschlechterverteilung	42
3.1.3 Verteilung der Tumorsubgruppen, der Tumorstadien und der Tumorgradings	42
3.1.4 Verteilung der Patienten in Bezug auf den mitresezierten Nierenparenchymsaum	44
3.2 Nachbeobachtungen des onkologischen Krankheitsverlaufs	45
3.2.1 Follow-up Zeiten im Kollektiv.....	45
3.2.2 Letalitätsraten.....	46
3.3 Krankheitsverläufe in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit	46
3.3.1 Verlaufszeiten in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit	47
3.3.1.1 Jedes Wiederauftreten der Erkrankung	47
3.3.1.2 Entwickeln eines Lokalrezidivs	48
3.3.1.4 Overall Survival - Gesamtüberlebenszahlen	50
3.3.1.3 Tumorassoziiertes versterben	51
3.4 Multivariate Analysen	52
3.4.1 Wiederauftreten der Erkrankung	52
4 Diskussion	54

4.1 Nierenteilresektion und Sicherheitsabstände beim Nierenzellkarzinom	54
4.2 Bisheriges Wissen zum Sicherheitsabstand und dessen potenzielle onkologische Bedeutung bei der Teilresektion des Nierenzellkarzinoms	55
4.3 Literaturreport zu empfohlenen Sicherheitsabständen in der chirurgischen Therapie humaner Malignome	56
4.3.1 Menschliche Malignome außerhalb des urologischen Formenkreises	56
4.3.2 Humane Malignome des urologischen Formenkreises außerhalb des Nierenzellkarzinoms	57
4.3.3 Beim Nierenzellkarzinom.....	57
4.3.4 Extrakapsuläre Läsionen.....	58
4.4 Hinweise auf onkologische Relevanz des angrenzenden histologischen Normalgewebes – histologische und molekulare Tumorgrenze	59
4.4.1 Literaturreport für nichturologische humane Malignome	59
4.4.2 Malignome aus dem urologischen Formenkreis außerhalb des Nierenzellkarzinoms	60
4.4.3 Nierenzellkarzinom.....	60
4.5 Bedeutung der Ergebnisse und Ausblick.....	61
4.5.1 Molekulare Untersuchungen des angrenzenden Gewebes	62
4.5.2 Untersuchungen in größeren Kollektiven	63
4.6 Limitationen der Arbeit, kritische Betrachtung des eigenen Vorgehens	63
4.7 Schlussfolgerung.....	66
5 Zusammenfassung.....	67

Inhaltsverzeichnis

6 Literaturverzeichnis	69
7 Veröffentlichung	78
8 Anhang	79
9 Erklärung zum Eigenanteil	81
10 Danksagung	82

Abkürzungsverzeichnis:

A.	Arteria (Arterie)
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CCC	Comprehensive Cancer Center
chromNZK	chromophobes Nierenzellkarzinom
CI	Konfidenzintervall
CIS	Carcinoma in Situ
CT	Computer-Tomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EAU	European Association of Urology
evtl.	eventuell
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
°C	Grad Celsius
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard-Ratio
klarNZK	klarzelliges Nierenzellkarzinom
LDH	Laktat-Dehydrogenase
mm	Millimeter
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NTx	Nierenteilresektion
NZK	Nierenzellkarzinom
o.g.	oben genannt
OP	Operation
papNZK	papilläres Nierenzellkarzinom
PAR	positiver Absetzungsrand
PCR	polymerase chain reaction – polymerase Kettenreaktion

Abkürzungsverzeichnis

radNx	radikale Nephrektomie
RNA	Ribonukleinsäure
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannt (-e, -s, -en)
Tab.	Tabelle
u.a.	unter andere (-m, -n)
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
UICC	Union for international cancer control / Union internationale contre le cancer
V.	Vena (Vene)
vs.	versus

1 Einleitung

1.1 Die Niere und der Aufbau des Nierenparenchyms

1.1.1 Makroskopische Anatomie der Nieren

Die paarig angeordneten, bohnenförmigen Nieren liegen unterhalb des Zwerchfells beidseits der Wirbelsäule zwischen dem *Peritoneum* (primär *retroperitoneal*) und der hinteren Bauchwand. Eine Niere ist im Durchschnitt 11 Zentimeter (cm) lang, 6 cm breit, 2,5 cm dick und wiegt circa (ca.) 120-200 Gramm (g). Die rechte Niere ist im Allgemeinen etwas kleiner als die linke. Sie enthalten die harnbildenden Strukturen, die *Nephronen*, die Sammelrohre sowie – im *Sinus renalis* gelegen – die harnsammelnden Strukturen, die Nierenkelche und das Nierenbecken.

Dem oberen Pol der rechten Niere, bei der linken Niere mehr der medialen Kante als dem Pol, liegen die Nebennieren auf. Gemeinsam mit ihnen sind die Nieren eingebettet in ein fettgewebiges Lager, die *Capsula adiposa*. Niere, Nebenniere und *Capsula adiposa* stecken in einem Faszien sack, der *Fascia renalis* oder Gerotafaszie, die nach lateral und oben geschlossen, jedoch nach medial zu den großen Gefäßen hin und auch nach unten offen ist. Das vordere Blatt der Gerotafaszie liegt unmittelbar unter dem *Peritoneum parietale*.

Das Parenchym der Nieren besteht aus zwei makroskopisch und mikroskopisch unterschiedlichen Geweben: der Nierenrinde (*Cortex renalis*) und dem Nierenmark (*Medulla renalis*). Das Nierenmark, im inneren der Niere gelegen, hat die Form einer Pyramide, *pyramis renalis*, mit stark gewölbter Grundfläche, mit der es an die Nierenrinde grenzt. Die Pyramide ist papillenförmig ausgezogen - *papilla renalis* - damit ragt sie in das Nierenbecken hinein, von dem sie allseitig umschlossen wird. Neben den Papillen befinden sich die *columnae renales* oder Nierensäulen. Sie bestehen aus den Rindenanteilen zweier benachbarter *Lobuli renales*, welche sich in den Nierensinus ausgedehnt haben (Lippert, 2003).

1.1.2 Histologischer Aufbau der Niere

Die klassische Baueinheit der Niere ist das Nephron, das sich aus Nierenkörperchen (Malpighi-Körperchen, *corpusculae renale*) und den unverzweigten Nierentubuli zusammensetzt. In jeder Niere lassen sich etwa 1,2 Millionen solche Nephrone finden. Eine weitere röhrenförmige Baueinheit der Niere ist das Sammelrohr, das insbesondere die Markregion der Niere kennzeichnet. Sammelrohre haben eine eigene Entwicklungsgeschichte, sie entstehen aus der distalen Anlage des Urethers. Sie sind tubuläre Strukturen, die sich mit den *Tubuli* der Nephrone verbinden. Die Nierenkörperchen, welche am Beginn des Nephrons liegen, bestehen aus einem Blutkapillarknäuel, dem *Glomerulum*, welches sich in die Kapsel einstülpt und dem *Mesangium*, einem schmalen Bindegewebsaum zwischen den Glomerulumkapillaren mit einer speziellen Matrix. Die (Bowmann-)Kapsel wird von einem inneren und einem äußeren Blatt gebildet, zwischen denen sich der Kapselraum befindet. Gegenüber der Stelle, an der sich das Kapillarknäuel in des Nierenkörperchen einstülpt, dem Gefäßpol, öffnet sich das äußere Blatt der Kapsel und geht hier am Harnpol in den proximalen *Tubulus* über, so dass Kapselraum und Lumen der Harnröhrchen miteinander verbunden sind.

Der proximale *Tubulus* schließt an das Nierenkörperchen an und ist der längste Abschnitt des Nephrons. Er besteht aus *pars convoluta* und *pars recta* und übernimmt das Ultrafiltrat aus dem Kapselraum. Ihm folgt der Intermediärtubulus und der distale Tubulus, welcher ebenfalls aus einer *pars convoluta* und einer *pars recta* besteht. Ein kurzer Verbindungstubulus befindet sich zwischen distalem Tubulus und Sammelrohr. Insgesamt kommt es ca. 7 Mal hintereinander zu einem Zusammenfluss von zunehmend größer werdenden Sammelrohren, bis schließlich die papillären Sammelrohre (Bellini-Gänge, *Ductus papillares*) entstehen. Die Sammelrohre münden an den Spitzen der Papillen (Welsch, 2006).

1.2 Das Nierenzellkarziom

1.2.1 Epidemiologie

Nierentumoren stellen etwa 3% aller Tumorerkrankungen dar, wovon wiederum etwa 85% Nierenzellkarzinome sind. Die höchste Inzidenz zeigt sich in westlichen Industrieländern (Chow et al., 1999; Hock et al., 2002). Weltweit sowie in Europa ist seit 20 Jahren eine jährliche Inzidenzsteigerung von etwa 2% zu beobachten (Lindblad, 2004). Die Spitze der Inzidenz wird in der 5.- 7. Lebensdekade erreicht (Fischer et al., 1997). 2012 wurden in Europa etwa 84.000 Neuerkrankungen des Nierenzellkarzinoms diagnostiziert, bei wiederum 34.700 Todesfällen, die mit Nierentumoren in Verbindung stehen (Ferlay et al., 2013). In Deutschland stellten Nierentumoren im Jahre 2012 mit 9.500 Neuerkrankungen bei Männern, 5.300 Neuerkrankungen bei Frauen und einer altersstandardisierten Mortalitätsrate pro 100.000 von 5,3 (4,2%) beziehungsweise (bzw.) 2,2 (2,6%) die acht- bzw. neunthäufigste Krebstodesursache in Deutschland dar. Die Geschlechterverteilung beträgt 1,5:1 (Becker und Wahrendorf, 2012; Robert-Koch-Institut, 2015).

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Ein erhöhtes Risiko, an einem Nierenzellkarzinom (NZK) zu erkranken, steht unmittelbar mit der zunehmenden Industrialisierung einer Region in Verbindung. In der Literatur werden diverse Risikofaktoren für die Erkrankung an einem NZK diskutiert, jedoch sind diese teils nicht verifiziert bzw. bereits widerlegt worden (Ljungberg et al., 2014). Als gesicherte Risikofaktoren zur Entwicklung eines NZK gelten Nikotinabusus, Übergewicht sowie das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus (Bergstrom et al., 2001; Pischon et al., 2006; Weikert et al., 2008). Als ein weiterer Risikofaktor gilt das Vorliegen einer chronischen terminalen Niereninsuffizienz mit Abhängigkeit von einem Nierenersatzverfahren. Hierbei spielt die Dauer der Dialysepflichtigkeit eine entscheidende Rolle (Matson und Cohen, 1990). Einen Verwandten ersten Grades zu haben, bei dem ein Nierentumor diagnostiziert wurde, steigert das Risiko, ebenso an Nierenkrebs zu erkranken. Ebenso gilt dies bei familiären, syndromalen Dispositionen wie

zum Beispiel (z. B.) dem von-Hippel-Lindau-Syndrom, welches in 5-10% mit dem Auftreten eines Nierenzellkarzinoms vergesellschaftet ist (Linehan et al., 2007; Clague et al., 2009).

1.2.3 Morphologische Subtypen des Nierenzellkarzinoms

Ein NZK entwickelt sich höchstwahrscheinlich aus entarteten Tubulus- oder Sammelrohrepithelien und unterscheidet sich je nach Ursprung (proximaler/distaler Tubulus oder Sammelrohr). Histologische Subtypen des NZK sind das klarzellige (klarNZK), das chromophile (oder auch papilläres, papNZK), das chromophobe (chromNZK) sowie das seltene Sammelrohrkarzinom (Ductus-Bellini-Karzinom) (Bander, 1987; Thoenes et al., 1986; Störkel et al., 1997).

Das klarNZK zeigt eine Inzidenz von ca. 75% und ist somit die am häufigsten vorkommende Variante unter den Nierenzellkarzinomen. Das klarNZK hat einen soliden lobulierten, knotigen Aufbau mit gelber Schnittfläche. Den Tumor umgibt meist eine fibröse Tumorpseudokapsel. Diese Pseudokapsel entsteht infolge Verdrängung des normalen Nierengewebes durch den Tumor, wobei mikroskopisch häufig eine Tumordinfiltration nachgewiesen werden kann. Das klarNZK zeigt Tumorzellen mit klarem und/oder eosinophilem Zytoplasma, ein vorwiegend solides Wachstumsmuster und eine ausgeprägte Vaskularisation (Störkel et al., 2016; Dörsam und Staehler, 2001).

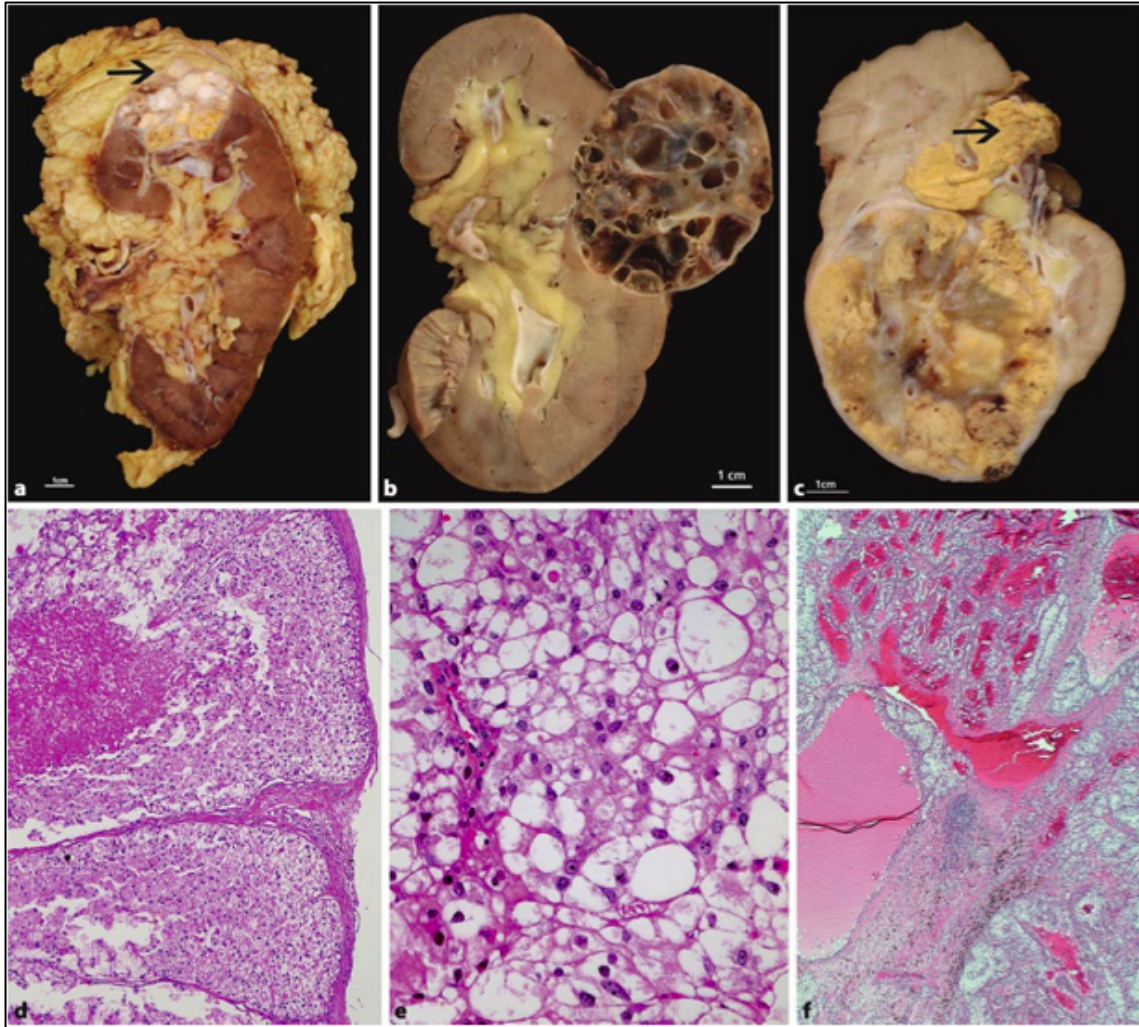


Abbildung 1 a-f: Klarzelliges Nierenzellkarzinom. **a** Nodulärer Aufbau mit bunter Schnittfläche und Infiltration perirenenalen Fettgewebes (*Pfeil*). **b** Zystische Variante. **c** Tumorzapfen in der Vena renalis. **d,e** Transparentes Zytoplasma der Tumorzellen (Glykogen und Neutralfett). **f** Zysten und Einblutungen (aus Störkel et al., 2016).

Das papNZZK ist mit einem Anteil von 10% die zweithäufigste Tumorentität. Makroskopisch erscheint das papNZZK direkt unter der *Capsula fibrosa renis*, größere Tumoren wölben sich häufig über diese hervor und sind teils von einer fibrösen Pseudokapsel umgeben. Die Schnittfläche ist beige bis teils blassgelblich und zeigt nekrotische sowie vitale Tumoranteile mit einer feinen Tumormatrix. Es werden zwei Zelltypen unterschieden: ein basophil-kleinzelliger und ein eosinophiler Typ (Typ I und Typ II), wobei Mischbilder vorkommen. Die *basophil*-kleinzellige Variante zeigt kubische Zellen, spärlich *basophiles* Plasma und hat eine hohe Zelldichte mit kleinen, zentralständigen

Kernen. Eher zylindrische Zellen mit breitem Zytoplasmasaum, medial oder apikal stehenden, prominenten Kernen und eosinophiles Plasma kennzeichnen die eosinophilen Tumoren (Störkel et al., 2016).

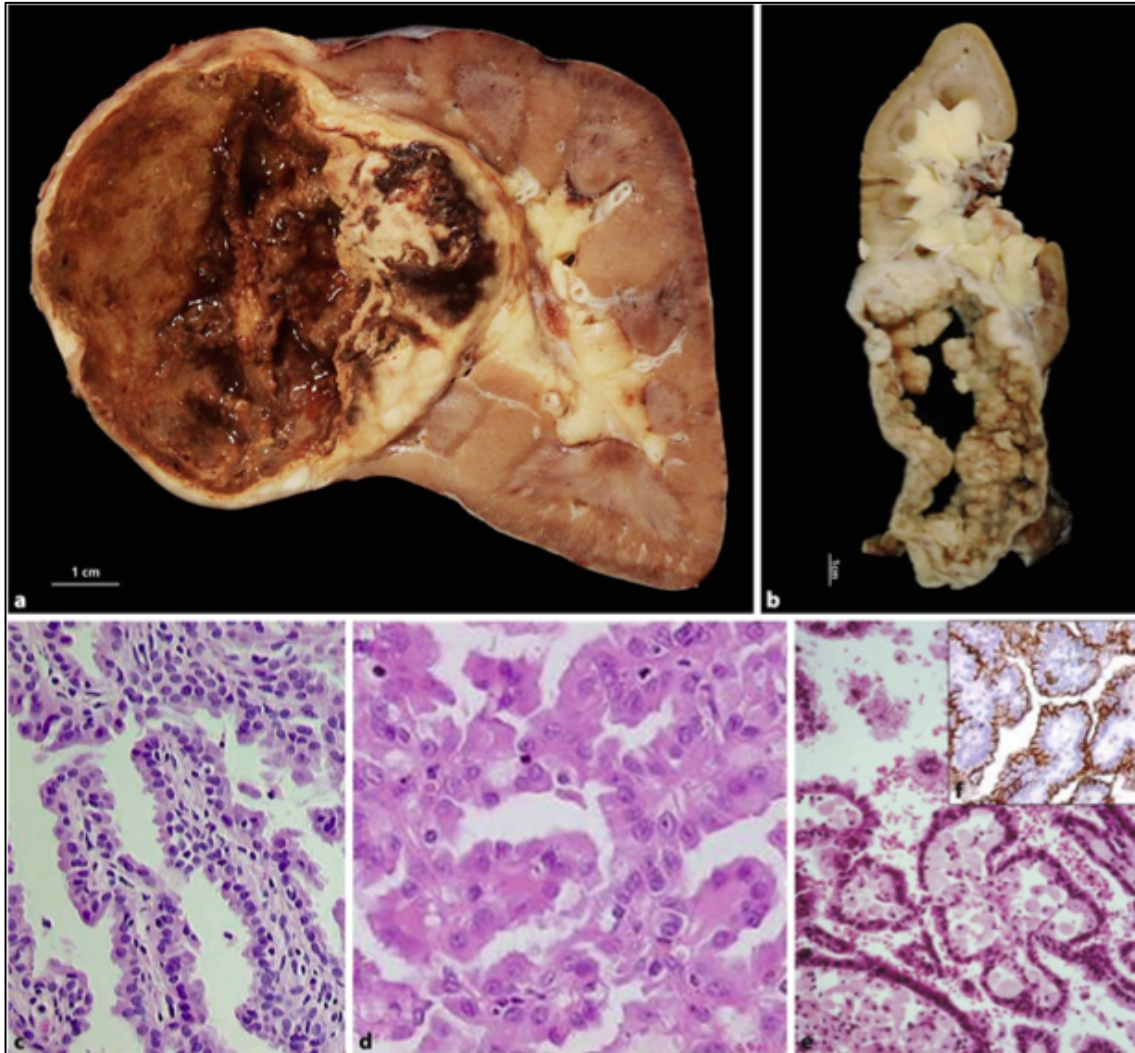


Abbildung 2a-f: Papilläres Nierenzellkarzinom. **a,b** Rundlicher Tumor mit ausgedehnter, zentraler Nekrose und Hämorrhagien. **c** Papillärer Aufbau mit einem einreihigen, kubischen Epithel (Zelltyp I). **d** Papillärer Aufbau mit einem einreihigen, eosinophilen Epithel (Zelltyp II). **e** Zahlreiche Schaumzellen. **f** CD10-Immunhistochemie mit membranöser, apikolateraler Reaktivität (aus Störkel et al., 2016).

Das chromNZZK mit einem Anteil von 5% aller Fälle erscheint makroskopisch mit scharf abgegrenzter, leicht lobulierter Tumoroberfläche, einem großen oder gelegentlich mehreren miteinander verschmolzenen Tumorknoten, welche eine orangefarbene bis blass-braune, gelbliche Schnittfläche zeigen. Große, gut

gegen die Umgebung abgrenzbare Zellen mit feinretikulärem, nicht transparentem Zytoplasma, sind typisch. Die zentral gelegenen Zellkerne sind häufig pleomorph mit Ausbildung prominenter Nukleolen. Die Bearbeitung mit Hale-Eisenkolloid führt bei diesem Tumor zur typischen diffusen Färbung (Störkel et al., 2016).

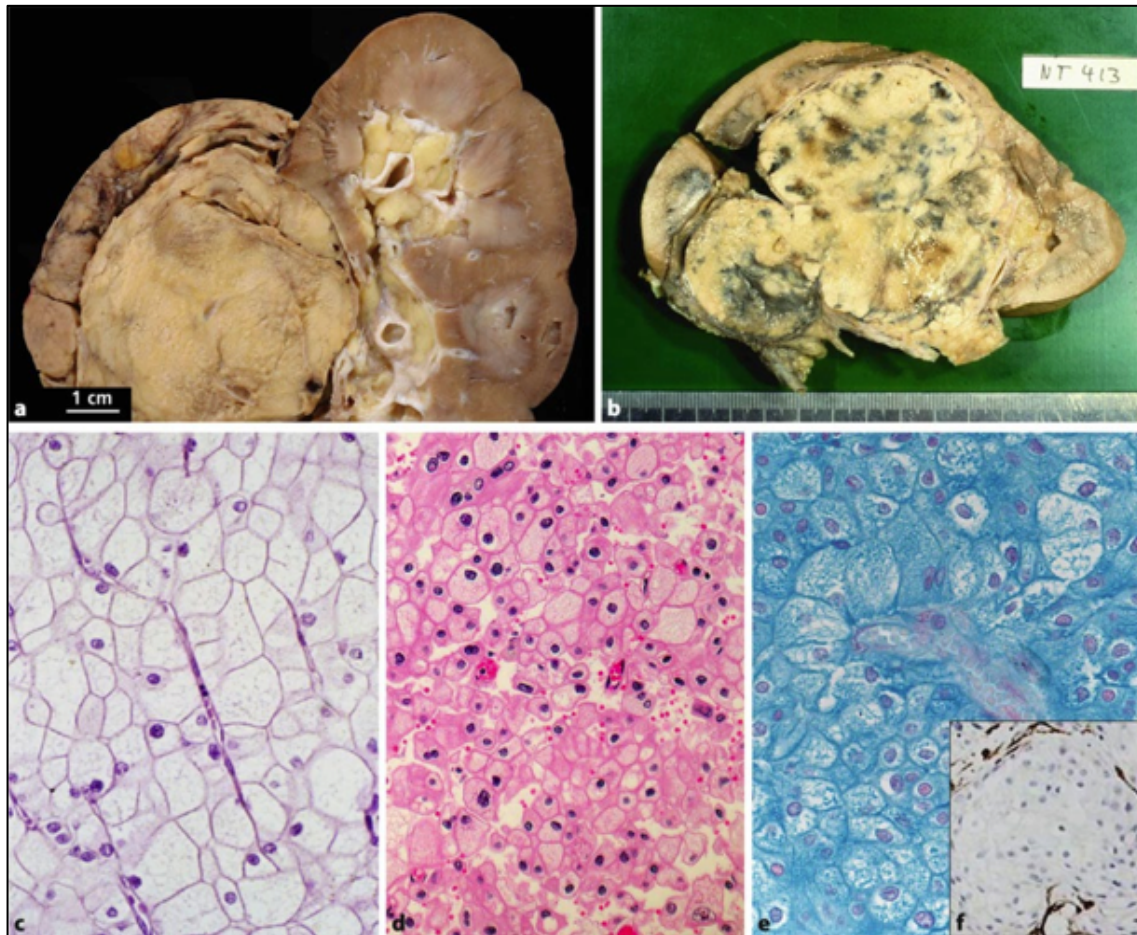


Abbildung 3a-f: Chromophobes Nierenzellkarzinom. **a,b** Multinodulärer Tumor mit gleichförmiger, beiger Schnittfläche und wenigen Blutungen. **c,d** Voluminöse retikulierte Tumorzellen mit betonter Zellmembran. **e** Hale-Färbung, große hydrophische Zellen periseptal. **f** Immunhistochemische Negativität für Vimentin bei Positivität der Stromazellen (aus Störkel et al., 2016).

Ductus-Bellini-Karzinome sind mit einem Anteil von unter einem Prozent sehr selten. Morphologisch zeigen sie eine multilobuläre, unscharf begrenzte, knotige und feste Struktur. Die Schnittflächen erscheinen gräulich bis weißlich, selten bräunlich-nekrotisch. Polymorphe Zellformen mit atypischen Zellkernen

sind typisch und drücken das aggressive Wachstumsmuster des Sammelgangkarzinoms aus (Störkel et al., 2016).

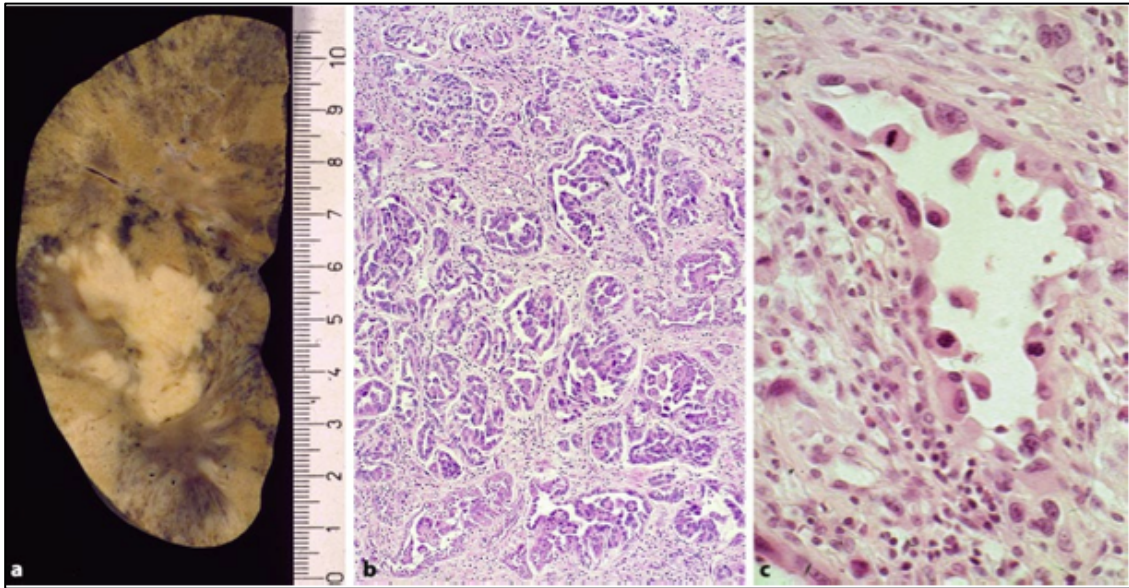


Abbildung 4a-c: Sammelgangkarzinom (*Ductus-Bellini-Karzinom*): **a** Weißer, derber, zentraler Tumor mit Satellitenknoten an der Mark-Rinden-Grenze. **b** Invasives tubulopapilläres Wachstumsmuster mit Desmoplasie. **c** Hochgradige Kern- und Zellpolymorphie, stromales Begleitinfiltrat (aus Störkel et al., 2016).

Onkozytäre Adenome sind benigne Nierentumoren mit brauner Schnittfläche und häufig einer zentralen Narbe. Die Zellen sind eosinophil mit feingranulärem Zytoplasma und zentral gelegenen Kernen. Die Zellform ist kuboidal oder rechteckig, Elektronenmikroskopisch fällt der hohe Mitochondriengehalt auf. Die Differenzialdiagnose gegenüber eosinophilen Subtypen des Nierenzellkarzinoms kann problematisch sein. Entscheidende Kriterien sind Mitosearmut des Tumors und Fehlen prominenter Nucleoli (Dörsam und Staehler, 2001; Brkovic und Waldherr, 1997).

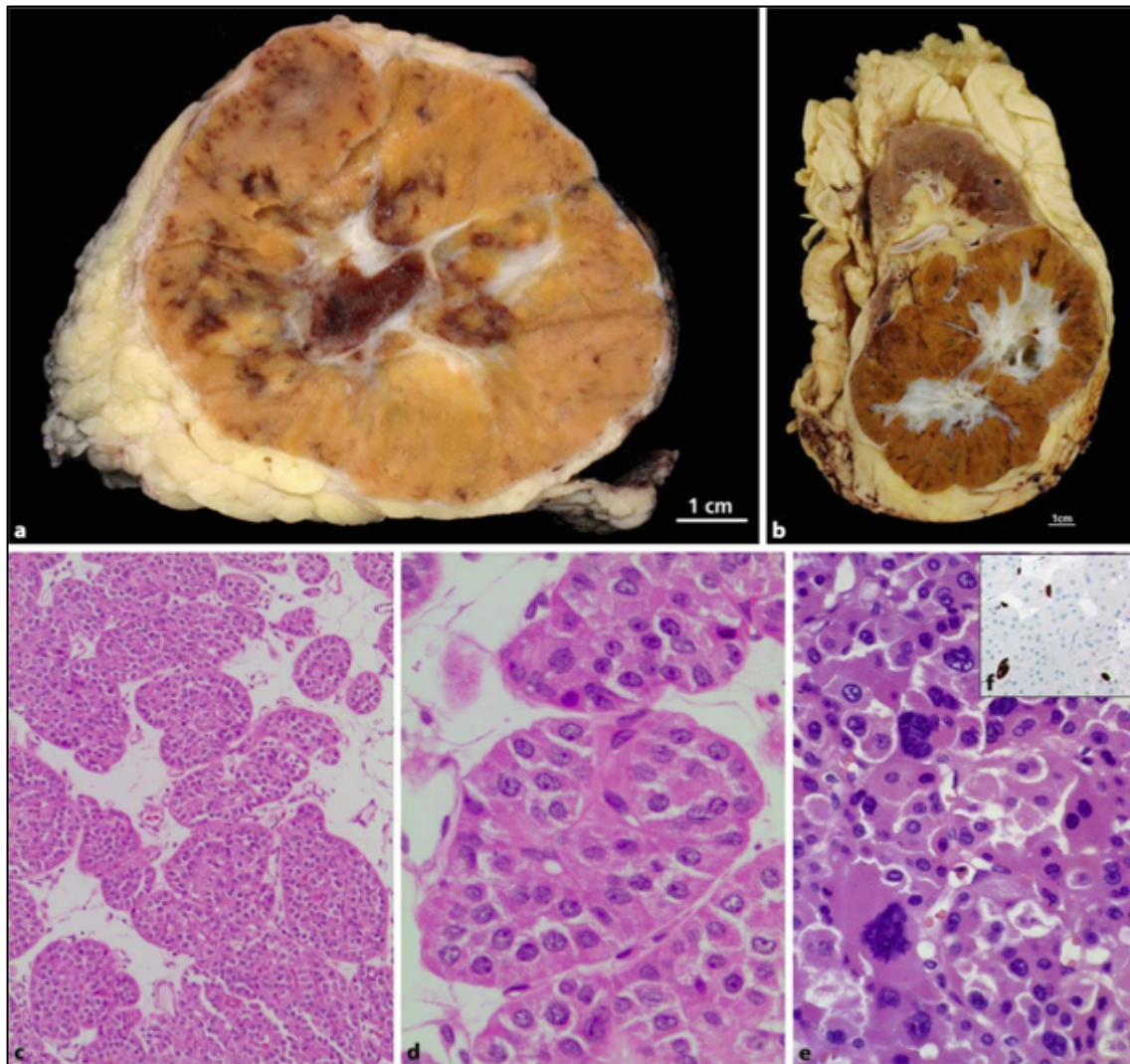


Abbildung 5a-f: Onkozytom der Niere. **a,b** Runder, scharf begrenzter Tumor mit brauner Schnittfläche und zentraler Narbe. **c,d** Solides und azinäres Wachstumsmuster. **e** Onkozyten mit vermehrten Doppelkernen und Kernpolymorphie. **f** Immunhistochemische Negativität für Vimentin der Onkozyten bei Positivität der Stromazellen (aus Störkel et al., 2016).

1.2.4 Diagnostik des Nierenzellkarzinoms

Die renalen Tumoren machten sich vor dem Aufkommen bildgebender Verfahren in klassischer Weise durch die Trias Flankenschmerzen, Hämaturie und palpable abdominelle Vergrößerungen bemerkbar. Unspezifische Symptome sind Müdigkeit, Gewichtsverlust und Anämie (Cohen und McGovern, 2005). Jedoch ist das NZK in den Frühstadien ein weitestgehend symptomloser Tumor und daher werden nur ca. 10% der Tumoren durch das Auftreten der oben genannten (o.g.) Trias diagnostiziert. Ein Großteil der renalen

Raumforderungen bleibt symptomlos und nicht tastbar, auch bis in weiter fortgeschrittene Krankheitsstadien. Heutzutage werden ca. 50% der Nierenzellkarzinome zufällig entdeckt.

Da eine genetische Disposition für die Entstehung des Nierenzellkarzinoms verantwortlich sein kann, ist eine genaue Familienanamnese als Bestandteil der Anamnese obligat.

Die klinische Untersuchung hat eher eine untergeordnete Rolle in der Diagnose des Nierenzellkarzinoms. Lediglich bei sehr großen, die Gerota-Faszie überschreitenden Tumoren, können solche als Raumforderungen in der Flanke bzw. im Mittelbauch tastbar sein.

Bei einem großen Teil der Patienten (etwa 60%) lässt sich eine Makrohämaturie oder eine Erythrozyturie nachweisen (Tosaka et al., 1990). Etwa 20-40% der Patienten zeigen eine Anämie.

Raumforderungen der Niere werden hauptsächlich durch bildgebende Untersuchungen bei entsprechenden Symptomen, bei der Tumorsuche bei bereits detektierten Metastasen oder zufällig bei aus anderen Gründen durchgeführten diagnostischen Maßnahmen erkannt. Die Aufgabe der Bildgebung ist es, sie näher zu klassifizieren, insbesondere gutartige Veränderungen wie Zysten, Pseudotumoren und Abszesse auszuschließen. Der Großteil der asymptomatischen Nierentumore wird zufällig bei der Ultraschalluntersuchung (Sonografie) des Oberbauchs entdeckt (Thompson und Peek, 1988). Solide Raumforderungen können ab einer Größe von 2 cm gut von Zysten unterschieden werden (Tammela et al., 1991).

Zur weiteren Klassifizierung von Raumforderungen und Zysten ist jedoch immer eine weitere Schnittbildgebung nötig. Mit einer Computertomographie (CT) kann präoperativ mit einer Sicherheit von etwa 90% die lokale Tumorausbreitung entsprechend der TNM-Klassifikation festgesetzt werden (Sheth et al., 2001). Als nicht invasive Untersuchungsmethode ohne zusätzliche Kontrastmittelbelastung ist die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) eine Untersuchungstechnik, die bei fortgeschrittenen Tumoren mit begleitender Niereninsuffizienz eingesetzt werden sollte. Die Skelettszintigraphie dient vor

Allem zum Nachweis von Skelettmetastasen bei weiter fortgeschrittenen Tumoren. Zur Detektion von Lymphknotenmetastasen wird die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit ^{99}Tc angewandt. Unter den Biopsieverfahren hat sich die CT-gesteuerte Stanzbiopsie als optimale Technik zur Diagnostik eines NZK herausgestellt (Maturen et al., 2007). Weitere Untersuchungstechniken wie Angiographie oder Kavographie spielen aufgrund der Weiterentwicklung von CT und MRT mittlerweile eine untergeordnete Rolle bei der Diagnose des Nierenzellkarzinoms (Heidenreich et al., 2014).

1.3 Therapieansätze beim Nierenzellkarzinom

Durch diverse neue Möglichkeiten in der Therapie des Nierenzellkarzinoms wurde diese in den letzten Jahren deutlich komplexer und individuell differenziert planbar.

1.3.1 Chirurgische Ansätze

1.3.1.1 Die radikale Nephrektomie

Lange Zeit galt die radikale Nephrektomie (radNx), wie von Robson et al. im Jahre 1969 beschrieben, als Therapie der Wahl beim unilateralen NZK bei gleichzeitiger gesunder Gegenniere (Robson et al. 1969).

Die radNx ist gekennzeichnet durch das Entfernen der tumortragenden Niere mitsamt der Nebenniere und beim offen peritonealen Zugang auch dem anhaftenden Peritoneum. Durch neue therapeutische Möglichkeiten sowie differenziertere und genauere Methoden in der Diagnostik (speziell die bildgebenden Verfahren) muss diese Form der Therapie mit anderen, schonenderen Therapieansätzen verglichen und eine Entscheidung stets abgewägt werden. Bei Tumoren über 7 cm Größe, Tumoren mit anatomisch komplizierter intrarenaler Lokalisation und Tumoren mit gleichzeitigem Befall von Nebenniere, Lymphknoten oder bei einem *Thrombus* der *Vena (V.) cava* wird weiterhin zur radNx geraten. Jedoch sollte selbst unter diesen Voraussetzungen eine organerhaltende Therapie zunächst diskutiert werden (Butler et al., 1995; Heidenreich et al., 2014).

Allgemein wird zwischen offen chirurgischer und laparoskopischer Nephrektomie unterschieden.

1.3.1.1.1 Offen chirurgische Nephrektomie

Es wird ein transperitonealer, lumbaler oder thorakoabdominaler Zugangsweg gewählt. Die Wahl des Zuganges sollte dem Tumor (in Bezug auf Größe, Lokalisation etc.), dem Patienten (*Adipositas*, allgemeiner Gesundheitszustand, Lungenfunktion etc.) und der individuellen Expertise des Operateurs angepasst sein. Ziel ist es, möglichst früh Zugang zu den Gefäßen zu erhalten, um diese zu legieren. In Bezug auf die postoperativen Schmerzen, den Analgetikabedarf, Komplikationen oder die Liegedauer im Krankenhaus sind die unterschiedlichen Zugangstechniken vergleichbar. (Kumar et al., 1999; Repassy et al., 1999, Imamoglu et al., 2002).

1.3.1.1.2 Laparoskopische Nephrektomie

Der Zugang erfolgt transperitoneal oder retroperitoneoskopisch und die Bergung der Niere über kleine, den Ausmaßen des Präparates angepasste Schnitte am Mittelbauch (Pfannenstiel- oder transvaginaler Schnitt). Ein Bergesack ist obligat. Der transperitoneale Zugangsweg hat gegenüber dem retroperitoneoskopischen leichte Vorteile was die Rekonvaleszenzzeit betrifft. Insgesamt ist die laparoskopische Nephrektomie dem offen chirurgischen Eingriff die Rekonvaleszenzzeit betrachtend überlegen (Desai et al., 2005).

1.3.1.2 Die Nierenteilresektion

Bei der organerhaltenden Therapie werden grundsätzlich drei verschiedene Indikationsstellungen gesehen, welche es getrennt zu betrachten gilt. Die einzelnen Indikationen sind hierzu in Tabelle 2 dargestellt.

Indikationen zur Nierentumorresektion
<i>- Absolut</i>
- Einzelniere
- Bilateraler Tumor
- Niereninsuffizienz
- Hereditärer Nierentumor mit bekannter Multifokalität und Rezidivrisiko
<i>- Relativ</i>
- Bekannte Erkrankung der Gegenniere, z.B. Urolithiasis
- Erkrankungen mit zu erwartender Niereninsuffizienz (Diabetes mellitus, Hypertonie)
<i>- Elektiv</i>
- Nierentumor > 7 cm bei normaler Gegenniere

Tabelle 2: Darstellung der Indikationen zur organerhaltenden Nierentumorresektion (aus Heidenreich et al., 2014).

Die organerhaltende Tumorresektion (allgemein als Nierenteilresektion (NTx) bezeichnet) hat in den vergangenen 20 Jahren rapide an Bedeutung gewonnen. Zunächst vorwiegend bei imperativer Indikationsstellung Mittel der Wahl, konnte sich die NTx selbst bei gesunder Gegenniere (elektive Indikationsstellung) aufgrund der guten onkologischen Ergebnisse durchsetzen und daher wurde die offene NTx als Standardverfahren bei Tumoren der Kategorie pT1a in die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) aufgenommen. Je nach individueller Erfahrung des Chirurgen bzw. der Ausstattung der Klinik kann diese Empfehlung wann immer möglich auch auf Tumoren der Kategorie pT1b erweitert werden (Becker et al., 2008; Ljungberg et al., 2014).

1.3.1.2.1 Offen chirurgische Nierenteilresektion

Die offen chirurgische Nierenteilresektion gilt laut Leitlinienprogramm der EAU von 2014 als Standardtherapie bei Tumoren der Größe T1a. Hierbei sind, je nach Lage des Tumors, zwei Zugangswege möglich: der transperitoneale Zugang (mittels eines Rippenbogenrandschnittes) oder ein lumbaler Zugang.

Nach Eröffnen des Nierenbetts wird zunächst der Harnleiter aufgesucht und angezügelt, von dort sucht man den Nierenhilus entlang der *V. cava* bzw. der *Aorta* auf. Die *Vena* und *Arteria (A.) renalis* werden freipräpariert und ebenfalls angezügelt.

Je nach Größe des Tumors, Erfahrung und Vorlieben des Operateurs und auch unter Beachtung von patientenbezogenen Daten kann der tumoröse Nierenanteil unter warmer oder kalter Ischämie reseziert werden. Lange Zeit galt die von Novick angegebene warme Ischämiedauer von maximal 30 Minuten als anerkannt und wurde weitestgehend angewandt (Novick, 1983). Die empfohlene Dauer der warmen Ischämie wird noch sehr kontrovers diskutiert. Da die aktuellen Studien noch kein ausreichendes Signifikanzniveau vorweisen, kann sie zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht einheitlich festgelegt werden. In den Leitlinien wird lediglich empfohlen, die renale Ischämiedauer möglichst kurz zu halten (Ljungberg et al., 2014). Die kalte Ischämie, bei der die Niere nach Präparation entweder oberflächlich durch Zuhilfenahme von Eis oder mittels Spülung mit gekühlter Ringer-Lösung auf eine Kerntemperatur von etwa 20 Grad Celsius (°C) abgekühlt wird, soll die tolerable Dauer der Ischämie deutlich verlängern und wird daher von Kim und Thompson bei größeren Tumoren empfohlen (Kim und Thompson, 2013). Kleinere, oberflächlich gelegene Tumoren können bei entsprechender Erfahrung des Chirurgen auch ohne Ischämie entfernt werden, bzw. bei genauer präoperativer Bildgebung und dem Einsatz von intraoperativer Sonografie können die den Tumor versorgenden Gefäße identifiziert werden und vor der Tumorresektion selektiv abgeklemmt werden (Gill et al., 2011).

Als unterstützende, renoprotektive Substanzen werden unter anderen (u.a.) Mannit, Furosemid, Heparin oder Enalaprilat diskutiert. Diese Erkenntnisse

basieren jedoch vor allem auf experimentellen Untersuchungen und retrospektiven Datenerhebungen. Hierzu liegen keine randomisierten klinischen Studien vor (Ljungberg et al., 2014).

Zur Entfernung des Tumors selbst stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Als minimalinvasivste dieser Techniken wird die einfache „Enukleation“ des Tumors entlang seiner Pseudokapsel angegeben. Diese Technik deckt sich am ehesten mit dem Prinzip der maximalen Substanzschonung bei der Nierenteilresektion. Es wird bei der Enukleation stumpf entlang der Pseudokapsel präpariert und so die tumoröse Masse entfernt. Vorteile sind der geringe Blutverlust und der maximale Erhalt intaktem Nierenparenchyms. Da eine makroskopische R0-Situation als ausreichend zur Rezidivprophylaxe angesehen wird, und die Enukleation die geringsten Einbußen in der Nierenfunktion bedeutet, ist dieses Vorgehen bei Tumoren unter 7 cm Größe bei vielen Autoren Mittel der Wahl (Ljungberg et al., 2014; Minervini et al., 2012).

Die klassische NTx charakterisiert sich im Vergleich zur Enukleation durch das Mitresezieren eines wahl definierten Saums gesunden Nierenparenchyms. Die Entscheidung zur NTx hat auch häufig seinen Grund in der Größe, Lage oder Entität des Tumors. Bei großen, multifokalen Tumoren ohne deutlich erkennbare Pseudokapsel ist eine Enucleation teils schwer bis unmöglich durchzuführen und somit muss der Operateur auf alternative Techniken wie Keilexzision, Polamputation, Segmentresektion oder gar eine *ex-vivo*-Präparation ausweichen (Olumi et al., 2016).

Nach Entfernung des Tumors unter makroskopischer R0-Situation stellt die Blutstillung und das suffiziente Verschließen des urinführenden Hohlsystems die größte Herausforderung für den Chirurgen dar. Hierzu kann ein Tumor bei der Entfernung ohne Ischämie mit einem mono- bzw. bipolaren Instrument oder einem Ultraschallmesser präpariert werden. Bei der Entfernung unter Ischämie (warm oder kalt) bietet die scharfe oder stumpfe Präparation bessere Sichtverhältnisse auf den Tumor und die Parenchymschichten. Nach Umstechung, Versorgung mit Clips oder Koagulation der eröffneten Gefäße gilt

es, einen eventuell (evtl.) entstandenen Defekt des Hohlsystems zu versorgen. Nach Freigabe der etwaigen Ischämie werden weitere Blutungsquellen gestillt. Daraufhin wird der entstandene Parenchymdefekt geschlossen. Hierzu werden tief durchgreifende Parenchymnähte zirkulär entlang des Defektes gelegt und anschließend über Kreuz verknötet. Neben der Verwendung von Fett der Gerota-Loge zur Deckung des Parenchymdefektes kann der Einsatz von Hämostyptika die Hämostase unterstützen und so die Operation (OP) vereinfachen und damit die Operationsdauer verkürzen (Becker et al., 2008; Siemer et al. 2007; Olumi et al., 2016).

Bei Tumoren mit T1–2 cN0 sollte keine Lymphadenektomie durchgeführt werden, da kein Überlebensvorteil demonstriert werden konnte (Blom et al., 2009). Vergrößerte Lymphknoten sollten mit einer limitierten regionalen Lymphadenektomie behandelt werden (Ljungberg et al., 2014).

1.3.1.2.2 Laparoskopische Nierenteilresektion

Alternativ zum offen chirurgischen Verfahren steht der laparoskopische Zugangsweg zur Verfügung. Aufgrund der komplexen technischen Durchführung, der daher schwierigeren Einhaltung der maximalen Ischämiedauer und der diffizileren Blutstillung ist diese Technik Zentren mit ausreichend Erfahrung vorbehalten. Insbesondere gilt dies für die roboterassistierte Operationstechnik. Der Zugang erfolgt analog zur laparoskopischen Nephrektomie, ebenso die Bergung des Resektats mittels Bergebeutel. Im Vergleich zur offen chirurgischen Nierenteilresektion liegt bei der laparoskopischen Variante eine höhere Komplikationsrate vor, was vor allem auf die längere Ischämiezeit zurückzuführen ist (Gill et al., 1994, 2003, 2005, 2007). Demgegenüber stehen bei der laparoskopischen Operationstechnik ein geringerer Schmerzmittelbedarf, ein kürzerer Krankenhausaufenthalt und eine schnellere Rekonvaleszenzzeit. Trotzdem bleibt die offen chirurgische Nierenteilresektion das bevorzugte Verfahren (Heidenreich et al., 2014).

1.3.1.3 Alternative Verfahren

Neben der klassischen chirurgischen Kuration eines Nierenzellkarzinoms kommen als alternative ablativ Verfahren vorwiegend die Kryotherapie und die Radiofrequenzablation zum Einsatz. Diese Verfahren werden bei Tumoren < 3 cm und komorbiden Patienten höheren Alters mit begrenzter Lebenserwartung eingesetzt (El Dib et al., 2012). Weitere ablativ Verfahren befinden sich momentan noch im experimentellen Stadium und können noch nicht als Standard gesehen werden. Bei allen o.g. Verfahren wird eine vorausgegangene perkutane Biopsie als obligat erachtet (Ljungberg et al., 2014).

1.3.2 Therapie fortgeschrittener Nierenzellkarzinome

Während beim lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NZK eine palliative Chemotherapie bzw. eine Immun- oder Chemoimmuntherapie keinen Stellenwert mehr besitzt und nicht empfohlen wird, hat sich hier die sogenannte (sog.) ‚targeted therapy‘ mit molekularen, zielgerichteten Substanzen als Mittel der Wahl durchgesetzt. Diese hat das Ziel, die auf der Zelloberfläche lokalisierten Wachstumsfaktoren des Tumors zu blockieren und so seine Proliferation zu inhibieren. Es kommen hier monoklonale Antikörper oder sog. ‚small molecules‘ zum Einsatz. Die Wahl des Therapeutikums und die Dauer der Behandlung bzw. die Kombination der einzelnen Wirkstoffe hängt hier stark von der Ausdehnung und der Risikoklasse des Tumors und dem individuellen Risikoprofil des Patienten ab (Ljungberg et al., 2014; George et al., 2011).

Die Therapie fortgeschrittener Nierenzellkarzinome erfährt momentan eine umfassende Neuorientierung, stetig werden neue Substanzen in die klinische Prüfung eingeführt (Geynisman und Wickersham, 2013). Der Stellenwert der chirurgischen Therapie als zytoreduktives Verfahren ist aber auch bei fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen unumstritten (Flanigan et al., 2004; Spiess und Fishman, 2010).

1.4 Prognostische Faktoren

Die Prognose beeinflussende Faktoren lassen sich allgemein nach folgenden Gesichtspunkten einteilen: Anatomisch, histologisch, klinisch und molekular.

1.4.1 Anatomische Faktoren

Die anatomischen Faktoren (Tumorgröße, Lymphknotenbeteiligung, Fernmetastasen, venöse Invasion oder Nebennierenbeteiligung) werden mit dem TNM-System zusammengefasst und dargestellt (Wittekind und Meyer, 2010).

1.4.1.2 Die TNM-Klassifikation

Die anatomische Klassifikation der Tumorstadien erfolgt nach der international anerkannten TNM-Klassifikation der UICC und beschreibt die Größe des Primärtumors (zunehmend von T1 bis T4), das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung (zunehmend von N0 bis N3) und das Auftreten von Fernmetastasen (M0 oder M1).

Derzeit findet die 7. TNM-Klassifikation von 2009 Anwendung. Sie unterscheidet sich von der 6. Auflage aus dem Jahr 2002 durch die Einführung der Substadien T2a (Tumor mehr als 7 cm, aber nicht mehr als 10 cm in größter Ausdehnung) und T2b (Tumor mehr als 10 cm in größter Ausdehnung) (Wittekind und Meyer, 2010).

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T1a	Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1b	Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T2a	Tumor mehr als 7 cm, aber nicht mehr als 10 cm in größter

	Ausdehnung
T2b	Tumor mehr als 10 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus
T3a	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenal und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem Lymphknoten
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: TNM 7, 2009 – deutsche Auflage 2010 (für Nierenzellkarzinome) (aus: Wittekind und Meyer, 2010).

1.4.2 Histologische Faktoren

Histologische Faktoren sind mikroskopisch am Gewebeschnittpräparat zu erfassen.

1.4.2.1 Graduierung (= Histopathologisches Grading / Fuhrmann-Grad)

Die Bestimmung des Malignitätsgrades beruht im Wesentlichen auf der von Thoenes et al. bereits 1986 vorgeschlagenen 3-skaligen Klassifikation welche Zelltyp und Anaplasie sowie zytologische Parameter berücksichtigt. Er beschreibt, wie sich das Tumorgewebe im Vergleich zum normalen Gewebe verändert hat. So erhält man Hinweise auf die biologischen Eigenschaften und die Aggressivität des Tumors (Thoenes et al. 1986).

Gx = Differenzierungsgrad nicht bestimmbar

G1 = gut differenziert (Runde Zellkerne normaler Größe (wie beim Tubulusepithel) mit zartem oder kondensiertem Chromatin. Wenige kleine Nukleolen. Keine Mitosen.)

G2 = mäßig differenziert (Vergrößerte, hyperchromatische Zellkerne mit deutlichen 1 bis 2 Nukleolen, die zentral oder leicht exzentrisch liegen. Deutliche Anisonukleose. Wenige Mitosen.)

G3-4 = schlecht differenziert / undifferenziert (Starke Anisonukleose, vergrößerte Kerne mit verklumptem, grobem Chromatin. Tumor-Riesenzellen. Einzelne oder multiple große Nukleolen. Vermehrt Mitosen.)

Zusätzlich kann die Beschaffenheit der Zellkerne mikroskopisch nach der von Fuhrmann benannten Gradeinteilung stattfinden (Fuhrmann et al. 1982). Sie reicht von 1 (geringfügige Unterschiede) bis 4 (auffällige Unterschiede):

Grad 1: kleine Kerne (~10µm), keine oder unscheinbare Nucleoli

Grad 2: größere Kerne (~15µm), leicht unregelmäßig, kleine Nucleoli

Grad 3: noch größere Kerne (~20µm), deutlich irregulär, große Nucleoli

Grad 4: pleomorphe, bizarre Kerne, polylobuliert oder spindelig

Von verschiedenen Autoren wurden vereinfachte, auf zwei oder drei Graden beruhende Varianten des Fuhrmann-Grad-Systems vorgestellt und zur Verwendung vorgeschlagen. Diese zeigten ähnliche bis gleiche Verlässlichkeit die Prognosebeurteilung des NZK betreffend (Rioux-Leclercq et al., 2007; Sun et al., 2009). Chromophobe Nierenzellkarzinome sollen dabei nicht graduiert werden. Das papNZK solle in zwei Untergruppen (Typ 1 und Typ 2) eingeteilt werden (Ljungberg et al., 2014).

1.4.2.2 R-Klassifikation

Die R-Klassifikation berücksichtigt sowohl die lokoregionäre Situation als auch das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen. Sie basiert daher sowohl auf klinischen Befunden als auch auf den Ergebnissen der histopathologischen

Untersuchung des entfernten Primärtumors (mit oder ohne regionären Lymphabflussgebietes), insbesondere der Resektionsränder (Hermanek und Wittekind 1994; Wittekind et al., 2002).

Definitionen der R-Klassifikation

R0 - Kein Residualtumor

R1 - Nur histologisch nachweisbarer invasiver Residualtumor

R1(is) - Nur histologisch nachweisbarer nicht-invasiver Residualtumor

R2 - Makroskopisch nachweisbarer Residualtumor

Ramifikation von **R2** nach Tumorbasisdokumentation (Dudeck et al. 1999):

R2a - Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt

R2b - Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt

Jede pathologische Untersuchung exzidiierter Tumoren hat dabei Aussagen zur Beschaffenheit der Resektionsränder zu liefern. Zur Identifikation der tatsächlichen Resektionsränder in den histologischen Schnitten empfiehlt sich die Markierung der Resektionsränder durch Tusche, Silbernitratlösung oder Latex (Tipp-Ex®) (Hermanek und Wittekind 1994, Wittekind et al. 2002).

1.4.3 Klinische Faktoren

Etliche individuelle Eigenschaften des Patienten gelten als potenziell prognostisch signifikant: Performance Status, lokale Symptome, Kachexie, das Auftreten von Metastasen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt und vom Ort, hämatologische Parameter (Hämoglobin(Hb)-Wert, Anzahl der Thrombozyten oder Neutrophilen) oder die Laktat-Dehydrogenase (LDH) werden als klinisch prognostische Faktoren beschrieben (Ljungberg et al., 2014).

1.4.4 Molekulare Faktoren

Bei der Prognosestellung des Nierenzellkarzinoms stehen diverse molekulare Tumormarker (z.B.: CaIX, VEGF, HIF, Ki67, P53, PTEN, e-Cadherin, CRP,

Osteopontin und CD44) zur Verfügung. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann jedoch keiner der o.g. Marker als zuverlässiger prognostischer Marker des NZK herangezogen werden und daher wird deren Nutzung nicht uneingeschränkt empfohlen. Auch wenn das Aufdecken von veränderten Genexpressionsmustern bei der genaueren Prognostik des NZK als vielversprechend erachtet wird, konnte eine eindeutige Korrelation bisher nicht bestätigt werden (Ljungberg et al., 2014; Sim et al., 2012; Sabatino et al., 2009; Lam et al., 2008; Li et al., 2008; Zhao et al., 2006). Allerdings stehen mit der Etablierung von genetischen Hochdurchfluss-Systemen effektivere und schnellere Möglichkeiten der Identifikation solcher Marker zur Verfügung (Eikrem et al., 2016).

1.4.5 Prognosesysteme

Zur postoperativen Prognosebewertung stehen verschiedene Systeme zur Verfügung, welche sich aus den hier beschriebenen Einzelfaktoren zusammensetzen. Diese eignen sich zur Prognosestellung vor allem bei metastasierten Stadien des NZK. Bei der präoperativen Bewertung wird die Verwendung eines solchen Prognosesystems routinemäßig nur eingeschränkt empfohlen (Ljungberg et al., 2014).

1.5 Kontroverse des Parenchymsaums bei der Nierenteilresektion

In den aktuellen Leitlinien der Nierentumoren wird im Zusammenhang mit der operativen Kuration des Nierenzellkarzinomes ein minimaler Sicherheitsabstand zur Tumormasse von bis zu < 1 mm diskutiert (Ljungberg et al., 2014). Demgegenüber stehen die Meinungen anderer Autoren die eine simple Enucleation des Tumors entlang der Pseudokapsel, ohne einen Sicherheitsabstand zu erzeugen, als ausreichend ansehen (Minervini et al., 2017).

Molekulare Studien aus der Uroonkologie konnten zeigen, dass Veränderungen des makroskopisch und mikroskopisch als benigne erscheinenden Gewebes in unmittelbarer Nähe zum Tumorareal auf molekularer Ebene bereits Alterationen

aufwiesen, die mit einem erhöhten Vorkommen von Rezidiven in Verbindung gebracht werden konnten (Merseburger et al., 2006; Atschekzei et al., 2012, Heni et al., 2012).

Damit entwickelt sich eine Kontroverse was den hier ‚Sicherheitsabstand‘ genannten Aspekt betrifft. Die speziell beim Nierenzellkarzinom noch sehr vage Empfehlungen zum Thema Sicherheitsabstände bei der Tumorentfernung war Anlass zum Erstellen der vorliegenden Arbeit.

1.6 Molekulare Ereignisse um Tumorinvasionsfronten

1.6.1 Histologischer und molekularer Tumor

Dass die Entfernung eines Tumors „im Gesunden“ (*in sano*) onkologisch unmittelbar mit dem Vorhandensein einer histopathologisch gesicherten R0-Situation und ein positiver Schnittrand mit einer erhöhten Inzidenz von Rezidiven in Verbindung steht, gilt als gesichert. Daher muss diese histologische Grenze als wichtiger Marker bestätigt werden (Kwon et al., 2007; Bernhard et al., 2010). Allerdings bedeutet die Hypothese, dass molekulare Faktoren den histologischen Tumor überragen im klinischen Kontext, dass nicht mit entnommenes, histologisch normal erscheinendes, dem Tumor angrenzendes Gewebe die Prognose beim NZK potenziell beeinflussen kann. Die meisten Arbeiten zu diesem erst seit neuerem diskutierten Thema der Uroonkologie beschäftigen sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt mit Beobachtungen am Prostatakarzinom (Merseburger et al., 2006; Atschekzei et al., 2012; Heni et al., 2012). Es ist jedoch anzunehmen, dass diese Erkenntnisse auch auf die Onkologie der Niere, hier im Speziellen auf das NZK, angewandt werden können (Aufderklamm et al., 2016).

1.7 Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu evaluieren, inwieweit die morphologische Breite des mitresezierten, gesunden Nierenparenchymsaumes bei der NTx einen Einfluss auf die onkologische Prognose hat. Diese Studie

befasste sich somit auch unmittelbar mit dem Thema Tumorgrenzen und deren allgemeiner Definition.

Die Fragestellung entstand bei der Betrachtung aufkommender Hinweise auf eine molekulare Veränderung des dem Tumor unmittelbar angrenzenden Gewebes, welche als mögliche Folge das erhöhte Risiko eines Rezidivs der Erkrankung mit sich bringt.

Damit könnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Standards der operativen Vorgehensweisen bei der organerhaltenden, chirurgischen Kuration des NZK beeinflussen, bzw. maßgeblich verändern. Um auch erste Erkenntnisse zur Dimension dieser chirurgischen Sicherheitsabstände bzw. der Dimension des in Verdacht stehenden Gewebesäumens zu erlangen, wurden im Zuge der Studie die Daten morphometrischer Messungen den klinischen Verlaufsdaten gegenübergestellt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Grundlage der vorliegenden Arbeit bildete ein Kollektiv von Patienten, welches im Zeitraum vom 07.03.2002 bis 17.12.2009 an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) aufgrund eines Nierentumors einer Nierenteilresektion (NTx) unterzogen wurde.

Zur Erstellung dieses Kollektivs wurden für den Zeitraum 03/2002 bis 12/2003 die archivierten Operationsbücher der Klinik bezüglich der oben genannten Eingriffe gesichtet und die entsprechenden Patienten erfasst. Weiterhin wurden ab 1/2004 die Daten des damals neu eingeführten klinikinternen elektronischen Patientenverwaltungssystems (IS-H-MED, SAP, Walldorf, Deutschland) abgefragt und all diejenigen Patienten identifiziert, bei denen bis zum oben genannten Zeitraum an der Klinik für Urologie des UKT eine NTx wegen der genannten Diagnosen („unklare Raumforderung der Niere“, „bösartige Raumforderung der Niere“) durchgeführt wurde. Das so erstellte Rohkollektiv beinhaltete 385 Patienten.

Nach erster Überprüfung der später im Punkt 2.1.1. gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien mussten insgesamt 153 Patienten ausgeschlossen werden und es verblieben 221 Patienten in der Studienliste.

Bei der anschließenden Sichtung der jeweils zur Operation (OP) gehörenden pathologischen Befundberichte mussten weitere 59 Patienten aus dem Kollektiv entfernt werden. Diese begründeten sich einerseits mit teils fehlenden oder ungenauen Angaben bezüglich der Schichtbreite des mitresezierten Nierenparenchymsaums oder mit einer vom NZK abweichenden histopathologischen Beurteilung (andere Entität oder keine vorliegende maligne Dignität). So ergab sich ein Kollektiv von 162 Patienten.

In einer Datenbank wurden für jeden für die Studie qualifizierten Patienten folgende Parameter aufgenommen: Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse des Patienten, Adresse des Hausarztes bzw. des behandelnden Urologen, Diagnose (ICD-Code), Operationsdatum,

Operationstechnik, Lokalisation des Tumors (linke oder rechte Niere), Histologischer Subtyp und Grading des Tumors, TNM-Klassifikation, Durchmesser des Tumors, Information zur Breite des Absetzungsrandes.

Dieses Kollektiv stand für das spätere Erheben des postoperativen onkologischen Verlaufes zur Verfügung. Während dieser Erhebung mussten weitere 36 Patienten ausgeschlossen werden (Fehlendes Einverständnis, lost of follow-up, etc.). Es verblieben 126 für die Studie auswertbare Patienten.

Nach Sammeln aller relevanten Daten zur statistischen Auswertung wurden die einzelnen Patientenfälle anonymisiert. Ein späteres Zuordnen des Falles auf den zugehörigen Patienten und dessen Kontaktdaten war von diesem Zeitpunkt an nicht mehr möglich.

2.1.1 Definition der Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die endgültige Studienliste einbezogen wurden all diejenigen Patienten, bei denen folgende Kriterien erfüllt wurden:

- Nierenteilresektion im untersuchten Zeitraum
- Histologisch bestätigtes Nierenzellkarzinom
- geringste Ausdehnung des mitresezierten tumorfreien Nierenparenchymsaums eindeutig erfassbar
- kein positiver Schnittrand in der finalen histopathologischen Beurteilung (R0-Status)

Ausschlusskriterien waren hingegen:

- Tumordurchmesser über 10 cm (unabhängig des T-Stadiums)
- Vorangegangene chirurgische Therapie eines Nierenzellkarzinoms
- Keine Einwilligung des Patienten zur Studienteilnahme
- Follow-up nicht möglich

2.2 Erfassung der studienbedingten histologischen Daten

2.2.1 Erfassung der Schichtstärke des mitresezierten Parenchymsaums

Durch Sichtung der histopathologischen Befundberichte der jeweiligen Nierenteilresektionen wurde die den Tumor umgebende minimale Breite des Saumes von unverändertem Nierenparenchym dokumentiert. Durch mikroskopische Kontrolle der histologischen Schnittpräparate wurden diese Angaben kritisch reevaluiert und gegebenenfalls (ggf.) angepasst. Bei unvollständigen Angaben wurden selbige anhand der Schnittpräparate ergänzt.

Alle konsekutiven Patienten, bei denen dies möglich war, verblieben in der Datenbank. Nach Selektion verblieben insgesamt 162 Patienten zur weiteren Auswertung.

Im Einzelnen wurde nach dem folgenden Vorgehen verfahren:

Am Punkt der schmalsten gesunden Nierenparenchymbreite im histologischen Präparat wurde eine Tangente entlang des Tumorareals gelegt. Die Orthogonale ergab die Breite des gesunden Parenchymsaums. Diese gemessene Strecke wurde im pathologischen Befundbericht als geringster Absetzungsrand dokumentiert (siehe Abbildung 7A-B).

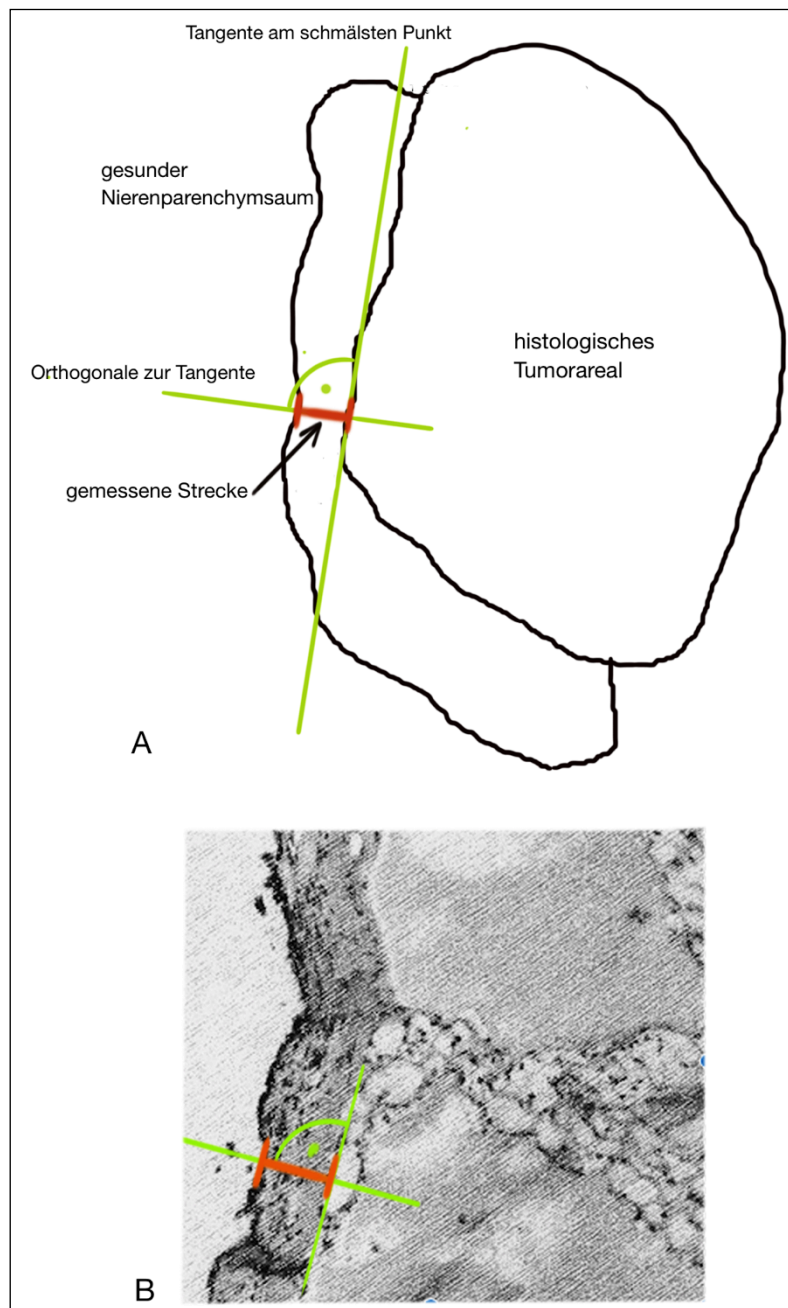


Abbildung 7A-B: Vorgehens beim Messen des minimalen Resektionsrandes im histologischen Präparat. **A** Schematische Darstellung. **B** Übertragung des Schemas auf einen Ausschnitt eines beispielhaften histologischen Präparats bei 50-facher Vergrößerung.

Dabei wurden die histologischen Grenzen und die meist vorliegenden Tuschemarkierungen des jeweiligen Resektionsrandes in die Evaluation mit einbezogen (siehe Abbildung 8).

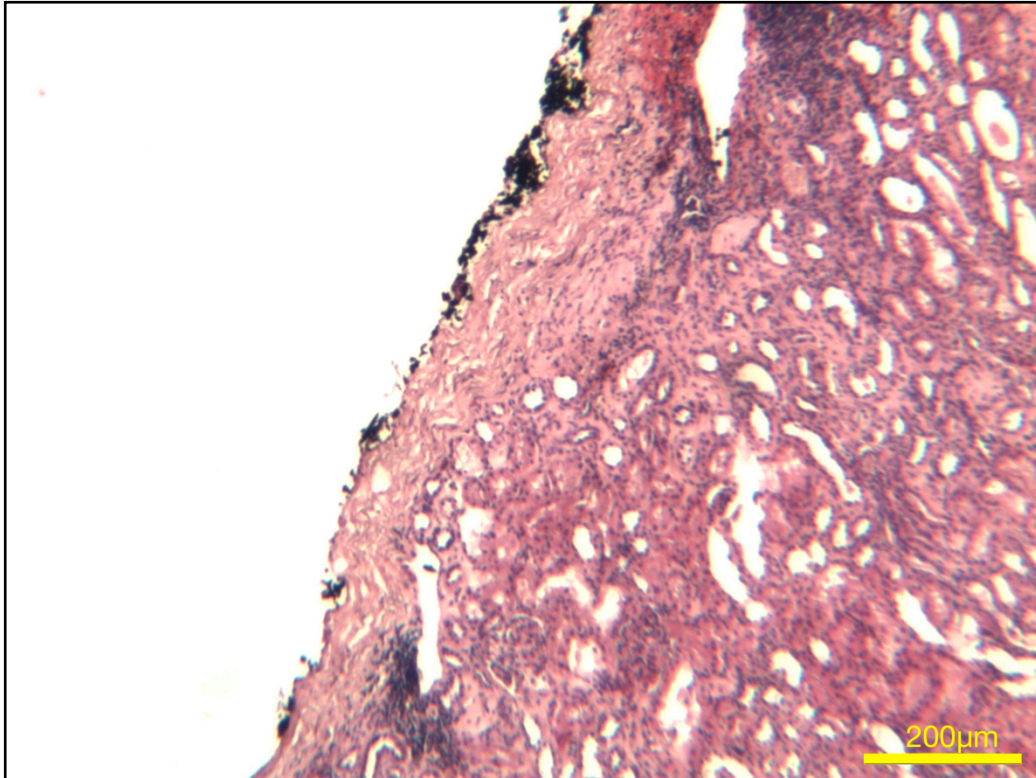


Abbildung 8: Histologische Darstellung der Resektionsgrenze eines Nierenteilresektats mit Bezug zum Nierenzellkarzinom. Hämatoxylin-Eosin Färbung, 50-fache Vergrößerung.

Dieser sich ergebende Rand bestand entweder aus der Pseudokapsel und wenigen Zelllagen aufliegenden Nierenparenchyms oder aus zusätzlich darauf aufbauendem Nierenparenchym individueller Breite (siehe Abbildung 7).

2.2.1.1 Objektmikrometer

Verwendung fand ein Objektmikrometer (Leica Microsystems AG, Heerbrugg, Schweiz) und ein Messokular mittels dessen bei den Vergrößerungen 25-fach, 50-fach, 160-fach, 200-fach und 400-fach mit einem Mikroskop, Typ Zeiss Axio Imager.A1 (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland) die jeweiligen numerischen Erfassungen durchgeführt werden konnten.

Die mikroskopische Vermessung der Parenchymdicke erfolgt durch spezielle Messokulare. Bei solchen Okularen ist im Bereich der Zwischenbildebene ein Okularmikrometer auf einer transparenten Glasscheibe aufgebracht. Dadurch erscheinen Mikrometer und Präparat gleichzeitig scharf im virtuellen mikroskopischen Bild. Bevor mittels des Messokulars exakte Messungen ausgeführt werden können, musste zunächst die Eichung mit dem Objektmikrometer erfolgen. Ein Objektmikrometer besteht aus einem herkömmlichen Objektträger, auf dem eine Mess-Skala aufgebracht ist. Der Abstand zwischen dessen kleinsten Teilstrichen des verwendeten Mikrometers betrug $10\mu\text{m}$ (Abbildung 9A-C). Die Eichung erfolgt nach Fokussierung des Objektmikrometers durch das Okular.

Die erfassten Werte wurden katalogisiert und mittels einer im Mikroskop integrierten Kamera, Typ Jenoptiks ProgRes C10 plus (Jenoptik AG, Jena, Deutschland) und dem Bildarchivierungsprogramm Imagic Image Access Enterprise 6 (Imagic Bildverarbeitung Ag, Glattbrugg, Schweiz) konnten Bilder der histologischen Präparate gesichert werden.

Die Angaben erfolgten in numerischen Zahlen mit der Einheit Millimeter (mm).

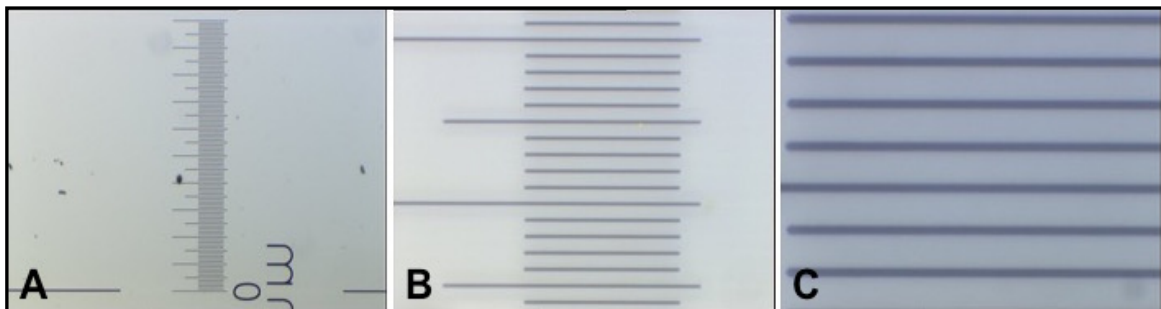


Abbildung 9A-C: Mikroskopisches Bild des Objektmikrometers, **A:** 25-fache, **B** 160-fache und **C** 400-fache Vergrößerung.

2.2.2 Stratifizierung der Schichtstärke in Klassen

Diese stetig erfassten Werte wurden zur weiteren Berechnung und zur Darstellung ihrer Verteilungen in die nachfolgend aufgeführten Klassen unterteilt.

- I. Randbreite ≤ 1 mm
- II. Randbreite > 1 mm bis Randbreite ≤ 2 mm
- III. Randbreite > 2 mm bis Randbreite ≤ 3 mm
- IV. Randbreite > 3 mm bis Randbreite ≤ 4 mm
- V. Randbreite > 4 mm bis Randbreite ≤ 5 mm
- VI. Randbreite > 5 mm

In Abbildung 10 a-f werden das Prinzip und beispielhafte Ergebnisse dargestellt. Die erhobenen Befunde inklusive der Stratifizierung in Klassen wurden von Dr. med. Marcus Scharpf, Institut für Pathologie am UKT, selbst erfasst oder deren Erhebung von ihm begleitet und kontrolliert. Die Ausstattung zur mikroskopischen Erfassung von Schnittrandbreiten wurde vom Institut für Pathologie des UKT zur Verfügung gestellt.

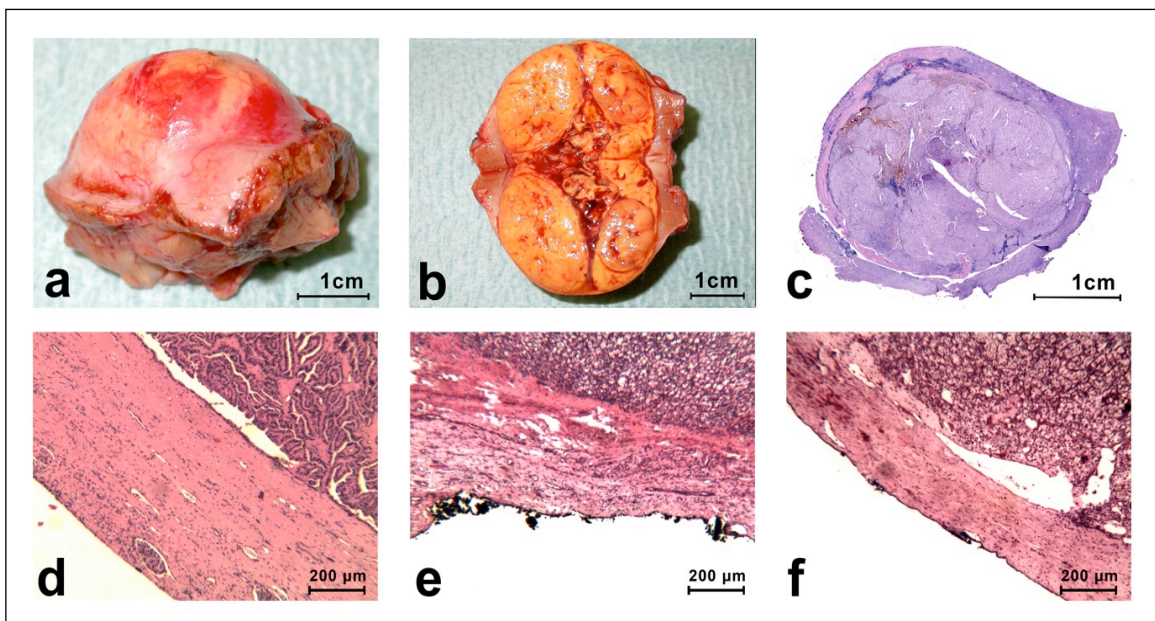


Abbildung 10a-f: Darstellung des apparativen Ablaufs. **a** Nierenteilresektat als Operationspräparat **b** Nierenteilresektat zur Resektionsfläche hin eingeschnitten, Aufsicht auf die Schnittfläche des Nierentumors **c** Gefärbtes (HE Färbung) und fixiertes Schnittpräparat in der Totalansicht (makroskopisch) **d-f** Mikroskopische Bilder (50-fache Vergrößerung) der Resektionsfläche zur Niere hin mit Darstellung der tumorfreien Parenchyembreite (aus Aufderklamm et al., 2016).

2.3 Erfassung der postoperativen onkologischen Verlaufsdaten (follow-up)

2.3.1 Klinikinterne Verlaufsbeobachtung (in-house follow-up)

Bei der Erhebung des postoperativen Krankheitsverlaufs wurde in kaskadenartigen Schritten vorgegangen. Dabei wurden zunächst alle aus dem IS-H-MED-System bzw. den dokumentierten Visiteneinträgen erhebbaren Daten den postoperativen Verlauf betreffend den jeweiligen Patienten zugeordnet. Dies war bei all denjenigen Patienten möglich, welche sich am UKT zum onkologischen Recall meldeten. Jedoch traf das auf einen sehr geringen Anteil aller Patienten zu, da der Großteil vornehmlich das postoperative Recall bei ihren Hausärzten respektive ihren Urologen besuchte/besucht und somit der postoperative Verlauf nicht am UKT aktenkundig ist. Daher mussten zur weiteren Vervollständigung des follow-ups die Patienten entweder selbst kontaktiert werden oder bei Unwissenheit über den Verlauf bzw. Versterben des Patienten die behandelnden niedergelassenen Kollegen kontaktiert werden.

2.3.2 Individuelles Erfassen der weiteren Krankengeschichte durch telefonische Befragung der Patienten

Weiterhin wurden die aus dem in-house follow-up nicht erhebbaren Daten durch telefonische Befragung der Patienten selbst bestimmt. Da sich die Konfrontation mit der individuellen onkologischen Vorgeschichte als sensibles Thema für viele Betroffenen darstellt, wurden nach einem zwei-Schritte-Plan vorgegangen. Dabei wurden die Patienten vor dem Anruf auf dem Postweg, streng den Vorgaben der Ethikkommission folgend (Patientenanschreiben: Anhang 1) auf die telefonische Kontaktaufnahme vorbereitet und hier bereits auf die Freiwilligkeit zur Befragung und zur Teilnahme an der Studie hingewiesen (siehe Punkte 2.5 und 2.6). Aus ethischen Gründen wurden jedoch zunächst alle Patienten erfasst, bei welchen ein tumorabhängiges Versterben laut klinikinterner Patientenakte festgestellt werden konnte. Von allen Patienten, auf die dies nicht zutraf, wurde eine Liste mit Name, Vorname und Geburtsdatum erstellt. Diese wurde im Weiteren mit den Informationen des Deutschen

Krebsregisters (über das Comprehensive Cancer Center - CCC - Tübingen) verglichen und so weitere Patienten von der telefonischen Befragung ausgeschlossen. Aus der im CCC befindlichen Datenbank geht jedoch nicht immer eindeutig die Ursache des Versterbens hervor und daher konnte ‚tumorabhängiges Versterben‘ nicht für alle verstorbenen Patienten definiert werden. Diese wurden trotzdem von der Befragung ausgeschlossen. Alle verbliebenen Patienten wurden per Anschreiben kontaktiert. Nach Verstreichen einer vorher definierten Frist von mindestens einer Woche nach Versenden der Briefe wurden all diejenigen Patienten telefonisch kontaktiert, die sich bis zu diesem Zeitpunkt nicht der Studienteilnahme verweigert hatten. Dies geschah nach einem vorab definierten Telefonprotokoll (siehe Anhang 2). Diese Protokolle wurden ohne Patientennamen mit sinnfreien Nummernfolgen versehen. Patienten die im Gespräch der Teilnahme an der Studie widersprachen, wurden ebenfalls von selbiger ausgeschlossen.

2.3.3 Abfrage bei niedergelassenen urologischen und hausärztlichen Kollegen

Die weder aus den klinikinternen Patientenakten noch aus den telefonischen Kontaktaufnahmen hervorgegangenen Informationen wurden dann mittels Versand von Fragebögen an die niedergelassenen urologischen Kollegen oder Hausärzte ermittelt.

Zum Ermittlungszeitpunkt verstorbene Patienten, bei denen die Abhängigkeit des Versterbens vom Tumorgeschehen nicht klar festgelegt werden konnte, wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.3.4 Ermittelte Verlaufsdaten

Die ermittelten Informationen wurden dann in auswertbare Daten umformuliert. Die klassische Darstellung des Verlaufs nach Kaplan und Meier (Kaplan und Meier, 1985) berücksichtigt das Eintreffen eines Sachverhalts (event) beispielweise des Rezidivs oder des tumorabhängigen Versterbens und die entsprechende Zeitspanne bis zum Eintreten dieses events. So ergeben sich

auch für Ereignisse, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht eingetreten sind, die entsprechenden Zeitspannen, in diesem Fall bis zum individuellen letzten Datum der Nachbeobachtung (ohne Eintreten des events).

Für die exakte Dokumentation des Krankheitsverlaufs wurden im Einzelnen erfasst:

- Eintreten des events ‚Rezidiv‘ (ja oder nein) und Dokumentation der Zeit bis zum Eintreten des events ‚Rezidiv‘ oder bis zum Datum der letzten Beobachtung ohne Eintreten des events.
- Eintreten des events ‚Wiederauftreten der Erkrankung‘ (ja oder nein) und Dokumentation der Zeit bis zum Eintreten des events ‚Wiederauftreten der Erkrankung‘ oder bis zum Datum der letzten Beobachtung ohne Eintreten des events.
- Bei ‚Wiederauftreten der Erkrankung‘ Unterscheidung in lokoregionär oder nicht
- Eintreten des events ‚Verstorben‘ (ja oder nein) und Dokumentation der Zeit bis zum Eintreten des events ‚Verstorben‘ oder bis zum Datum der letzten Beobachtung ohne Eintreten des events.
- Eintreten des events ‚tumorabhängig verstorben‘ (ja oder nein) und Dokumentation der Zeit bis zum Eintreten des events ‚tumorabhängig verstorben‘ oder bis zum Datum der letzten Beobachtung ohne Eintreten des events.

2.3.4 Endgültiges Kollektiv

Mit dem vorher definierten Abschluss des Nachbeobachtungszeitraums (data-close-up, 31.05.2013) war für 126 Patienten ein suffizientes Erheben des Krankheitsverlaufs möglich. Die Fehlquote setzte sich zusammen aus Patienten, welche nicht zu erreichen waren oder die eine Auskunft verweigerten und damit nach Vorgaben der Ethikkommission aus der Studie ausgeschlossen wurden. So ergab sich das endgültige Kollektiv von 126 Patienten, dessen Charakteristika in Tabelle 4 dargestellt sind.

Patienten, n (%)	126 (100,0)
Geschlecht, n (%)	
weiblich	34 (27,0)
männlich	92 (73,0)
Alter	
Median (Spanne)	65 (17-82)
Lokalisation	
links, n (%)	63 (50,0)
rechts, n (%)	59 (46,8)
n.a., n (%)	4 (3,2)
operativer Zugangsweg	
laparoskopisch	40 (31,7)
offen	86 (68,3)
Tumordurchmesser in mm	
Median (min-max)	29 (5-95)
Histologie - n (%)	
klar NZK	84 (66,7)
pap NZK	33 (26,2)
chrom NZK	8 (6,3)
nicht klassifiziertes NZK	1 (0,8)
T-Stadium - n (%)	
1a	92 (73,0)
1b	28 (22,2)
2	2 (1,6)
3a	3 (2,4)
3b	1 (0,8)
Grading - n (%)	
1	43 (34,1)
2	77 (61,1)
3	1 (0,8)
4	0
n.a.	5 (4,0)
Rezidive (%)	
Gesamt	9 (7,1)
Lokal	5 (4,0)

Tabelle 4: Patientencharakteristika des Studienkollektivs. n.a. = not available = nicht verfügbar, klarNZK = klarzelliges Nierenzellkarzinom, papNZK = papilläres NZK, chromNZK = chromophobes NZK, (aus Aufderklamm et al., 2016).

2.4 Korrelationen der Parenchymbreite mit dem postoperativen Krankheitsverlauf

Die Parenchymbreite eingeteilt in die unter Punkt 2.2.2 genannten Klassen wurde im Folgenden den entsprechenden Daten aus den Verlaufsbeobachtungen gegenübergestellt.

Dabei wurde das Kollektiv am Median der gemessenen Parenchymbreiten geteilt und so unterschieden, ob die Patienten eine Parenchymbreite von unter bzw. gleich einem Millimeter vorwiesen oder ob bei ihnen eine Parenchymbreite von über einem Millimeter dokumentiert worden war. Im weiteren Verlauf wurden diese beiden Patientengruppen stets getrennt betrachtet und gegenübergestellt.

Nach der Erhebung des postoperativen follow-ups nach dem oben genannten Vorgehensschema konnten die Patienten noch weiter subklassifiziert werden. Hierbei war die entscheidende Frage, ob postoperativ ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung (lokoregionär oder nicht) festgestellt werden konnte. Dabei wurde unterschieden, ob ein lokoregionäres Rezidiv oder eine Metastasierung außerhalb der zuvor betroffenen Niere aufgetreten war.

Bei allen Patienten wurde bis zum Datum des data-close-up die Überlebensrate ermittelt. Bei allen Patienten, die bis zu diesem Datum verstorben waren, musste eruiert werden, ob ihr Versterben Folge des Tumorleidens war. Konnte dies bewiesen werden, musste weiterhin ermittelt werden, ob es sich bei dem Wiederauftreten der Erkrankung um ein lokoregionäres Rezidiv, eine lokale Metastase oder eine Fernmetastase handelte. Bei den biopsierten und resezierten Metastasen wurde verifiziert, dass eindeutig Nierentumorzellen nachgewiesen wurden, um eine Zuordnung zum Ausgangstumor sicherzustellen. War die Todesursache eindeutig den unmittelbaren Folgen des Tumorleidens zuzuordnen, wurde die Zeit von der Erstoperation bis zum tumorspezifischen Versterben des Patienten dokumentiert.

Nun konnten die weiter subklassifizierten Patientendaten, jeweils unterteilt in die beiden Hauptgruppen, getrennt betrachtet und statistisch ausgewertet werden. Dies geschah nach zuvor erfolgter Anonymisierung aller Daten.

2.5 Statistik

Mit dem Programm ‚Microsoft Excel for Mac 2011‘ (Microsoft Corporation, Redmond, USA) wurden jedwede Datenbänke erstellt. Zur statistischen Auswertung wurde die ‚JMP 7.0®-Software‘ (SAS Inc., Cary, USA) herangezogen. Die Ergebnisse wurden für signifikant befunden, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5% war ($p < 0.05$), als auffällig bei $p < 0.1$. Nach Unterteilung in die beiden Subgruppen A (≤ 1 mm) und B (> 1 mm) wurden die Verlaufsdaten der Patienten verglichen. Das Auftreten eines Ereignisses wurde als nichtparametrisch verteilte Eigenschaft mittels der Univariaten logistischen Regressionsanalyse verglichen. Hauptsächlich kamen Kaplan-Meier-Darstellungen der Verläufe mit Angabe der Likelihood Ratio zum Einsatz. Bei ausreichend belegten Feldern erfolgte eine nachgeschaltete Multivariate logistische Regressionsanalyse mit weiteren prognostisch relevanten Einflussparametern und dem jeweilig betrachteten time-to-event als Zielvariable.

2.6 Genehmigung der Ethikkommission

Für die geplante Studie wurde im Vorfeld der Ethikkommission der Universität Tübingen ein Prüfplan zur Genehmigung vorgelegt. Mit dem Schreiben vom 27.03.2013 wurde dieser von der Ethikkommission genehmigt und mit der Ethikvotum-Nr.: 123/2013BO2 versehen. Im genannten Plan wurden zunächst der Titel der geplanten Arbeit, der verantwortliche Studienleiter und alle weiteren an der Studie beteiligten Personen genannt. Zur Information wurde kurz der aktuelle Stand der Wissenschaft das Thema betreffend erläutert und das mit der Studie verfolgte Ziel definiert. Es wurde im Weiteren auf die Studienpopulation und ihre Rekrutierung eingegangen, die zugehörigen Ein- und Ausschlusskriterien aufgelistet und die geplante Studiendauer genannt. Hierzu wurden auch der Ablauf der Studie und die zugehörigen Untersuchungs-

bzw. Rekrutierungsmethoden dezidiert dargestellt. Ferner wurden die geplanten Maßnahmen zur Einhaltung des Datenschutzes dargelegt. Dies wurde speziell in Bezug auf das Erheben der postoperativen Daten, insbesondere bei der telefonischen Befragung der Patienten, genau erläutert. Hierbei lag besonderes Augenmerk darauf, die Patienten hinreichend über den sensiblen Umgang mit den erhobenen Daten zu informieren und ihnen nochmals das Anonymisieren der Datensätze zu versichern. Abschließend wurde das Einverständnis des ärztlichen Direktors der urologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen, Prof. Dr. med. Arnulf Stenzl, zur Studie belegt.

Auf Anraten der Ethikkommission wurde vor dem definitiven Beginn der Studie noch der Prüfplan dahingehend angepasst, dass anstelle einer Anonymisierung eine Pseudonymisierung der Daten, mit parallelem Führen einer Reidentifikationsliste, durchgeführt wurde. So bestand die Möglichkeit, bei potenzieller Rücknahme des Einverständnisses einzelner Patienten, diese nachträglich aus der Studie auszuschließen. Ferner wurde empfohlen, die Patienten ausführlich über den Umgang mit den in der Studie erhobenen Daten zu informieren. Dies wurde so umgesetzt.

2.7 Datenschutz

Bei der Erhebung und Auswertung jedweder Daten diese Arbeit betreffend wurde stets größtes Wert auf die Richtlinien des Datenschutzes, den vertraulichen Umgang mit Patientendaten und auf die Einhaltung der ärztlichen Schweigepflicht gelegt. Bei der telefonischen Evaluation des postoperativen Verlaufs waren die Patienten zuvor postalisch über den Anruf informiert worden und die Telefonate wurden ausschließlich von Telefonanschlüssen der urologischen Universitätsklinik Tübingen und ausschließlich vom Verfasser der vorliegenden Arbeit geführt. Sie unterlagen ebenfalls der ärztlichen Schweigepflicht, worauf die Patienten zu Beginn des Gesprächs nochmals ausdrücklich hingewiesen wurden.

Nach Erhebung aller relevanten Daten wurden die einzelnen Patientenfälle anonymisiert sodass keine Namen, Geburtsdaten, Wohnorte und

Telefonnummern Rückschlüsse auf die Identität der jeweiligen Person zuließen und danach in anonymisierter Form (Laufende Patientennummern 1, 2, 3 usw.) bearbeitet. Erst nach dieser Anonymisierung wurden die Daten zur Erhebung statistischer Analysen herangezogen. Die Datenverarbeitung erfolgte ausschließlich mit einem vom klinikinternen Netzwerk abgekoppelten Computer ohne Internetverbindung.

3 Ergebnisse

Im Folgenden sollen die Eigenschaften der durch die studienbedingte Unterteilung in Subgruppen ‚Sicherheitsabstand ≤ 1 mm‘ (= Gruppe A) und ‚Sicherheitsabstand > 1 mm‘ (= Gruppe B) vergleichend dargestellt werden. Damit sollen die Unterschiede, die für die beiden Gruppen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs in der vorliegenden Arbeit dargestellt werden, vor dem Hintergrund der weiteren klinischen und pathologischen Eigenschaften der beiden Gruppen diskutierbar gemacht werden.

3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Variable	Alle Patienten	Sicherheitsabstand ≤ 1mm = Gruppe A	Sicherheitsabstand > 1mm = Gruppe B	p-Wert
Patienten, n (%)	126 (100,0)	77 (61,1)	49 (38,9)	
Geschlecht, n (%)				0,5722
weiblich	34 (27,0)	20 (26,0)	14 (28,6)	
männlich	92 (73,0)	57 (74,0)	35 (71,4)	
Alter				0,6704
Median (Spanne)	65 (17-82)	65 (17-81)	65 (34-82)	
Lokalisation				
links, n (%)	63 (50,0)	43 (57,1)	20 (40,8)	
rechts, n (%)	59 (46,8)	31 (40,3)	28 (57,1)	
n.a., n (%)	4 (3,2)	3 (3,9)	1 (2,0)	
operativer Zugangsweg				0,7159
laparoskopisch	40 (31,7)	24 (31,2)	16 (32,7)	
offen	86 (68,3)	53 (68,8)	33 (67,3)	
Tumordurchmesser in mm				0,5462
Median (min-max)	29 (5-95)	29 (5-80)	29 (9-95)	
Histologie - n (%)				0,9902
klar NZK	84 (66,7)	52 (67,5)	32 (65,3)	
pap NZK	33 (26,2)	20 (26,0)	13 (26,6)	
chrom NZK	8 (6,3)	5 (6,5)	3 (6,1)	
nicht klassifiziertes NZK	1 (0,8)	0	1 (2,0)	
T-Stadium - n (%)				0,8895
1a	92 (73,0)	56 (72,7)	36 (73,5)	
1b	28 (22,2)	17 (22,1)	11 (22,5)	
2	2 (1,6)	1 (1,3)	1 (2,0)	
3a	3 (2,4)	2 (2,6)	1 (2,0)	
3b	1 (0,8)	1 (1,3)	0	
Grading - n (%)				0,6088
1	43 (34,1)	26 (33,8)	17 (34,7)	
2	77 (61,1)	47 (61,0)	30 (61,2)	
3	1 (0,8)	1(1,3)	0	
4	0	0	0	
n.a.	5 (4,0)	3 (3,9)	2 (4,1)	
Rezidive (%)				
Gesamt	9 (7,1)	8 (10,4)	1 (2,0)	0,0540
Lokal	5 (4,0)	5 (6,5)	0	0,0245

Tabelle 5: Patientencharakteristika des Studienkollektivs nach Unterteilung in die Subgruppen, ‚Sicherheitsabstand ≤ 1 mm‘ (= Gruppe A) und ‚Sicherheitsabstand > 1 mm‘ (= Gruppe B) unter Angabe der jeweiligen p-Werte der Unterschiedlichkeit. n.a. = not available = nicht verfügbar, klarNZK = klarzelliges Nierenzellkarzinom, papNZK = papilläres NZK, chromNZK = chromophobes NZK, mm = Millimeter (aus Aufderklamm et al., 2016).

3.1.1 Operationstechnik

Beim operativen Entfernen der tumorösen Masse wählten die behandelnden Ärzte bei 86 Patienten (68.3%) einen offen chirurgischen Zugang zur betroffenen Niere (lumbal oder transperitoneal) und bei 40 der untersuchten Fälle (31.7%) wurde der Tumor über einen laparoskopischen Zugangsweg erreicht.

Von den 77 Patienten aus Gruppe A wurden 24 laparoskopisch operiert (31.2%) und von den 49 Patienten der Gruppe B insgesamt 16 (32.7%). Hier waren demnach zwischen den jeweiligen Gruppen keine statistischen Unterschiede festzustellen (siehe Tabelle 5).

3.1.2 Alters- und Geschlechterverteilung

In Gruppe A befanden sich 57 Männer (74.0%) und in Gruppe B 35 Männer (71.4%). Die Geschlechterverteilung zwischen den Kollektiven war statistisch nicht relevant ($p=0.57$). Die Altersverteilung war mit einem Medianwert von jeweils 65 Jahren und Spannen von 17 bis 82 und 34 bis 82 Jahren statistisch nicht signifikant ($p=0.67$).

3.1.3 Verteilung der Tumorsubgruppen, der Tumorstadien und der Tumorgradings

Im untersuchten Kollektiv von 126 Patienten handelte es sich bei 84 Patienten um ein klarNZZK (66.7%). Zweitgrößte Gruppe des Kollektivs bildeten die papillären Nierenzellkarzinome mit 33 Fällen (26.2%) gefolgt vom chromophoben Phänotyp mit 8 Fällen (6.3%). Bei einem Patienten (aus Gruppe B) war die Zuordnung zu keinem der histologischen Subtypen eindeutig möglich, dieser blieb demzufolge unklassifiziert. Siehe hierzu Abbildung 11A-B.

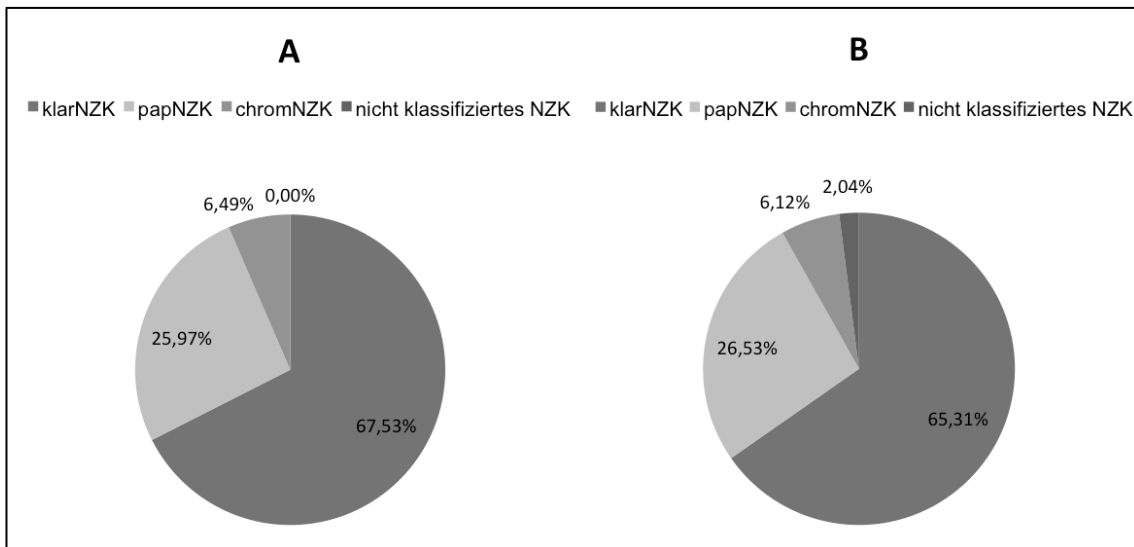


Abbildung 11A-B: Verteilung der histologischen Subtypen in den Gruppen A (A) und B (B). klarNZNK = klarzelliges Nierenzellkarzinom, papNZNK = papilläres NZK, chromNZNK = chromophobes NZK.

In Gruppe A lag in 52 Fällen ein klarzelliges (67.5%), in 20 Fällen ein papilläres (26.0%) und in 5 Fällen ein chromophobes NZK vor (6.5%). In Gruppe B lag in 32 Fällen ein klarzelliges (65.3%), in 13 Fällen ein papilläres (26.5%) und in 3 Fällen ein chromophobes NZK vor (6.1%). Mit $p=0.99$ lag damit kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der Subtypen zwischen den Kollektiven vor.

Das Tumorgrading betrachtend lag mit 77 Fällen bei einem Großteil der Patienten ein Grad 2 Tumor vor (61.1%). Bei 43 Patienten hatte die pathologische Beurteilung einen Grad 1 Tumor ergeben (34.1%) und bei einem Fall handelte es sich um einen Grad 3 Tumor (0.8%). Bei 5 der untersuchten Fälle (4.0%) war zum Tumorgrading keine Angabe gemacht worden. Beide Subgruppen unterschieden sich hinsichtlich der Verteilung der Gradings nicht ($p=0.61$). Siehe hierzu Tabelle 5.

3.1.4 Verteilung der Patienten in Bezug auf den mitresezierten Nierenparenchymsaum

Der kleinste gemessene histopathologische Sicherheitsabstand lag bei unter einem Millimeter und der breiteste Saum mitresezierten gesunden Nierenparenchyms lag bei 13 mm (Median = 1 mm).

Demnach bildeten von den insgesamt 126 Patienten 77 die Gruppe A (66.1%), bei ihnen lag der gemessene mitresezierte Parenchymsaum bei einem Millimeter oder weniger. Die restlichen 49 Patienten bildeten Gruppe B (38.9%), bei ihnen war der Saum über einem Millimeter breit. In Gruppe A konnte bei 61 Patienten ein Absetzungsrand von unter einem Millimeter gemessen werden und bei den restlichen 16 war der Absetzungsrand genau einen Millimeter breit. Die Häufigkeitsverteilungen in den Gruppen A und B (Bereich von 2 bis 13 mm) stellte sich wie folgt dar:

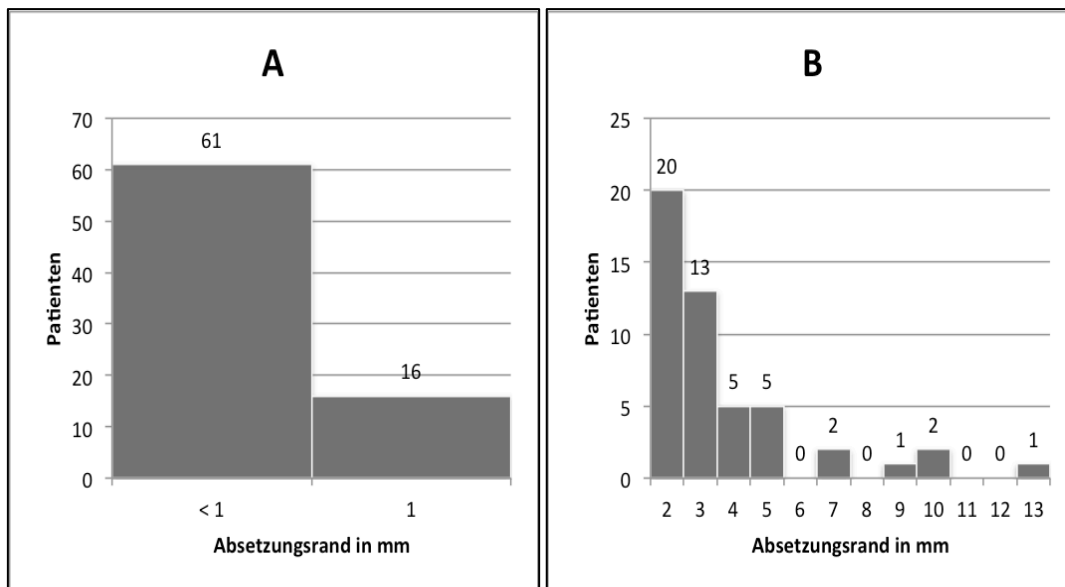


Abbildung 12A-B: Darstellung der Breite des mitresezierten Parenchymsaumes in den Gruppen A (Abb. 14A) und B (Abb.14B).

3.2 Nachbeobachtungen des onkologischen Krankheitsverlaufs

3.2.1 Follow-up Zeiten im Kollektiv

Für n=5 Patienten konnten keine Daten ermittelt werden, sie waren unbekannt verzogen, nicht erreichbar oder konnten keine suffizienten Angaben zum weiteren Krankheitsverlauf machen. Sie wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Für alle 126 verbliebenen Patienten konnte ein onkologisches follow-up bezüglich des lokoregionären Wiederauftretens der Erkrankung erhoben werden, beim allgemeinen Wiederauftreten der Erkrankung war dies bei n=125 Patienten möglich. Kein Patient aus dem Kollektiv widersprach der Eingangsfrage bei der telefonischen follow-up Ermittlung und somit konnte für alle eine Auswertung stattfinden.

Von den insgesamt 126 bezüglich eines Rezidivs nachbeobachteten Patienten entwickelten neun (7.4%) ein Rezidiv der behandelten Tumorerkrankung. Hierbei handelte es sich in fünf Fällen um ein lokoregionäres Rezidiv und bei den verbleibenden vier Patienten um ein Wiederauftreten der Erkrankung außerhalb der ursprünglich betroffenen Niere (Fernrezidiv).

Die mediane Nachbeobachtungszeit des Kollektivs betrug 65.5 Monate und reichte von einem Monat bis 116 Monate. Fünf Patienten (4.0 %) erfuhren im Beobachtungszeitraum ein lokoregionäres Rezidiv, neun Patienten (7.1 %) ein allgemeines Wiederauftreten der Erkrankung (lokoregionär oder fern). Im Falle eines Auftretens lag die mediane Zeit bis zum lokoregionären Rezidiv bei 63.8 Monaten (1.0 – 116.0 Monate) und die Zeit bis zum allgemeinen Wiederauftreten 63.0 (1.0 – 116.0 Monate).

Bei n=125 der Patienten ließ sich ein follow-up bezüglich des Versterbens erheben. Insgesamt verstarben 23 der Patienten (18.4 %) innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Zwei der nachbeobachteten Patienten (1.6 %) erlagen dabei einer tumorassoziierten Ursache. Allgemein betrug im Falle des Eintretens die mediane Zeit bis zum Versterben 65.6 Monate, im Falle eines tumorabhängigen Versterbens 65.9 Monate.

3.2.2 Letalitätsraten

Die Verteilung der Letalitätsraten, bereits unterteilt nach den oben definierten Gruppenzugehörigkeiten (Gruppe A und Gruppe B) in Abhängigkeit der Parenchymsaumbreite und mit weiterer Differenzierung der Todesursache in ‚tumorassoziiert‘ und ‚nicht tumorassoziiert‘, zeigt Abbildung 14. Aus der gesamten Studienkohorte von 126 Patienten konnte bei insgesamt 125 Patienten ein follow-up bzgl. der Letalitätsrate erhoben werden.

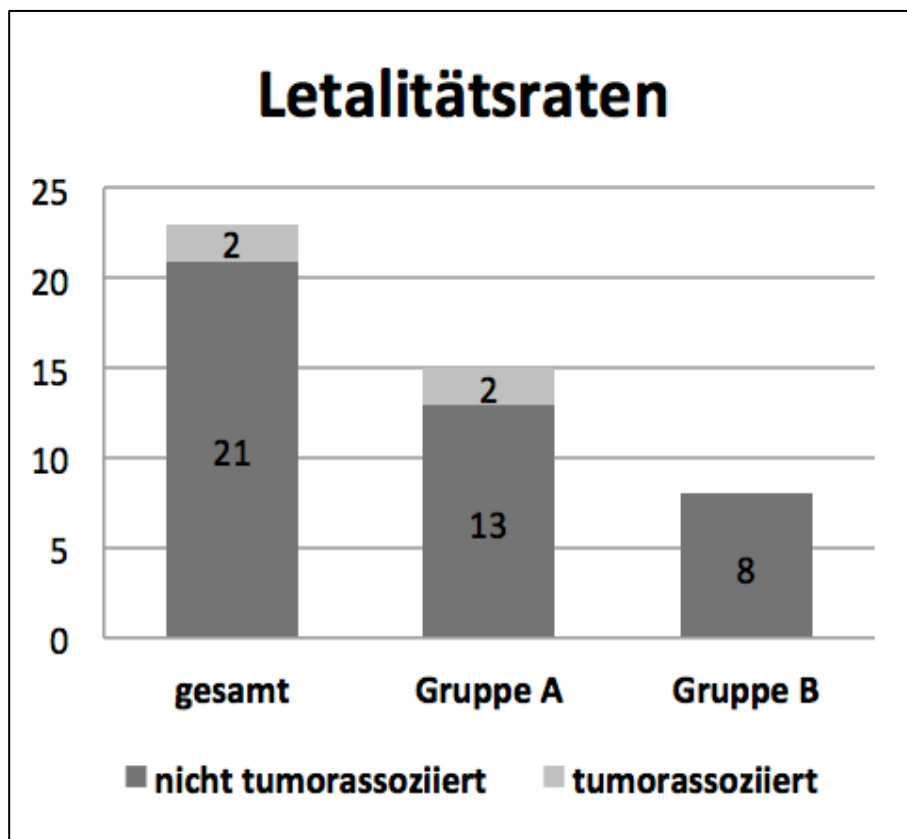


Abbildung 13: Letalitätsraten des Gesamtkollektivs und unterteilt in die Gruppen A und B mit weiterer Differenzierung nach Todesursache.

3.3 Krankheitsverläufe in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit

Im Folgenden sind die Parameter des onkologischen Verlaufs jeweils gemäß der Gruppenzugehörigkeit der Patienten zu den Gruppen A und B (Parenchymsaum \leq 1mm bzw. Parenchymsaum $>$ 1mm) dargestellt und die Gruppen einander gegenübergestellt worden.

3.3.1 Verlaufszeiten in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit

Bei den Rezidivraten betragen die medianen follow-up Zeiten in den Gruppen A und B 64.0 und 63.3 Monate für lokoregionäre Rezidive und 63.9 bzw. 62.9 Monate für das Wiederauftreten der Erkrankung allgemein. Hinsichtlich des tumorassoziierten Versterbens wurde in Gruppe A eine mediane follow-up Zeit von 67.4 und in Gruppe B von 62.6 Monaten festgestellt. Bei den Gesamtüberlebenszahlen in Gruppe A lag die Medianzeit bei 66.6 Monaten und bei 63.6 Monaten in Gruppe B. Die Spannweiten lagen bei 12-115 Monaten in Gruppe A und 1 bis 111 Monaten in Gruppe B.

3.3.1.1 Jedes Wiederauftreten der Erkrankung

Von 77 Patienten in Gruppe A erfuhr 8 (10.4 %) ein allgemeines Rezidiv, während unter den 49 Patienten aus Gruppe B nur ein (Fern-) Rezidiv (2.0 %) auftrat. Die 8 Rezidive aus Gruppe A teilten sich in 5 Lokalrezidive und 3 Fernrezidive (Abbildung 14).

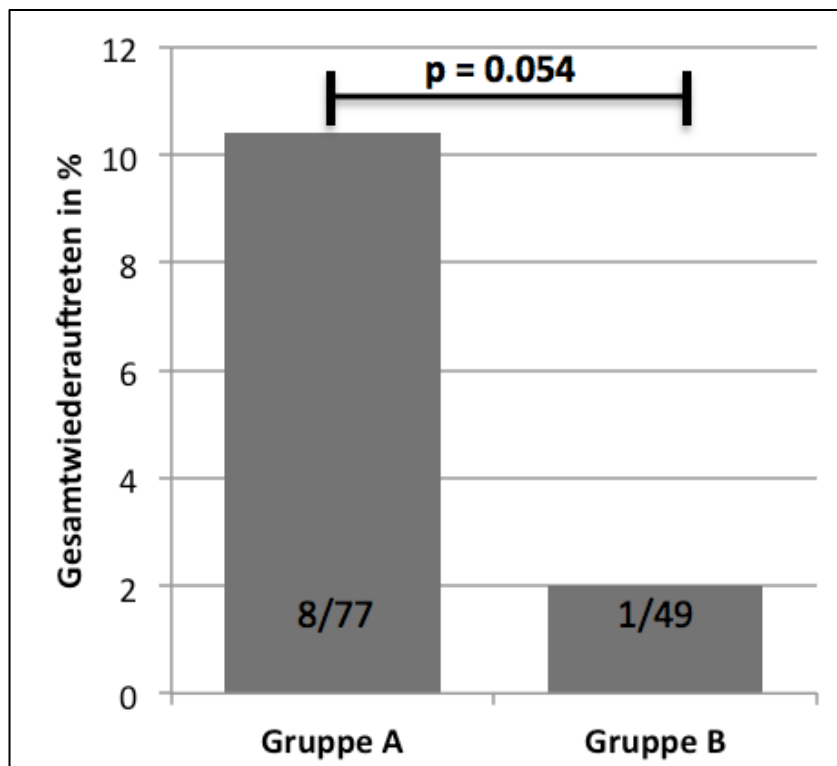


Abbildung 14: Wiederauftreten der Erkrankung in den Gruppen A und B ($p = 0.054$).

Die Ursprungserkrankung der 5 Lokalrezidive in Gruppe A war dabei in vier Fällen ein klarNZZK und in einem Fall ein papNZZK. Ursprungserkrankung der drei Fernrezidive war zweimal ein papNZZK und einmal ein klarNZZK. Das Fernrezidiv der Gruppe B hatte ein klarNZZK als Ursprungserkrankung.

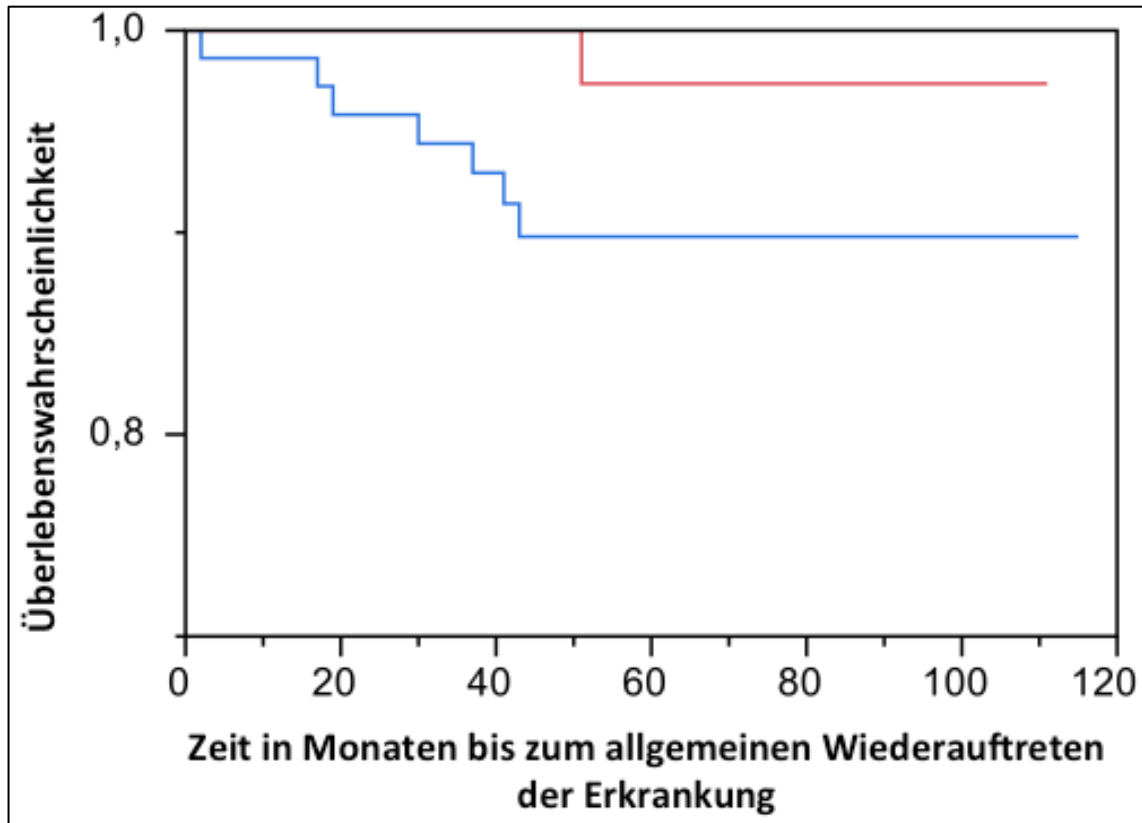


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der allgemein rezidivfreien Zeiten der beiden Gruppen A = Parenchymsaum ≤ 1 mm (blau) und B = Parenchymsaum > 1 mm (rot).

In Abbildung 15 zeigt die Kaplan-Meier Darstellung des Auftretens eines allgemeinen Rezidivs. Das Likelihood-Verhältnis betrug $p = 0.054$.

3.3.1.2 Entwickeln eines Lokalrezidivs

Während 5 der 77 Patienten aus Gruppe A ein Lokalrezidiv erfuhren (6.5 %), zeigte sich dies bei keinem ($n = 0$ von 49) der Patienten aus Gruppe B ($p = 0.0245$, Abbildung 16). Diese 5 Lokalrezidive gingen in 4 Fällen aus einem klarNZZK und in einem Fall aus einem papNZZK als Ursprungserkrankung hervor (siehe oben (s.o.) „Jedes Wiederauftreten der Erkrankung“).

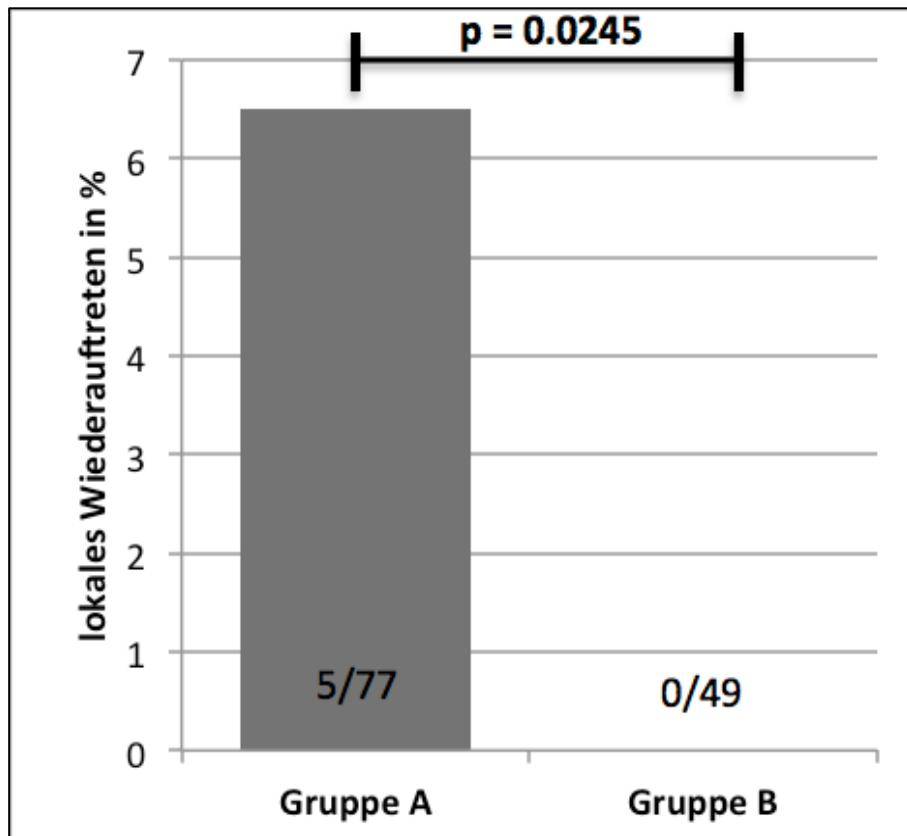


Abbildung 16: lokales Wiederauftreten der Erkrankung in den Gruppen A und B, $p = 0.0245$.

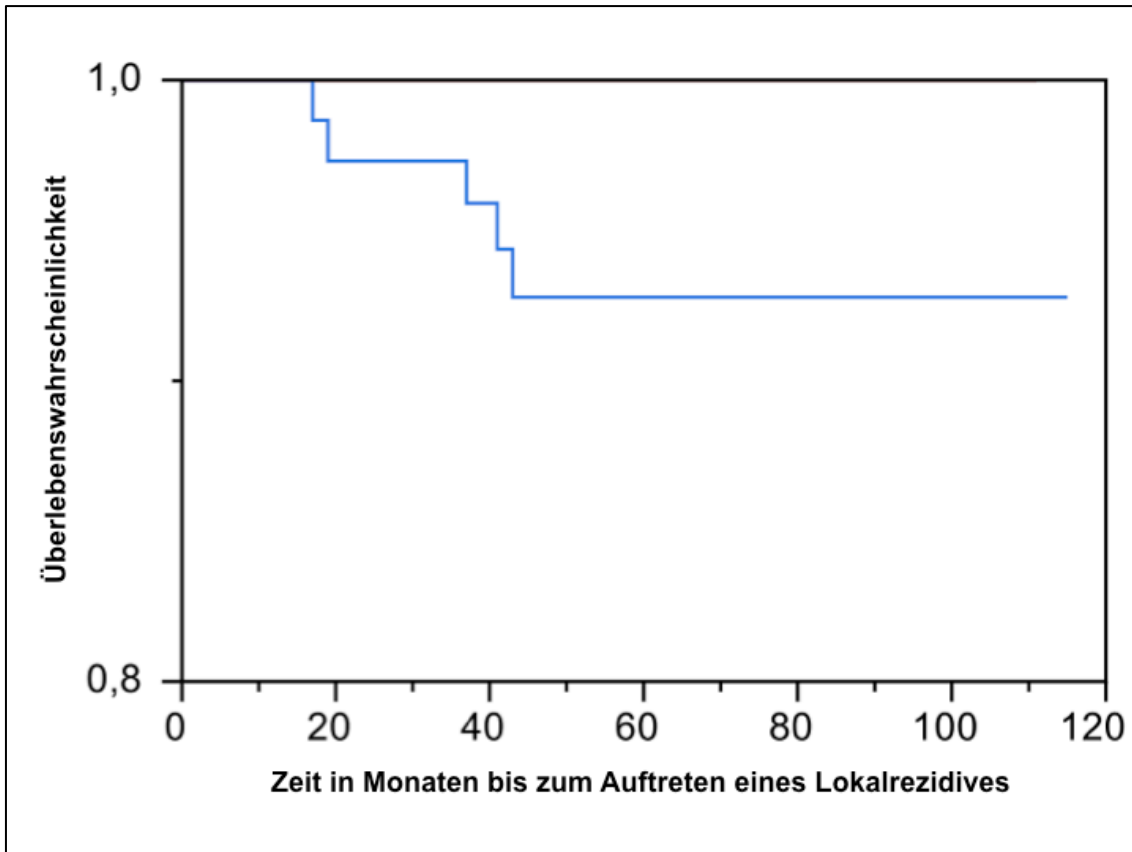


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der lokalrezidivfreien Zeiten der beiden Gruppen (Gruppe A = Parenchymsaum ≤ 1 mm (blau) und Gruppe B = Parenchymsaum > 1 mm (rot)).

Abbildung 17 zeigt die Kaplan-Meier Darstellung des Auftretens eines Lokalrezidives. Das Likelihood-Verhältnis betrug $p = 0.0245$.

3.3.1.4 Overall Survival - Gesamtüberlebenszahlen

Im Kollektiv von 126 Patienten konnten in Bezug auf das Gesamtüberleben (Overall-Survival) bei 125 Patienten Nachbeobachtungsdaten erhoben werden. Es wurden insgesamt 23 Todesfälle festgestellt, hiervon wurden 15 (19.5 %) bei den 77 Patienten in Gruppe A dokumentiert und 8 bei den 48 Patienten in Gruppe B (16.7 %). Abbildung 18 stellt die Verteilungen der Todesfälle und deren Raten in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit dar.

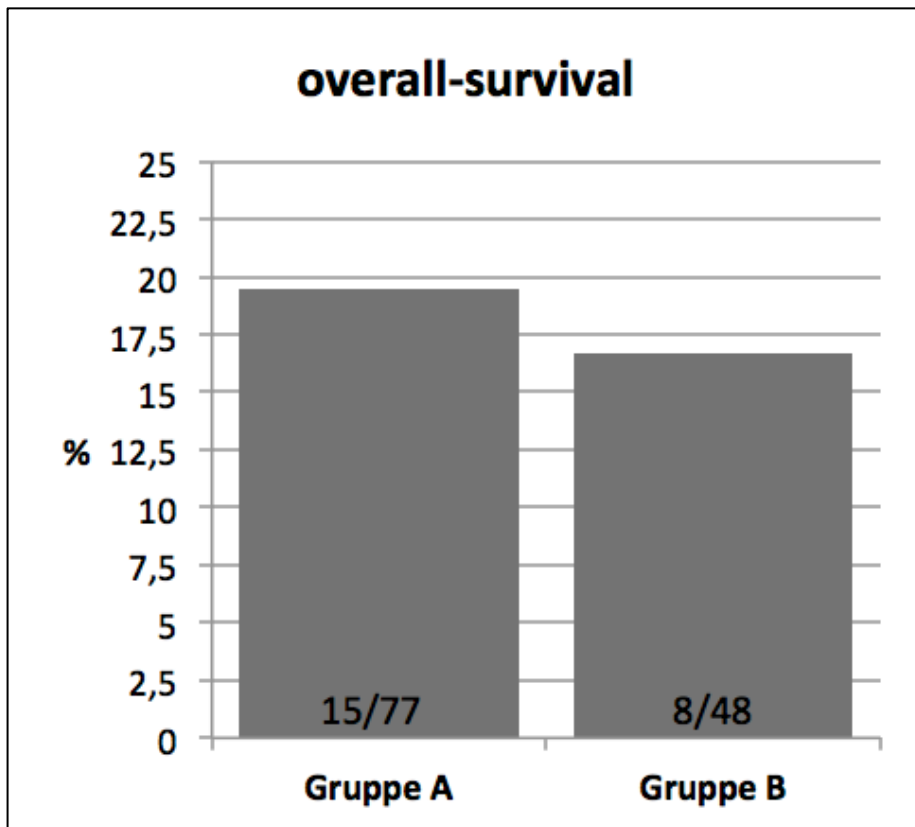


Abbildung 18: Darstellung des OverallSurvivals (Gesamtüberlebendenzahlen) in den Gruppen A und B.

3.3.1.3 Tumorassoziertes versterben

Das tumorassozierte Versterben betrachtend konnte für insgesamt 121 Patienten ein follow-up erhoben werden. Bei den zwei Patienten, welche tumorassoziert verstorben waren, handelte es sich in beiden Fällen (2.7 %) um Patienten mit einem Sicherheitsabstand von ≤ 1 mm (Gruppe A). Abbildung 19 zeigt die Verteilung der Ereignisse des tumorassozierten Versterbens in den Gruppen A und B

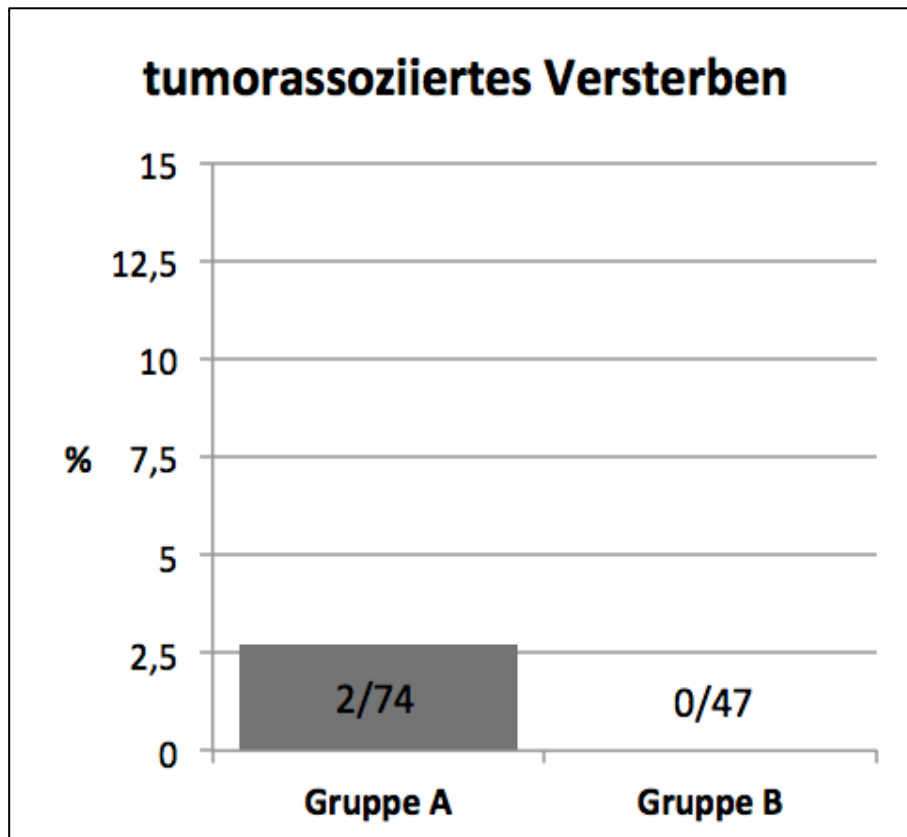


Abbildung 19: Verteilung des tumorassozierten Versterbens in den Gruppen A und B.

3.4 Multivariate Analysen

3.4.1 Wiederauftreten der Erkrankung

Da ein Sicherheitsabstand von ≤ 1 mm bereits in der univariaten Cox Regressionsanalyse mit einem erhöhten Risiko eines Tumorrezidivs in Verbindung gebracht werden konnte ($p=0.0531$, Abb. 20 Mitte), wurde noch eine nachgeschaltete multivariante Cox Regressionsanalyse, welche das T-Stadium und das Grading des Tumors mit berücksichtigten, mit dem Auftreten und der Zeit bis zu einem Tumorrezidiv als Ziel durchgeführt. Es zeigten sich deutliche Hinweise auf einen unabhängigen Einfluss des Parenchymsaumes \leq versus (*vs.*) > 1 mm auf das Wiederauftreten der Erkrankung ($p = 0.0539$, Abbildung 20 rechts).

Parameter	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	Wiederauftreten			Wiederauftreten		
	HR	95 % CI	p-Wert	HR	95 % CI	p-Wert
T-Stadium, T<3 vs. T≥3	0.08	0.02-0.59	0.0177	0.05	0.009-0.44	0.0102
Grading, G1 vs. G2/3	0.65	0.17-2.62	0.5263	0.42	0.08-1.93	0.2609
Absetzungsrand: ≤ 1 vs. > 1 mm	0.18	0.01-1.01	0.0531	0.18	0.01-1.02	0.0539

Abbildung 20: Uni- und Multivariate Cox-Regressionsanalyse in Abhängigkeit des Sicherheitsabstandes (≤ 1 mm oder > 1 mm) unter Berücksichtigung des T-Stadiums und des Gradings für das Auftreten eines Tumorrezidivs als Zielereignis (CI = Konfidenzintervall, HR = Hazard-Ratio).

3.4.2 Lokalrezidiv

Obwohl das Auftreten eines Lokalrezidivs in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigte, wurde aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse und damit der Felderbelegungen auf eine multivariate Analyse diesen Sachverhalt betreffend verzichtet.

4 Diskussion

4.1 Nierenteilresektion und Sicherheitsabstände beim Nierenzellkarzinom

In der chirurgischen Therapie des NZK konnte in deutlichem Maße gezeigt werden, dass die NTx beim organbegrenzten NZK als wirkungsvolle Alternative zur radNx zu sehen ist und bei der NTx im Vergleich zur radNx verbesserte Überlebenszahlen vorliegen (Becker et al., 2008; Ljungberg et al., 2014). Speziell in Anbetracht des Erhaltens der Nierenfunktion und der Vermeidung von chronischen Nierenschäden und daraus resultierenden Herz-Kreislauf-Beschwerden werden für die NTx gegenüber der radNx immense Vorteile berichtet (Ghandour et al., 2015). So untersuchten Woldu et al. bei 1306 Patienten den Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach durchgeführter NTx bzw. radNx. Bei den Patienten mit präoperativer GFR-Kategorie I bzw. II konnte bei der NTx im Vergleich zur radNX ein geringerer Abfall der GFR demonstriert werden (Woldu et al., 2014). Ferner konnten Pignot et al. in einer Studie mit 973 Patienten beweisen, dass auch beim Ausdehnen der Indikation auf Tumoren über 4 cm ein besserer Erhalt der Nierenfunktion bei der NTx im Gegensatz zur radNx besteht (Pignot et al., 2014). Eine besondere Bedeutung im Therapieentscheid wird dabei dem Tumordurchmesser beigemessen: bei Tumoren bis zu einer Größe von 7 cm wird die NTx mittlerweile allgemein als nützlicher und akzeptabler Therapieansatz vorgeschlagen (Ljungberg et al., 2014). Allerdings treten beim Wechsel der Technik zunehmend Fragen bzgl. der onkologischen Sicherheit auf: während bei der radNx in den meisten Fällen das zwangsläufig mit resezierte tumorumgebende Nierenparenchym der Niere und perirenales Fettgewebe für eine vollständige Überkleidung des Operationspräparates verantwortlich ist, stellt sich bei der NTx die Resektionsfläche mit unmittelbarer Nähe zum Tumorareal als Wundfläche dar, welche es suffizient zu decken gilt. (Olumi et al., 2011). Geht man von der potenziell bereits erfolgten onkologischen Infiltration eben diesen sensiblen Bereichs aus, muss die chirurgische Behandlung dessen besondere Aufmerksamkeit erfahren. Da eine Enucleation entlang der Pseudokapsel des Tumors zumindest gemäß makroskopischer Betrachtung wenig bis keine

chirurgische Sicherheit außerhalb dieser Pseudokapsel bietet, stellen sich Fragen der Resektionsrandbeurteilung in Bezug auf die molekularen Alterationen in diesem Gebiet und ob eine Infiltration der Pseudokapsel beim NZK als Wahrscheinlich angesehen werden kann. Auf die Bearbeitung dieser Fragen sollte der Fokus der Forschung auf diesem Gebiet gerichtet sein.

4.2 Bisheriges Wissen zum Sicherheitsabstand und dessen potenzielle onkologische Bedeutung bei der Teilresektion des Nierenzellkarzinoms

Gemeinhin war stets zwingend vorgeschrieben, einen deutlichen Sicherheitsabstand beim Entfernen des tumorösen Areals einzuhalten um das Risiko eines lokalen Rezidivs zu minimieren. Dies wird vor allem in den Arbeiten von Zucchi et al. und Chen et al. aus den Jahren 2003 und 2012 deutlich (Zucchi et al., 2003; Chen et al., 2012). Allerdings weisen andere Autoren auch auf die Möglichkeit hin, dass eine reine Enucleation des Areals als vollkommen ausreichend für das Ziel der onkologischen Sicherheit bei der chirurgischen Sanierung des NZK durch eine NTx gilt. Eine solche Meinung wird hauptsächlich von der Forschungsgruppe um A. Minervini vertreten (Minervini et al., 2012; Minervini et al., 2017). In die Leitlinien der Behandlung des NZK ist die Empfehlung eingegangen, bei der chirurgischen Sanierung des NZK mittels einer Resektion des Tumors (im Sinne einer NTx) stets eine R0-Situation anzustreben um so das Risiko eines Lokalrezidivs zu minimieren. Das Vorgehen zum Realisieren dieser R0-Situation ist dabei nicht endgültig geklärt bzw. definiert. Die Enucleation entlang des Tumors wird in den Guidelines der klassischen NTx gegenübergestellt. Die Ergebnisse bzgl. eines positiven Absetzungsrandes (PAR) sprechen eher für eine Enucleation. Dies wird aber auch wieder relativiert, da das Vorhandensein einer Pseudokapsel bei kleineren Tumoren oft negativ ist, diese sich somit für eine Enucleation disqualifizieren, kleine Tumoren aber gleichzeitig eine höhere Rate an PAR vorweisen. Die genauen Gründe hierfür sind lediglich Vermutungen (Ljungberg et al., 2014). Es zeigt sich also, dass die Frage um einen Sicherheitsabstand bei der (klassischen) NTx noch immer nicht final geklärt ist und sich hier weiterführende

Forschung als unabdingbar zeigt um eine Definition eines Sicherheitsabstandes zu erarbeiten.

4.3 Literaturreport zu empfohlenen Sicherheitsabständen in der chirurgischen Therapie humaner Malignome

Bei der chirurgischen Behandlung jeden Malignoms des Menschen stellt sich die Frage nach der onkologischen Sicherheit der Resektion. So werden in Abhängigkeit der Aggressivität und der Abgrenzbarkeit der Malignome, deren Lokalisation und auch deren tumoreigenen Eigenschaften unterschiedliche Resektionssäume oder Sicherheitsabstände empfohlen.

4.3.1 Menschliche Malignome außerhalb des urologischen Formenkreises

In den Empfehlungen zur Behandlung des Mammakarzinoms, des Colonkarzinoms oder des malignen Melanoms finden sich jeweils genaue Angaben zur Einhaltung von Sicherheitsabständen bei der chirurgischen Sanierung des jeweiligen Tumorleidens. So gibt die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe bei der Resektion des Mammakarzinoms einen Sicherheitsabstand zum Tumor von mindestens einem Millimeter an (Kreienberg et al., 2012). Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten empfiehlt in ihren Leitlinien einen Sicherheitsabstand zum Tumor von 1-2 cm bei der Entfernung eines kolorektalen Karzinoms (Pox et al., 2014). Das maligne Melanom sollte laut Deutscher Dermatologischer Gesellschaft und Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie mit 1-2 cm Absetzungsrand zum Tumor hin reseziert werden (beim Carcinoma in situ (CIS) gelten 5 mm Sicherheitsabstand als ausreichend) (Pflugfelder et al., 2013). Diese Auflistung ließe sich weiter fortsetzen und in den meisten Fällen würden Empfehlungen zur Resektion von malignen Tumoren mit einem bestimmten Sicherheitsabstand resultieren.

4.3.2 Humane Malignome des urologischen Formenkreises außerhalb des Nierenzellkarzinoms

Beim Prostatakarzinom wird allgemeinhin bisher eine radikale Prostektomie als chirurgische Therapieoption empfohlen. Damit wird durch Entnahme des gesamten Organs und durch die histologische Beurteilung der Resektionsränder eine Entfernung der Tumorareale im Gesunden angestrebt. Allerdings gelten dort wenige Zellsagen als R0-Resektion. Teilresektionen der Prostata sind bisher nicht generell vorgesehen, da lediglich bei der radikalen Prostektomie eine sichere R0-Situation mit hoher Wahrscheinlichkeit angegeben werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie 2016).

In den Guidelines zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Penis wird ein Sicherheitsabstand von 5 mm zum Tumor bei der organerhaltenden Tumorsektion empfohlen. Hierbei beruft sich 2015 das Forschungsteam um O.W. Hakenberg auf eine Arbeit von Philippou et al. aus dem Jahre 2012 (Philippou et al., 2012; Hakenberg et al., 2015).

Bei der mittlerweile immer häufiger durchgeführten Teilresektion eines Hodentumors wird grundsätzlich kein Sicherheitsabstand zum Tumor bei dessen Enucleation empfohlen, jedoch werden zur Sicherung der in *sano* Resektion diverse Biopsien des Tumorbettes als Standard angesehen (Heidenreich et al., 2001).

4.3.3 Beim Nierenzellkarzinom

In den letzten Jahrzehnten war ein oftmals diskutiertes Thema die Relevanz von sog. Satellitenläsionen im peritumorösen Gewebe und deren etwaiger negativer Einfluss auf die tumorbedingten Überlebensraten und die lokalen Rezidivraten. Zucchi et al. untersuchten 2003 dieses Thema in einer Studie mit 63 Patienten welche an Nierentumoren litten. Bei allen Patienten der Studie wurde ein 10 mm breiter Sicherheitsabstand zum Tumor mitreseziert. Bei einem Medianwert von 5.3 mm wurden insgesamt vier Satellitenläsionen festgestellt. Keiner der Patienten hatte innerhalb der Nachbeobachtungszeit einen Rückfall zur Ausgangserkrankung. Auf der Grundlage ihrer Erkenntnisse wurde ein

chirurgischer Sicherheitsabstand von mindestens 10 mm zur tumorösen Masse in Betracht gezogen worden (Zucchi et al., 2003). Zahlreiche dazu kontroverse Berichterstattungen diskutieren, dass die einfache Ausschälung von Nierentumoren mit einer intakten Tumorkapsel ausreichend sei für eine sichere onkologische Kontrolle des Tumors. In diesem Zusammenhang haben Minervini et al. gezeigt, dass eine solche Enucleation des Tumors ähnliche onkologische Ergebnisse wie eine klassische NTx erreicht (Minervini et al., 2011 a). Des Weiteren konnten sie in einer prospektiven Studie zeigen, dass die einfache Enucleation ohne Ablation des Tumorbettes lokale Rezidivraten von 0.6 % vorweist. Allerdings war ein wichtiges Detail der Studie, dass in allen Fällen histologisch ein minimaler tumorfreier Schnittrand präsent war (Minervini et al., 2011 b). Timsit und Kollegen untersuchten das peritumorale Gewebe bei 61 Patienten mit NZK. Sie konnten keinen Zusammenhang zwischen der Breite des gesunden Nierenparenchymrandes und dem Risiko eines Tumorprogresses nachweisen. Daher wurde ein Sicherheitsabstand von über einem Zentimeter nicht empfohlen (Timsit et al., 2006). In diesem Falle kann die Datenlage der vorliegenden Arbeit dieser letztgenannten Autoren in der Einschätzung zustimmen, dass ein Sicherheitsabstand von einem Zentimeter oder mehr keine zusätzliche Sicherheit für das onkologische Ergebnis verspricht. Kontrovers dazu würde ein größerer Sicherheitsabstand die Ischämiezeit zusätzlich verlängern und könnte somit die Nierenfunktion stärker beeinträchtigen und daher auch zu einer chronischen Nierenerkrankung führen, ohne dass ein belegter Zugewinn an onkologischer Sicherheit erzielt würde.

4.3.4 Extrakapsuläre Läsionen

Mikroskopisch lässt sich beim NZK oftmals ein die Pseudokapsel infiltrierendes Wachstum erkennen (Dörsam und Staehler, 2001). Diese Infiltration ist jedoch nicht mit dem hier in der Studie behandelten hypothetischen Wachstum über die Pseudokapsel hinaus zu verwechseln. Dort handelt es sich um histologisch nachweisbare maligne Läsionen. Deren Wesen ist bereits in Punkt 4.3.3 mit Diskussion der Arbeit von Zucchi et al. (2003) dargelegt.

4.4 Hinweise auf onkologische Relevanz des angrenzenden histologischen Normalgewebes – histologische und molekulare Tumorgrenze

Meist als sekundäres Ergebnis wird in der aktuellen Literatur berichtet, dass ein tumoröses Wachstum, bzw. eine Infiltration über die histologischen Grenzen eines Tumors hinaus bis in dahin als gesund deklariertes Gewebe hinein anzunehmen ist. Solche Beschreibungen bezüglich einer molekularen Heterogenität bei malignem Wachstum beschränken sich auf die neueste Literatur, zeigen fokushafte messbare Ergebnisse, haben aber bezüglich des Gesamtverständnisses der topografischen Sachverhalte sehr hypothetischen Charakter oder behandeln diese Fragestellungen nur in sehr geringem Maße.

4.4.1 Literaturreport für nichturologische humane Malignome

Atkinson et al. konnten in einer Studie mit 61 Fällen zeigen, dass sich in gesundem Gewebe bis 5 cm Abseits des resezierten Tumors bei Patientinnen mit dreifach negativem Brustkrebs in neun von neun Fällen mittels Immunfluoreszenz die Gene CD44, CD49f und CD133/2 darstellen ließen. Bei Patientinnen mit ER+ und/oder Her2+ Tumoren war dies bei 7 von 52 Fällen möglich (Atkinson et al., 2013). Ebenso konnte die Forschungsgruppe um M.L. Huebschmann 2015 in einer Studie eine deutliche Heterogenität im dem Tumor angrenzenden Gewebe bei Patientinnen mit dreifach negativem Brustkrebs feststellen (Huebschmann et al., 2015). Li et al. zeigten an einem Kollektiv von 50 Patienten, welche in den Jahren 2008 bis 2009 aufgrund eines oralen Plattenepithelkarzinoms operiert wurden, dass die Parameter p53, p21 und eIF4E bis 2 cm tief im den Tumor umgebenden Normalgewebe zu finden waren. Diese Forschungsgruppe empfiehlt aufgrund dieser neuesten Erkenntnisse einen Sicherheitsabstand von 2 cm zum Tumor bei dessen Resektion (Li et al., 2015).

4.4.2 Malignome aus dem urologischen Formenkreis außerhalb des Nierenzellkarzinoms

Interessanterweise wurde auch innerhalb anderer urologischer Malignome eine solche molekulare Heterogenität gefunden. Vor allem beim Prostatakrebs lassen mehrere Untersuchungen vermuten, dass zumindest das den Tumor unmittelbar umgebende Gewebe ähnliche molekulare Muster zeigt wie der Tumor selbst. Heni et al. konnten mittels polymeraser Ketteraktion (PCR) auf Ebene der Ribonukleinsäure (RNA) darstellen, dass benignes, einem Prostatakarzinom angrenzendes Gewebe dieselben Expressionsmuster wie der Tumor selbst zeigt. In ihrer Studie war die Konversionsrate der Insulinrezeptorisoformen A zu B bei tumorösem Prostatagewebe und auch bei dem den Tumor umgebendem gesunden Gewebe im Vergleich zu völlig gesundem Prostatagewebe signifikant erhöht ($p < 0.05$) (Heni et al., 2012). In einer weiteren Studie wurde bei vorliegendem Prostatakrebs das Tumorgewebe inklusive des angrenzenden gesunden Gewebes immunhistochemisch auf die Parameter PTEN, p-Akt und p27^{Kip1} untersucht. Im angrenzenden aber histologisch völlig benignen Gewebe zeigten die Parameter p-Akt und p27^{Kip1} deutlich erhöhte Werte ($p < 0.05$ und $p < 0.01$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den angrenzenden und malignen Regionen konnte allerdings nicht gefunden werden. Diese Erkenntnisse über den Akt-Pathway können darauf hindeuten, dass in völlig normal aussehendem Prostatagewebe, welches an einen Tumor angrenzt, bereits eine unkontrollierte Zellproliferation vorliegen kann. Diese molekularpathologischen Befunde unterstreichen die Tatsache, dass tumorangrenzendes Gewebe sich möglicherweise schon im Sinne einer noch nicht klassifizierten Präkanzerose verändert hat (Merseburger et al., 2006).

4.4.3 Nierenzellkarzinom

Arai et. al untersuchten die Methylierung der Desoxyribonukleinsäure (DNA) über das gesamte Genom bei der Karzinogenese der Niere. In dieser Arbeit befanden sich benigne Nierenrindenanteile bei vorliegendem NZK welche auf

Hypo- und Hypermethylierung der DNA untersucht wurden bereits in einem präkanzerösen Stadium (Arai et al., 2009). Letztendlich können dabei DNA-Methylierungen zu einer Anhäufung von genetischen Veränderungen führen und damit hochmalignere Krebsformen generieren. Ebenso ist bekannt, dass eine Veränderung der DNA-Methylierung zu instabilen Chromosomenkonfigurationen und daraus resultierenden stillen tumorassoziierten Genen führen kann. Kanai et al. konnten zeigen, dass insbesondere benignes Gewebe bei Patienten mit NZK sich bereits in einem präkanzerösen Stadium befindet und auch Veränderungen in der DNA-Methylierung zu erkennen sind (Kanai, 2010). Atschekzei et al. konnten eine signifikante Hypermethylierung des SFRP1 CpG island locus bei benignem Nierenparenchym von Patienten mit NZK im Vergleich zu benignem Nierengewebe bei gesunden Patienten zeigen. Dieser höhere Methylierungsprozess scheint in Assoziation mit einem erhöhten Risiko für NZK und sogar mit erhöhten Rezidivraten zu stehen (Atschekzei et al., 2012). Andere Autoren konnten demonstrieren, dass eine Anhäufung dieser Methylierungsvorgänge der DNA an den c-type CpG-islands auch schon bei nichtkanzerösen Gewebeproben von Patienten mit NZK nachzuweisen waren. Daher scheinen krebsfreie Gewebeanteile bei Patienten mit NZK möglicherweise bereits präkanzeröse Läsionen in sich zu tragen (Arai und Kanai, 2010).

4.5 Bedeutung der Ergebnisse und Ausblick

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen Hinweise auf eine onkologische Relevanz des tumorangrenzenden Nierenparenchyms bei einem Grenzwert von einem Millimeter Breite. Damit stehen die Ergebnisse im Kontext des Diskutierten. Es bleibt allerdings noch die schlüssig darauf folgende Fragestellung unbeantwortet, welche molekularen oder funktionellen Alterationen in dieser Region für den onkologisch veränderten Verlauf verantwortlich sein könnten. Allerdings tritt die molekulare Pathophysiologie der multifokalen und extrapseudokapsulären Läsionen beim NZK erst aktuell in den Fokus wissenschaftlichen Arbeitens und ist bei weitem noch nicht vollständig geklärt. Die unklare klinisch-pathologische Bedeutung dieser Läsionen und die

unterschiedlichen klinischen Ergebnisse beim NZK und der nierenschonenden Chirurgie werden daher die Diskussion über den chirurgischen Sicherheitsabstand aufrechterhalten. Da histopathologische Befunde zeigen, dass Tumorzellen in die Pseudokapsel eindringen bzw. über diese hinaus infiltrieren können, scheint die einfache Ausschälung des Tumors keine suffiziente onkologische Sicherheit zu bieten. Dennoch gilt die Enucleation bei kleinen, klar umschriebenen Nierentumoren welche chirurgisch klar darzustellen sind und eine Pseudokapsel vorweisen weiter als Standardtherapie. Im Gegensatz zu anderen Studien scheint hier das Risiko eines Rezidivs mit technischen Faktoren zusammenzuhängen. Daher muss eine einfache Enucleation nicht zwingend als ausreichend sicher angesehen werden. Diese Tatsache bestätigt die Empfehlungen der traditionellen offenen partiellen Nephrektomie. Auf der Basis der vorliegenden Daten würde ein Sicherheitsabstand von mindestens oder sogar mehr als 1 mm vorgeschlagen werden, wenn eine nierenschonende Operation als Therapie des lokalisierten NZK in Erwägung gezogen wird. Die endgültige Aufklärung solch divergenter Ergebnisse in der Literatur verlangt lang angelegte, multizentrische Analysen um derartige onkologische Untersuchungsergebnisse und Empfehlungen zu bestätigen. Die Untersuchung des angrenzenden Normalgewebes mittels molekularer Methoden sollte zentraler Bestandteil weiterer Forschung auf diesem Gebiet sein.

4.5.1 Molekulare Untersuchungen des angrenzenden Gewebes

Die Frage nach den Alterationen im peritumorösen Gewebe ist der Kern der Überlegungen hinsichtlich der daraus resultierenden Fragestellung. Hier bestehen nach diesen Pilotergebnissen mannigfaltige Möglichkeiten zur Bearbeitung. Bereits an histologischen Schnittpräparaten der Region des Tumor-Nierenparenchym-Übergangs könnten mittels immunhistochemischer Darstellung Proteinexpressionen und deren Unterschiede vor dem Hintergrund der histologischen Tumorgrenze evaluiert werden. Weiterhin könnten durch gezieltes sampling ortsbezogener Proben aus postoperativen Gewebeproben mittels PCR und anderer genetischer und epigenetischer Untersuchungen

Daten auf tieferen Regulationsebenen erhoben werden. Selbst die ortsspezifische Entnahme von Gewebeproben zur Zellkultur und damit differenzieller funktioneller Untersuchungen wäre dabei denkbar. Solche Untersuchungen sind allgemein noch wenig erfolgt, die Darstellung von Heterogenitäten beziehen sich meist auf intratumorale Heterogenitäten (siehe Arbeit von M. Gerlinger) (Gerlinger et al., 2012). Ferner sind in der vorliegenden Arbeit bereits an verschiedenen Stellen Publikationen aufgezeigt worden, die sich bereits dieser Problematik annähern (siehe Punkt 4.4).

4.5.2 Untersuchungen in größeren Kollektiven

Da die Fallzahlen der vorliegenden Studie die Relevanz ihrer Ergebnisse limitieren, steht im Weiteren das Anlegen größerer Studien und deren Verfolgung sicher aus klinischer Sicht im Vordergrund und ist zur Validierung der Ergebnisse von großer Wichtigkeit. Hauptsächlich der Frage nach dem zu empfehlenden Grenzwert kann nun mittels seriellen Untersuchungen nachgegangen werden: die Frage nach dem Grenzwert stellt prinzipiell nur eine Frage nach dem besten Kompromiss dar, einen noch nicht bekannten Gradienten einer noch nicht bekannten Eigenschaft zu beschreiben. In diesem Feld liegt sicher das Hauptanliegen zukünftiger Forschung: die Erfassung von Gradienten aus Richtung des Tumors in Richtung des histologisch und / oder molekular normalen Nierenparenchyms. Wenn bei der vorliegenden Studie die Erfassung eben dieser Gradienten teils noch sehr erschwert war, vor allem bei älteren Fällen, kann bei Folgestudien sicher auch auf eine detailreichere Datenlage zurückgegriffen werden und somit signifikantere Ergebnisse erzielt werden.

4.6 Limitationen der Arbeit, kritische Betrachtung des eigenen Vorgehens

Dem Pilotcharakter der vorliegenden Studie schuldend, sind einige Sachverhalte zu nennen, die in die Interpretation der Ergebnisse der Arbeit Eingang finden müssen: An die histopathologische Beurteilung eines Tumorpräparates bei der chirurgischen Kuration eines Nierenzellkarzinoms (wie auch bei anderen menschlichen Malignomen) sind verschiedene Anforderungen

gestellt. Die für den Chirurgen zunächst primär wichtigste ist die Bestätigung einer R0-Situation, sprich ein im Präparat durchweg erkennbarer tumorfreier Schnittrand. Die metrische Dimension dieses tumorfreien Absetzungsrandes hat zu diesem (meist noch intraoperativen) Zeitpunkt keine besondere Relevanz. Hierbei ergab sich jedoch eine für die vorliegende Arbeit entscheidende Schwierigkeit. Da die Dimension in der späteren pathohistologischen Beurteilung häufig nicht bzw. nicht exakt formuliert wurde (Beispielsweise mit Angaben wie ‚wenige Zellen‘ oder ‚sehr knapp‘), konnten einige, potenziell interessante Patienten nicht zur Teilnahme an der Studie herangezogen werden (siehe Ausschlusskriterien). Mit einer einheitlicheren Form der Angaben im Pathologiebericht würde diesem Problem einfach Abhilfe geschaffen werden.

Durch das oben genannte Wegfallen einiger Patienten aufgrund von fehlenden Angaben im Pathologiebericht und aufgrund weiterer in Punkt 2.1 erläuterten Faktoren reduzierte sich das Kollektiv von anfangs 385 Patienten auf 126 auswertbare Patienten. Dies sind für eine derartige Studie sicherlich geringe Fallzahlen, jedoch war der zu beobachtende Zeitraum auf die Jahre 2002 bis 2009 begrenzt (erst seit dem Jahr 2002 wird die Nierenteilresektion am UKT routinemäßig durchgeführt) und somit war aus dem Kollektiv der Urologischen Abteilung des UKT keine höheren Fallzahlen zu erreichen. Weitere an diese Fragestellung anknüpfende Studien sollten sicherlich größere Kollektive anstreben. Zu diesem Zweck sollten auch multizentrische Studien in Erwägung gezogen werden, um die Varianz in den Patientenkollektiven weiter zu verbreitern.

Hierbei sollte auch die Vielschichtigkeit der Fälle im Speziellen besondere Beachtung finden. Ein Kollektiv mit einer breiteren Abdeckung über alle Malignitätsgrade einer Erkrankung (low Grade bis high Grade) ist sicherlich interessanter, bzw. aussagekräftiger für eine derartige Studie und somit ist der eben genannte Ansatz einer multizentrischen (ggf. auch internationalen) Studie erneut zu nennen. Hierbei könnten sich repräsentativere Studienkollektive ergeben und somit die Hypothese evtl. weiter gefestigt werden.

Das Fehlen von molekularen Korrelaten zu diesen Ergebnissen kann zwar formal als Limitation gelten, ist aber im fehlenden Literaturreport begründet und spiegelt erneut den Hypothesen-generierenden Charakter der Studie wieder. Bei etwaigen Folgestudien sollte dann auch zielgerichtetere Literatur vorliegen und damit die Ergebnisse besser untermauert werden können.

4.7 Schlussfolgerung

Es zeigen sich Zusammenhänge zwischen Parenchymsaum und Krankheitsverlauf nach Teilresektion der Niere. Die Breite des mitresezierten Nierenparenchymsaumes hat damit möglicherweise eine onkologische Relevanz. Bereits bei anderen urologischen Malignomen wurde eine molekulare Alteration des benigne erscheinenden Gewebes entlang der histologischen Tumorgrenze nachgewiesen. Aufgrund der vorgelegten Daten sollten daher auch beim NZK weitere Untersuchungen eben diesen Parenchymsaumes auf eine molekulare Infiltration hin erfolgen. Die hierbei erlangten Erkenntnisse müssen dann in einen topografischen Kontext zur histologischen Grenze des Nierenzellkarzinoms gestellt werden, um die molekularen Verhältnisse entlang eben dieser Grenze zu beschreiben. Schlussendlich könnten die Ergebnisse dieser Untersuchungen Einfluss auf die klinische Behandlungsstrategie und damit den onkologischen Erfolg der chirurgischen Therapie des Nierenzellkarzinoms haben.

5 Zusammenfassung

Anstatt der Nephrektomie ist mittlerweile die Nierenteilresektion als therapeutische Option beim Nierenzellkarzinom in den Vordergrund getreten. Dabei wird die Breite des mitresezierten gesunden Nierenparenchymsaumes kontrovers diskutiert. Das angewandte Spektrum reicht von der Enukleation des Tumors entlang dessen Pseudokapsel bis zur Mitresektion eines schmalen Saumes entlang der tumorösen Masse. Aktuelle Daten aus der onkologischen Literatur weisen allerdings auf denkbare tumorbiologische Veränderungen des unmittelbar angrenzenden Nierenparenchyms des befallenen Organs hin, die möglicherweise die histologische Grenze überragen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu evaluieren, inwieweit die Dimension dieses mitresezierten Saumes mit dem weiteren Krankheitsverlauf der betroffenen Patienten in Verbindung steht.

Bei 126 Patienten mit Nierenzellkarzinom und erfolgter Nierenteilresektion im Zeitraum von 2002 bis 2009 wurde histologisch die minimale Breite des mitresezierten Nierenparenchymsaumes gemessen und diese dem onkologischen Verlauf nach der Operation gegenübergestellt. Einschlusskriterien waren bestätigte Diagnose Nierenzellkarzinom, eindeutige Evaluation der minimalen Schichtstärke gesunden Parenchyms, und eine histologisch bestätigte R0-Situation. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen bereits im Vorfeld eine chirurgische Therapie eines Nierenzellkarzinoms durchgeführt wurde oder deren Tumorgöße über 10 cm Durchmesser lag.

Es ergab sich ein medianer Sicherheitsabstand von 1 mm zum Tumor. Die mediane follow-up Zeit lag bei 65.5 Monaten. Neun der insgesamt 126 Patienten (7.1 %) entwickelten im Verlauf ein Rezidiv (fünf lokal, vier fern). Acht der Rezidivfälle konnten in der Gruppe der Patienten mit einem Sicherheitsabstand von bis zu einem Millimeter (Gruppe A) identifiziert werden (10.4 %), wohingegen dies nur bei einem Patienten (2.0 %) aus der Gruppe mit einem Sicherheitsabstand von über einem Millimeter (Gruppe B) der Fall war. Alle fünf Lokalrezidive der Studienkohorte traten ausschließlich bei Patienten

aus der Gruppe A auf ($p = 0.0245$). Ein Sicherheitsabstand von ≤ 1 mm wurde mit dem erhöhten Risiko eines Tumorrezidivs in univariaten und multivariaten Studien in Verbindung gebracht ($p = 0.0531$ bzw. 0.0539).

Die vorliegenden Daten weisen auf eine onkologische Relevanz der tumorangrenzenden, bisher als histologisch wie molekular-physiologisch benigne betrachteten, Gewebeschichten hin. Diese Nierenparenchymschichten sind möglicherweise auf molekularer Ebene bereits maligne verändert. Die vorliegenden Daten können die Betrachtung der chirurgischen Vorgehensweise hinsichtlich onkologischer Sicherheit beim Nierenzellkarzinom beeinflussen. Ferner veranlassen die vorliegenden Daten zu einer näheren molekularen Untersuchung des tumorangrenzenden Gewebes beim Nierenzellkarzinom und möglicherweise auch bei anderen Malignomen.

6 Literaturverzeichnis

Arai E, Kanai Y. (2010) Genetic and epigenetic alterations during renal carcinogenesis. *Int J Clin Exp Pathol.* Dec 13;4(1):58-73.

Arai E, Ushijima S, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y (2009) Genome-wide DNA methylation profiles in both precancerous conditions and clear cell renal cell carcinomas are correlated with malignant potential and patient outcome. *Carcinogenesis.* Feb;30(2): 214-21.

Atkinson RL, Yang WT, Rosen DG, Landis MD, Wong H, Lewis MT, Creighton CJ, Sexton KR, Hilsenbeck SG, Sahin AA, Brewster AM, Woodward WA, Chang JC (2013) Cancer stem cell markers are enriched in normal tissue adjacent to triple negative breast cancer and inversely correlated with DNA repair deficiency. *Breast Cancer Res.*;15(5):R77.

Atschekzei F, Hennenlotter J, Jänisch S et al. (2012) SFRP1 CpG island methylation locus is associated with renal cell cancer susceptibility and disease recurrence, *Epigenetics*, 7:5, 447-457, DOI: 10.4161/epi.19614

Aufderklamm S, Hennenlotter J, Todenhöfer T, Senghaas N, Scharpf M, Gakis G, Rausch S, Mischinger J, Bier S, Stenzl A, Schwentner C, Bedke J (2016) Oncologic Impact of Renal Tissue Adjacent to Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res* June 36 (6) 2865-2869

Bander NH (1987) Monoclonal antibodies: state of the art. *J Urol* 137: 603–612

Becker F, Siemer S, Roterling J et al. (2008) Organ erhaltende Nierentumorchirurgie. *Urologe* 47: 215. doi:10.1007/s00120-008-1651-3

Becker N, Wahrendorf J (1998) Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990. Die 20 häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland im Jahr 2012 (aktualisierte Graphik) Springer, Berlin Heidelberg New York. Und: Fortschreibung im Internet: www.krebsatlas.de

Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P et al. (2001) Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. *Br J Cancer* Sep;85(7):984-90.

Bernhard JC, Pantuck AJ, Wallerand H et al. (2010) Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 57(6): p. 1080-6.

Blom JH, Van Poppel H, Maréchal JM et al. (2009) Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 55(1): p. 28-34.

Brkovic D, Waldherr R (1997) Histogenese, Pathologie und prognostische Faktoren des Nierenzellkarzinoms. In: Staehler G, Pomer S (Hrsg) Nierentumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 51–67

Butler BP, Novick AC, Miller DP et al. (1995) Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical vs. nephron-sparing surgery. *Urology* Jan;45(1):34-40.

Chen XS, Zhang ZT, Du J, Bi XC, Sun G, Yao X. (2012) Optimal surgical margin in nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. *Urology*; 79(4):836-9.

Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF (1999) Rising Incidence of renal cell cancer in the United States. *Jama* 281: 1628–31

Clague J, Lin J, Cassidy A et al. (2009) Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18(3): p. 801-7.

Cohen HT, McGovern FJ (2005) Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*; 353:2477-2490

Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM et al. (2005) Prospective randomized comparison of transperitoneal vs. retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 173: 38–41

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2015) Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registernummer: 043/017OL, <http://leitlinienprogrammmonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>

Dörsam J, Staehler G (2001) Pathologie und Staging des Nierenzellkarzinoms *Onkologe* · 7:707–714 © Springer-Verlag 2001

Dudeck J, Wagner G, Grundmann E, Hermanek P (1999) Qualitätssicherung in der Onkologie – Basisdokumentation für Tumorkranke. 5., revidierte Auflage, Zuckschwerdt Verlag, Germering

Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I (2004) Tumours of the Kidney. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon

Eikrem O, Beisland C, Hjelle K et al. (2016) Transcriptome Sequencing (RNAseq) Enables Utilization of Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Biopsies with Clear Cell Renal Cell Carcinoma for Exploration of Disease Biology and Biomarker Development. Chatziantoniou C, ed. *PLoS ONE*.;11(2):e0149743. doi:10.1371/journal.pone.0149743.

El Dib R, Touma NJ, Kapoor A (2012) Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int*, 110(4): p. 510-6.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* Apr;49(6):1374-403.

Fischer CG, Wächter W, Fuenfecilla PE, Miller J, Weidner W, Dudeck J (1997) Urologische Tumore in Deutschland. *Urologe A* 36: 143–150

Flanigan RC , Mickisch G, Sylvester R et al. (2004) Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 171(3): p. 1071-6.

Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C (1982) Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*; 6:655–63.

George S, Pili R, Carducci MA, Kim JJ (2011) Role of immunotherapy for renal cell cancer in 2011. *J Natl Compr Canc Netw* 9 (9): 1011–8

Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. (2012) Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing, *N Engl J Med*; 366:883-892

Geynisman DM, Wickersham KE (2013) Adherence to targeted oral anticancer medications. *Discov Med*. Apr;15(83):231-41.

Ghandour RA, Danzig MR, McKiernan JM (2015) Renal cell carcinoma: risks and benefits of nephron-sparing surgery for T1 tumors. *Adv Chronic Kidney Dis*. Jul;22(4):258-65.

Gill IS, McClennan BL, Kerbl K, Carbone JM, Wick M, Clayman RV (1994) Adrenal involvement from renal cell carcinoma: predictive value of computerized tomography: *J Urol* 152: 1082–1085

Gill IS, Martin SF, Desai MM, Kaouk JH, Steinberg A, Mascha E, Thornton J, Sherief MH, Strzempkowski B, Novick AC (2003) Comparative analysis of laparoscopic vs. open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol* 170 (1): 64–8

Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, Kaouk JH, Desai MM, Novick AC (2005) Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol* 173: 1903–1907

Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo Jr. JR, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan W, Novick AC (2007)

Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomy for single renal tumors. *J Urol* 178: 41–46

Gill, IS, Eisenberg MS, Aron M, Berger A, Ukimura O, Patil MB, Campese V, Thangathurai D, Desai MM (2011) "Zero ischemia" partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol*, 59(1): p. 128-34.

Hakenberg OW, Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N (2015) Guidelines on Penile Cancer, European Association of Urology

Heidenreich A, Doehn C, Schenck M, Jakse G. (2014) Nierenzellkarzinom. In: Rübben (Hrsg.) Uroonkologie, 6. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 347-397

Heidenreich A, Weissbach L, Hörtl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU, Dieckmann KP; German Testicular Cancer Study Group (2001) Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol*. Dec;166(6):2161-5.

Heni M, Hennenlotter J, Scharpf M, Lutz SZ, Schwentner C, Todenhofer T et al. (2012) Insulin receptor isoforms A and B as well as insulin receptor substrates-1 and -2 are differentially expressed in prostate cancer. *PLoS One*.;7(12):e50953.

Hermanek P, Wittekind C (1994) Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol*. Jan-Feb;10(1):12-20.

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

Huebschman ML, Lane NL, Liu H, Sarode VR, Devlin JL, Frenkel EP (2015) Molecular heterogeneity in adjacent cells in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press). Aug 11;7:231-7. doi: 10.2147/BCTT.S87041.

Imamoglu MA, Bakirta H, Sagnak L, Tuygun C, Ersoy H (2002) A comparison of two different incisional approaches in the surgical treatment of renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 33 (1): 7–11

Kaplan EL, Meier P (1985) Nonparametric estimation from incomplete observations. *JASA*; 53: 457–81

Kanai Y (2010) Genome-wide DNA methylation profiles in precancerous conditions and cancers. *Cancer Sci*. Jan;101(1): 36-45.

Kim SP, Thompson RH (2013) Kidney function after partial nephrectomy: current thinking. *Curr Opin Urol*. 23(2): p. 105-11.

Kreienberg R, Albert US, Follmann M et al (2012) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. In:

Kreienberg R (Hrsg) Leitlinienprogramm Onkologie. 3. Aufl. W. Zuckschwerdt, München

Kumar S, Duque JL, Guimaraes KC, Dicanzio J, Loughlin KR, Richie JP (1999) Short and long-term morbidity of thoracoabdominal incision for nephrectomy: a comparison with the flank approach. *J Urol* 162 (6): 1927–9

Kwon EO , Carver BS, Snyder ME, Russo P (2007) Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours. *BJU Int.* 99(2): p. 286-9

Lam JS, Klatter T, Kim HL et al. (2008) Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Oncology/Hematology* 65 235–262

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2016) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms

Li G, Feng G, Gentil-Perret A et al. (2008) Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol* Aug;180(2):510-3;discussion 513-4.

Li Y, Li B, Xu B, Han B, Xia H, Chen QM, Li LJ. (2015) Expression of p53, p21(CIP1/WAF1) and eIF4E in the adjacent tissues of oral squamous cell carcinoma: establishing the molecular boundary and a cancer progression model. *Int J Oral Sci.* Sep 14;7(3):161-8. doi: 10.1038/ijos.2015.5.

Lippert H (2003) Lehrbuch Anatomie, 6. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, Jena. 355-372

Lindblad P. (2004) Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg*; 93(2):88-96.

Linehan WM, Pinto PA, Srinivasan R, Merino M, Choyke P, Choyke L, Coleman J, Toro J, Glenn G, Vocke C, Zbar B, Schmidt LS, Bottaro D, Neckers L. (2007) Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapeutics. *Clin Cancer Res.* Jan 15;13(2 Pt 2):671s-679s.

Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders PFA, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A; European Association of Urology (2014) EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2014 update. *European Urology*, Volume 67, Issue 5

Matson MA, Cohen EP (1990) Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence and renal cancers. *Medicine* 69 (4): 217–226

Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM et al. (2007) Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *Am J Roentgenol* 188: 563–570

Merseburger AS, Hennenlotter J, Simon P, Muller CC, Kuhs U, Knuchel-Clarke R et al. (2006) Activation of the PKB/Akt pathway in histological benign prostatic tissue adjacent to the primary malignant lesions. *Oncol Rep.*;16(1):79-83.

Minervini A, Ficarra V, Rocco F et al. (2011 a) Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol.* 185(5): p. 1604-10.

Minervini A, Serni S, Tuccio A, Raspollini MR, Di Cristofano C, Siena G, Vittori G, Saleh O, Lapini A, Carini M (2011 b) Local recurrence after tumour enucleation for renal cell carcinoma with no ablation of the tumour bed: results of a prospective single-centre study, *BJU Int.* May;107(9):1394-9

Minervini A, Serni S, Tuccio A, Siena G, Vittori G, Masieri L et al. (2012) Simple enucleation versus radical nephrectomy in the treatment of pT1a and pT1b renal cell carcinoma. *Annals of surgical oncology*; 19(2):694-700.

Minervini A, Campi R, Sessa F, Derweesh I, Kaouk JH, Mari A, Rha KH, Sessa M, Volpe A, Carini M, Uzzo RG (2017) Positive surgical margins and local recurrence after simple enucleation and standard partial nephrectomy for malignant renal tumors: systematic review of the literature and meta-analysis of prevalence. *Minerva Urol Nefrol.* Jan 26.

Novick, AC (1983) Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. *Urol Clin North Am*, 10(4): p. 637- 44.

Olumi AF, Preston MA, Blute ML (2016) Open surgery of the kidney. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (2016) *Campbell-Walsh Urology*, 11th edition, Elsevier/Saunders, Philadelphia, 1446-1483

Pflugfelder A, Kochs C, Blum A et al (2013) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. *J Dtsch Dermatol Ges* 11:1–126

Philippou P, Shabbir M, Malone P, et al. (2012) Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol Sep*;188(3):803-8.

Pignot G, Bigot P, Bernhard JC, Bouliere F, Bessedé T, Bensalah K, Salomon L, Mottet N, Bellec L, Soulié M, Ferrière JM, Pfister C, Drai J, Colombel M, Villers A, Rigaud J, Bouchot O, Montorsi F, Bertini R, Beldegrun AS, Pantuck AJ, Patard JJ (2014) Nephron-sparing surgery is superior to radical nephrectomy in preserving renal function benefit even when expanding indications beyond the traditional 4-cm cutoff. *Urol Oncol.* Oct;32(7):1024-30.

Pischon T, Lahmann PH, Boeing H et al. (2006) Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* Feb;118(3):728-38.

Pox C, Aretz S, Bischoff S et al. (2014) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Kurzversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>

Repassy DL, Becsi A, Tamas G, Weninger T (1999) Comparison of morbidity of lumbar flank approach and transperitoneal approach for radical nephrectomy. *Acta Chir Hung* 38 (3–4): 311–20

Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD et al. (2007) Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* Mar;109(5):868-74.

Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, Berlin

Robson CJ, Churchill BM, Anderson W (1969) The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 101: 297–301

Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC et al. (2009) Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* Jun;27(16):2645-52.

Sheth S, Scatarige JC, Horton KM et al. (2001) Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma. role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 21: 237

Siemer S, Lahme S, Altziebler S, Machtens S, Strohmaier W, Wechsel HW, Goebell P, Schmeller N, Oberneder R, Stolzenburg JU, Becker H, Lüftenegger W, Tetens V, Van Poppel H. (2007) Efficacy and safety of TachoSil as haemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: a randomised prospective study. *Eur Urol*. Oct;52(4):1156-63.

Sim SH, Messenger MP, Gregory WM et al. (2012) Prognostic utility of preoperative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer* Sep;107(7):1131-7.

Spiess PE, Fishman MN (2010) Cytoreductive nephrectomy vs medical therapy as initial treatment: a rational approach to the sequence question in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Control*. 17(4): p. 269-78.

Störkel S, Ebie JN, Adlakha K et al. (1997) Classification of renal cell carcinoma: workgroup no. 1, Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 80: 987–989

Störkel S, Wild PJ, Moch H (2016) Nierentumoren im Erwachsenenalter. In: Amann K, Kain R, Klöppel G (Band-Hrsg.) Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett. Aus der Reihe: Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W (Hrsg.) Pathologie, 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 443-485

Sun M, Lughezzani G, Jeldres C et al. (2009) A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* Nov;56(5):775-81.

Tammela ILJ, Leinonen ASS, Konturi MJ (1991) Comparison excretory urography, angiography, ultrasound and computed tomography for I category staging of renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 25: 283–286

Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ (1986) Histopathology of renal cell tumors (adenomas, oncocytoomas and carcinomas): the basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract* 181: 125–143

Thompson IM, Peek M (1988) Improvement in survival of patients with renal cell carcinoma – the role of the serendipitously detected tumor. *J Urol* 140: 187–190

Timsit MO, Bazin JP, Thiounn N, Fontaine E, Chrétien Y, Dufour B, Méjean A (2006) Prospective study of safety margins in partial nephrectomy: intraoperative assessment and contribution of frozen section analysis. *Urology*. May;67(5): 923-6.

Tosaka A, Ohya K, Yamada K, Ohashi H, Kitahara S, Sekine H, Takehara Y, Oka K (1990) Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *J Urol* 144: 1097–1099

Weikert S, Boeing H, Pischon T et al. (2008) Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* Feb;167(4):438-46.

Welsch U (2006) Repetitorium Histologie, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München. 168-177

Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH (2002) TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. May 1;94(9):2511-6.

Wittekind C, Meyer HJ (2010) UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim

Woldu SL, Weinberg AC, Korets R, Ghandour R, Danzig MR, RoyChoudhury A, Kalloo SD, Benson MC, DeCastro GJ, McKiernan JM (2014) Who really benefits from nephron-sparing surgery? *Urology*. Oct;84(4):860-7.

Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K et al. (2006) Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. PLoS Med Jan;3(1):e13.

Zucchi A, Mearini L, Mearini E, Costantini E, Vivacqua C, Porena M (2003) Renal Cell Carcinoma: Histological Findings on Surgical Margins After Nephron Sparing Surgery. J Urol. 169(3):905-908

7 Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits publiziert:

Aufderklamm S, Hennenlotter J, Todenhöfer T, Senghaas N, Scharpf M, Gakis G, Rausch S, Mischinger J, Bier S, Stenzl A, Schwentner C, Bedke J (2016) Oncologic Impact of Renal Tissue Adjacent to Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res* June 36; (6):2865-2869

Aufderklamm S, Hennenlotter J, Senghaas N, Todenhöfer T, Mischinger J, Böttge J, Gakis G, Scharpf M, Stenzl A, Schwentner C (2014) Prognostic impact of tumor surrounding renal parenchyma in nephron sparing surgery – is simple enucleation really enough? Poster 433; vorgestellt auf dem **29. Kongress der EAU am 13.04.2014** in Stockholm

8 Anhang



Eberhard-Karls-Universität
UKT
Universitätsklinikum Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen

Klinik für Urologie

Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. med. A. Stenzl



Hoppe-Seyler-Str. 3
D-72076 Tübingen

24h-Info-Telefon: ☎ 07071 / 29 – 86000
Sekretariat: ☎ 07071 / 29 – 86613
Poliklinik: ☎ 07071 / 29 – 86670
OP-Terminvergabe: ☎ 07071 / 29 – 84097
Telefax: ☎ 07071 / 29 – 5092
E-Mail: urologie@med.uni-tuebingen.de
Internet: www.uro-tuebingen.de

Klinik für Urologie · Hoppe-Seyler-Str. 3 · D-72076 Tübingen

- Patientenadresse -

- aktuelles Datum -

Ankündigung einer telefonischen Befragung zu Ihrem Krankheitsverlauf

Sehr geehrter Herr/Frau,

Aus unseren Unterlagen geht hervor, dass Sie im Jahr _____ an unserer Klinik wegen eines Nierentumors operiert worden sind.

Als Universitätsklinik sind wir ständig an Qualitätsverbesserungen der Behandlung interessiert. In zahlreichen Forschungsvorhaben sind teilweise auch Informationen der Patienten selbst für uns sehr hilfreich.

Für die Durchführung einer aktuellen wissenschaftlichen Studie, in der untersucht werden soll, wie sich bestimmte Operationstechniken auf den weiteren klinischen Verlauf eines Nierentumors auswirken, wird Sie unser Herr Senghaas in den nächsten Tagen kurz telefonisch kontaktieren. Der Anruf wird maximal 5 Minuten beanspruchen.

Sie werden als erstes um Ihr Einverständnis an der Befragung gebeten, dieses ist selbstverständlich freiwillig. Wir würden Sie um Mithilfe bitten, auch wenn Sie bereits in der Vergangenheit zu ihrer Erkrankung kontaktiert worden sind.

Weiterhin wird er Ihnen den Inhalt und den Zweck des Telefonats beschreiben und Ihnen einige Fragen zum weiteren Verlauf Ihrer Erkrankung seit dem damaligen Zeitpunkt stellen. Die gestellten Fragen betreffen ein eventuelles Wiederauftreten der Tumorerkrankung seit der Operation.

Herr Senghaas ist Mitarbeiter unserer Klinik und unterliegt der ärztlichen Schweigepflicht, alle Angaben werden streng nach den Richtlinien des Datenschutzes bearbeitet

Wir bedanken uns im Voraus ganz herzlich für Ihre Mithilfe und würden uns freuen, wenn Sie unsere Studie durch Ihre Teilnahme unterstützen und wir damit die Behandlungsmöglichkeiten von Nierentumoren zukünftig weiter verbessern könnten.

Für eventuelle Rückfragen können Sie sich beim Ansprechpartner der Studie, Herrn Hennenlotter, gerne telefonisch informieren: Kliniknummer 07071-29-80324.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. C. Schwentner
Ltd. OA d. Klinik f. Urologie



N. Senghaas
Studienkoordination

Stellvertreter:
Prof. Dr. Karl-Dietrich Sievert
☎ 07071 / 29-80349

Leitender Oberarzt:
Prof. Dr. Christian Schwentner
☎ 07071 / 29-80349

Oberärzte:
PD Dr. Jens Bedke
☎ 07071 / 29-80349
Dr. Georgius Gakis
☎ 07071 / 29-80349
Dr. Jörg Seibold
☎ 07071 / 29-80349

Pflegedienstleitung:
Jürgen Weber
☎ 07071 / 29-86686

Bereichscontrolling /
Medizintechnik / EDV:
Dipl. Ing. Martin Schreiber
☎ 07071 / 29-85074

System- Administration:
Andreas Mutsch
☎ 07071 / 29-87203
Andreas Lohmeier
☎ 07071 / 29-85861

Med. Dokumentation:
Lutz Wulf
☎ 07071 / 29-86636

Labor Uro- Onkologie:
Dipl. Biol. Jörg Hennenlotter
☎ 07071 / 29-80324

Labor Gewebezüchtung:
Dr.rer.nat. Martin Vaegler
☎ 07071 / 29-87237

Bereich Klin. Studien:
Dr. Susan Feyerabend
☎ 07071 / 29-87235

Anlage 1: Patientenanschreiben zur Ankündigung der telefonischen Kontaktaufnahme. Individuell für jeden Patienten wurde die entsprechende Adresse, das OP-Datum und das aktuelle Datum in das Anschreiben eingefügt.

Telefonprotokoll für die Erhebung des Krankheitsverlaufs

Fortlaufende Ziffer: _____

OP Datum und bisher vorhandene Historie: _____

Eigentliches Gespräch:

- I. Aufklärung über die Studie, Freiwilligkeit der Teilnahme, Angaben zur Person des zu Befragenden, zum Datenschutz, sowie die Frage nach dem Einverständnis zur Teilnahme.

Dokumentation des Einverständnisses: *Ja* _____ *Nein* _____

Im Falle „*Nein*“: Ende des Gesprächs mit Ausschluss aus der Studie.

- II. Im Falle „*Ja*“: Befragung des postoperativen Krankheitsverlaufs:

Erneutes Auftreten der Erkrankung?

Nein _____ *Ja* _____ Datum: _____

- III. Im Falle „*Ja*“:

An der Niere, die damals operiert worden ist? Auf der Gegenseite? Sind im Verlauf des Krankheitsgeschehens Metastasen aufgetreten?

Ipsilateral: *Nein* _____ *Ja* _____ Datum: _____

Contralateral: *Nein* _____ *Ja* _____ Datum: _____

Lymphogen: *Nein* _____ *Ja* _____ Datum: _____

Fernmetastasen: *Nein* _____ *Ja* _____ Datum: _____

- V. Dank für die Teilnahme

Gesprächsende

Anlage 2: Telefonprotokoll zur Dokumentation der telefonischen Erhebung des follow-ups.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Urologie Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. C. Schwentner durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. C. Schwentner in Zusammenarbeit mit Herrn Dipl.-Biol. J. Hennenlotter.

Sämtliche histologischen Messungen wurden von mir selbst am Institut für Pathologie der Universität Tübingen unter Supervision von Herrn Dr. med. M. Scharpf durchgeführt. Dies gilt auch für die histologischen Fotografien.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch die Herren Dipl.-Biol. J. Hennenlotter, Dr. med. S. Aufderklamm und PD Dr. med. T. Todenhöfer durch mich.

Die telefonische Evaluation des postoperativen Verlaufs wurde mit Unterstützung des Teams des urologischen Labors des UKT ausschließlich durch mich selbst von einem Apparat des urologischen Labors des UKT durchgeführt.

Bei der Diskussion der Ergebnisse erhielt ich Unterstützung von Herrn Dipl.-Biol. J. Hennenlotter, Herrn Prof. Dr. med. J. Bedke und Herrn PD Dr. med. T. Todenhöfer.

Hilfe bei der Umsetzung grafischer Darstellungen erhielt ich von Herrn Dr. med. S. Aufderklamm.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch die Herren Prof. Dr. med. C. Schwentner, Dipl.-Biol. J. Hennenlotter und Prof. Dr. med. J. Bedke verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

München, den 12.07.2017

Nicolas Yannick Keke Senghaas

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. A. Stenzl, dem Ärztlichen Direktor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen, danke ich für das Überlassen dieses Dissertationsthemas und der Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Arbeitsmittel zum Erstellen der Doktorarbeit.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. C. Schwentner möchte ich an dieser Stelle für die Betreuung während des Erstellens meiner Dissertation und für das Korrekturlesen des Manuskriptes danken. Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. med. J. Bedke für die Betreuung des 3. Kapitels der Arbeit danken.

Den Herren Dr. med. S. Aufderklamm und PD Dr. med. T. Todenhöfer möchte ich für die freundliche Zusammenarbeit und die Hilfe beim Erstellen des Manuskripts und bei der Auswertung der erhobenen Daten danken.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dipl.-Biol. J. Hennenlotter. Er war für mich zu jedem Zeitpunkt als Ansprechpartner für Fragen, Ideen oder Anregungen, nicht nur die Dissertation betreffend, erreichbar und hat maßgeblich zur erfolgreichen Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen. Seinem Sohn Nicolas möchte ich an dieser Stelle auch danken, seine unbefangene Sicht der Dinge half mir oft, den Wald vor lauter Bäumen wieder zu erkennen.

Dem Team des Urologischen Labors und hier im speziellen Frau U. Kühls möchte ich ebenso Danke sagen, da es mir immer freundlich begegnet ist und mich in vielerlei Hinsicht Unterstützt hat, auch wenn dafür die eigene Arbeit oftmals liegen blieb. Dies ist keine Selbstverständlichkeit und verdient besonderen Dank.

Herrn Dr. med. M. Scharpf vom Institut für Pathologie des UKT danke ich für die Supervision beim Erheben der Daten, für das zur Verfügung stellen der Mikroskope an seinem Institut, die freundliche Unterstützung beim Erstellen der mikroskopischen Bilder und seine stets nette und immer hilfsbereite Art, auch außerhalb seiner Arbeitszeiten.

Herrn L. Wulf aus der Verwaltung des UKT danke ich für das Zusammenstellen der Datenbank aus dem klinikinternen Patientennetz des UKT.

Frau B. Trilling vom Comprehensive Cancer Center Tübingen möchte ich danken, da sie beim Erheben der follow-up Daten eine entscheidende Rolle gespielt hat.

Herrn Daniel Möricke danke ich für den hilfreichen fachlichen Input seinen interessanten Beruf betreffend.

Natürlich möchte ich auch meiner Familie danken. Allen voran meiner Mutter Dagmar. Ohne ihre unermüdliche Fürsorge und gute Erziehung hätte ich den Weg an die Universität und damit auch zu diesem faszinierenden Beruf nie erreicht. Mama, Danke für alles. Meiner Schwester Annika danke ich dafür, dass sie mir immer ein gutes Vorbild, hervorragende Lektorin und natürlich stets eine gute Schwester war und ist.

Zuletzt möchte ich noch von ganzem Herzen meiner lieben Freundin Julia danken. Du hast mich immer wieder motiviert, mich nie im Stich gelassen und mich mit viel Kraft beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt. Du bist einfach wundervoll.