

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. M. S. Michel)

Der Einfluss einer partiellen Nephrektomie ohne Ischämie auf die
postoperative Nierenfunktion: Mehr- bzw. Minderwert gegenüber der
partiellen Nephrektomie mit Ischämie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
(Sophia Louise Fenner)

aus
(Freiburg im Breisgau)
(2019)

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referentin: Frau Prof. Dr. med. Nina Wagener

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1 EINLEITUNG.....	2
1.1 Nierentumore.....	2
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	2
1.1.2 Klarzelliges Nierenzellkarzinom.....	2
1.1.3 Papilläres Nierenzellkarzinom.....	3
1.1.4 Chromophobes Nierenzellkarzinom.....	3
1.1.5 Sammelrohrkarzinom/ Ductus-Bellini-Karzinom.....	3
1.1.6 Unklassifizierte Nierenzellkarzinome.....	4
1.1.7 Angiomyolipom.....	4
1.1.8 Onkozytom.....	4
1.2 Diagnostik.....	4
1.2.1 Klinische Diagnostik.....	4
1.2.2 Bildgebung.....	5
1.2.3 Biopsie.....	6
1.3 Staging.....	6
1.3.1 TNM-Klassifikation.....	6
1.3.2 Grading.....	7
1.4 Therapie.....	7
1.4.1 Partielle Nephrektomie.....	7
1.4.2 Radikale Nephrektomie.....	9
1.4.3 Aktive Überwachung und ablativ Verfahren.....	9
1.5 Funktionelle Ergebnisse der partiellen Nephrektomie.....	10
1.6 Onkologisches Ergebnis.....	14
1.7 Nephrometrie.....	14
1.8 Fragestellung.....	16

2	MATERIAL UND METHODEN.....	18
2.1	Patientenkollektiv.....	18
2.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	18
2.2.1	Matched-pair Analyse	18
2.3	Datenerhebung.....	19
2.3.1	Patientendaten.....	19
2.3.2	Histopathologische Daten.....	19
2.3.3	Langzeitverlauf.....	19
2.3.4	Nierentumorklassifikation.....	20
2.3.5	Operationsverfahren und Dauer	20
2.3.6	Geschätzter Blutverlust.....	21
2.3.7	Perioperative Komplikationen	21
2.3.8	Nierenfunktion.....	21
2.4	Statistische Auswertung	22
2.4.1	Deskriptive Statistik.....	22
2.4.2	Analytische Statistik.....	22
3	ERGEBNISSE.....	24
3.1	Patientencharakteristika	24
3.1.1	Alter und Geschlecht.....	24
3.1.2	BMI.....	24
3.1.3	ASA-Klassifikation.....	25
3.1.4	Tumorcharakteristika	25
3.1.5	Präoperativer Hypertonus und Diabetes mellitus.....	29
3.2	Präoperative Nierenfunktion	29
3.3	Hb und Anämie.....	30
3.4	Intraoperative Daten	31
3.4.1	Operationsdauer	31
3.4.2	Ischämiedauer	31
3.4.3	Blutverlust	31
3.4.4	Weiteres.....	31
3.5	Postoperative Daten	33
3.5.1	Postoperative Komplikationen	33
3.5.2	Krankenhausaufenthalt.....	34
3.6	Postoperative Nierenfunktion.....	35

3.6.1	GFR während des stationären Verlaufs.....	35
3.6.2	Akutes Nierenversagen.....	36
3.6.3	Resektatvolumen	37
3.7	Nierenfunktion im Langzeit Verlauf.....	38
3.7.1	Fragebogenauswertung	38
3.8	Einflussfaktoren auf die Langzeit-Nierenfunktion	41
3.8.1	Alter.....	41
3.8.2	Geschlecht.....	42
3.8.3	BMI.....	42
3.8.4	Präoperativer Hypertonus	43
3.8.5	Präoperativer Diabetes mellitus	44
3.8.6	Malignität.....	45
3.8.7	Volumenverlust von gesundem Gewebe am Gesamtresektat.....	45
3.9	Uni- und multivariate Analyse	46
4	DISKUSSION.....	48
4.1	Einleitung.....	48
4.2	Ischämie vs. Volumenverlust.....	49
4.3	Ausblick	57
5	ZUSAMMENFASSUNG	59
6	LITERATURVERZEICHNIS	61
7	TABELLARISCHER ANHANG.....	73
7.1	Tabellenverzeichnis.....	73
7.2	Abbildungsverzeichnis	73
7.3	Fragebogen	75
8	LEBENS LAUF	76

9 DANKSAGUNG.....77

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ABC	Aterial-based Complexity
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AML	Angiomyolipom
ANV	Akutes Nierenversagen
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
C-Index	Centrality Index Score
CKD	Chronic Kidney Disease
cm	Zentimeter
CNV	Chronisches Nierenversagen
CT	Computertompgraphie
DAP	Diameter-Axial-Polar Score
EVL	Excisional Volume Loss
G	Grad der Differenzierung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
HU	Housefield Unit
ISUP	International Society of Urological Pathology
LPN	Laparoskopische partielle Nephrektomie
LRN	Laparoskopische radikale Nephrektomie
min	Minuten
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OP	Operation
OPN	Offene partielle Nephrektomie
PADUA-Score	Preoperative Aspects and Dimensions used for Anatomical Scores
PN	Partielle Nephrektomie
PN+	Partielle Nephrektomie mit Ischämie
PN-	Partielle Nephrektomie ohne Ischämie
PRAIV	Prozentualer Anteil reseziertes und ischämisches Volumen
R	Resektionsrand
RAIV	Reseziertes und ischämisches Volumen
RN	Radikale Nephrektomie
RPN	Roboterassistierte partielle Nephrektomie
SD	Standardabweichung
UICC	Union Against Cancer
V	Infiltration des venösen Systems
WIT	Warm Ischemic Time
z.B.	zum Beispiel

1 EINLEITUNG

1.1 Nierentumore

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Tumoren der Niere können benigne oder maligne sein. Das Nierenzellkarzinom macht etwa 2-3% aller Karzinome aus und ist der häufigste maligne Nierentumor (1). Männer sind im Gegensatz zu Frauen 1,5 Mal häufiger betroffen. Nierenzellkarzinome verursachen 2,6% der Krebssterbefälle bei Männern und 2,1% bei Frauen (2), die Inzidenzrate ist zwischen dem 60. – 70. Lebensjahr am höchsten (3). Sie variiert zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen und Regionen auf der Welt. Das Nierenzellkarzinom tritt häufiger in West- und Osteuropa, Nordamerika, Australien und Skandinavien auf, weniger in Asien, Afrika und Pazifik (4). Durch die zunehmende Anwendung bildgebender Diagnostik, insbesondere dem Ultraschall, ist es in den letzten Jahren zu einer signifikant steigenden Inzidenz der zufällig entdeckten Nierenzellkarzinome gekommen. Die Inzidenz der diagnostizierten Nierenzellkarzinome lässt sich aber auch auf die zunehmende Exposition von Risikofaktoren und möglichen neuen Risikofaktoren für diese Karzinome zurückführen (5, 6). Die Mortalität des Nierenzellkarzinoms nimmt seit 1990 in Europa ab (3, 7).

Übergewicht, Hypertonie und Rauchen ist mit einem erhöhten Risiko für ein Nierenzellkarzinom assoziiert (8-10). Bei Patienten mit erstgradig erkrankten Verwandten ist das Risiko für das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms ebenfalls erhöht (11, 12). Auch Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und erworbenen Zystenniere haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken (13-15).

1.1.2 Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist mit 70% der häufigste histologische Typ unter den malignen Nierentumoren (16). Es hat verglichen mit dem papillären Typ I, und chromophobem Nierenzellkarzinom eine ungünstigere Prognose, wobei laut einer Studie die 5-Jahres Überlebensrate bei dem TNM Stadium I bei 91%, bei Stadium II bei 74%, bei Stadium III bei 67% und bei Stadium IV bei 32% liegt (17, 18). Es handelt sich um ein meist scharf begrenztes und stark vaskularisiertes Karzinom,

dessen klares Zytoplasma reich an Glycogen und Lipiden ist (19, 20). Eine Mutation des *Hippel-Lindau* Gens ist in einer Vielzahl der Fälle mit klarzelligen Nierenzellkarzinomen assoziiert (20).

1.1.3 Papilläres Nierenzellkarzinom

Die zweithäufigste histologische Art unter den Nierenzellkarzinomen ist das papilläre Nierenzellkarzinom. Es macht 10-15% aus. Morphologisch und zytogenetisch lässt sich das papilläre Nierenzellkarzinom in zwei Subtypen unterteilen (20-22): Typ I tritt sporadisch auf und weist eine späte Metastasierungstendenz auf. Es neigt zum exophytischen Wachstum mit Pseudonekrosen und Pseudokapsel. Typ II tritt multipel auf und geht mit einer schlechteren Prognose einher (19).

1.1.4 Chromophobes Nierenzellkarzinom

Das chromophobe Nierenzellkarzinom entsteht aus dem Sammelrohrepithelium. Es hat die beste Prognose unter den malignen Nierentumoren und es besteht ein niedriges Risiko für Metastasierung, Progression oder tödlichen Verlauf (19, 23). Tumoren mit mikroskopisch sichtbarer Nekrose und sarkomatoiden Veränderungen werden mit aggressiverer Entwicklung assoziiert (24). Das Fuhrmann Grading liefert keine Informationen bezüglich der Folgen und des Überlebens des chromophoben Karzinoms (25, 26). Histomorphologisch lassen sich verschiedene Formen unterscheiden. Der eosinophile Typ, welcher bilateral und multifokal auftritt, der klassische Typ, welcher mit nekrotischem und sarkomatoidem Wachstum assoziiert ist und mit einem hohen Risiko für Metastasierung einhergeht und eine Mischform (24, 27).

1.1.5 Sammelrohrkarzinom/ Ductus-Bellini-Karzinom

Bei weniger als 2% der Raumforderungen der Niere handelt es sich um Sammelrohr- oder Ductus-Bellini-Karzinome (28). Es geht mit einer niedrigen Überlebensrate und sehr schlechten Prognose einher, da die meisten Patienten im Verlauf Metastasen entwickeln (29-31). Es entsteht aus dem medullären Sammelrohr und betrifft besonders junge Patienten (19).

1.1.6 Unklassifizierte Nierenzellkarzinome

Bei den unklassifizierten Karzinomen der Niere handelt es sich um eine aggressive Form von Karzinomen. Dies ist laut einiger Studien darauf zurückzuführen, dass 90% der Patienten mit unklassifizierten Karzinomen bei Erstdiagnose bereits in regionale Lymphknoten oder andere Körperteile metastasiert sind (32, 33).

1.1.7 Angiomyolipom

Das Angiomyolipom (AML) gehört mit 3% aller Nierentumoren zu den benignen Raumforderungen der Niere, wobei Frauen vier Mal häufiger betroffen sind als Männer. Es besteht ein Zusammenhang mit dem Auftreten bei Patienten mit tuberöser Sklerose (20, 34, 35). Es ist durch ein langsames und gleichmäßiges Wachstum sowie einer geringen Morbidität gekennzeichnet (34). Zu den potenziell malignen Angiomyolipomen gehört das epitheloide AML, welches nach klinisch-pathologischen Parametern in verschiedene Risikogruppen eingeteilt wird (36).

Obwohl es sich um eine benigne Raumforderung der Niere handelt, kann es als Komplikation zu lebensgefährlichen retroperitonealen Blutungen oder Blutungen in die ableitenden Harnwege kommen. Das Blutungsrisiko hängt dabei von Risikofaktoren wie der Tumorgröße, Symptomen, Gefäßinfiltration und Patienten mit tuberöser Sklerose ab (35, 37).

1.1.8 Onkozytom

Bei 3-7% der epithelialen Neoplasien der Niere handelt es sich um Onkozytome. Es handelt sich häufig um benigne Befunde, die selten Symptome verursachen (38).

1.2 Diagnostik

1.2.1 Klinische Diagnostik

Die meisten Nierenzellkarzinome werden heutzutage durch Zufall entdeckt (39). Stellt sich ein Patient mit Symptomen vor, handelt es sich oftmals um ein höheres Tumorstadium. Durch Infiltration des Tumors in das ableitende Harnsystem können akute oder chronische Flankenschmerzen und Hämaturie auftreten und Blutungen des Tumors können eine Anämie hervorrufen (40). Ein Drittel der Patienten äußert typische B-Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit, bei ca. 10-40% der Patienten äußert sich das Nierenzellkarzinom durch ein Paraneoplastisches

Syndrom. Hierbei handelt es sich um klinische Symptome, die im Rahmen einer malignen Erkrankung auftreten können (41, 42) und beim Nierenzellkarzinom endokrine Funktionsstörungen, wie Hyperkalziämie, Bluthochdruck, Polyzythämie durch eine gesteigerte Erythropoetin Produktion, ein Cushing Syndrom und nicht-endokrine Funktionsstörungen wie z.B. Koagulopathien, Anämie, Amyloidose und Neuromyopathien hervorrufen können (42, 43).

1.2.2 Bildgebung

1.2.2.1 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) gilt als Goldstandard zum Staging von Raumforderungen der Niere. Sie weist eine Sensitivität von 91% auf (44) und gibt Auskunft über die Tumorausbreitung, mögliche venöse Infiltration, Vergrößerung lokaler Lymphknoten und Zustand der Nebennierenrinde und anderen angrenzenden Organen (20). Besonders wichtig ist diese Bildgebung bei der Planung von Nierenerhaltenden Operationen (44).

Wichtiges Kriterium für die Differenzierung zwischen einem malignen und benignen Befund ist die Kontrastmittelanreicherung. Vaskuläre Tumoren haben eine stärkere Kontrastmittelanreicherung als hypovaskuläre Tumore. Die Kontrastmittelanreicherung wird durch *Housefield Units* (HU) gemessen; bei einer Zunahme von 15-20 HU geht man von einem malignen Befund aus (45). Wichtig bei der Examinierung der Raumforderung ist die Beurteilung vor- und nach der Kontrastmittelinjektion, welche sich in 3 Phasen unterteilt: die Kortikomedulläre-, Nephrographische- und Ausscheidungsphase (46).

1.2.2.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist indiziert bei Patienten mit Allergie gegen intravenöses jodhaltiges Kontrastmittel und zur Vermeidung einer Strahlenexposition (20, 47). Es bietet zusätzliche Informationen bei venöser Infiltration und lokal fortgeschrittener Malignität (20, 48).

1.2.2.3 Sonographie

Die Sonographie, welches den Patienten im Gegensatz zum CT keiner Strahlenbelastung aussetzt, eignet sich als nichtinvasive Darstellung von

Nierentumoren. Die diagnostische Aussagekraft ist allerdings bei der Darstellung vom Retroperitoneum und perinephritischem Gewebe limitiert (49-51). Bei Nierenerhaltenden Operationen kommt die Sonographie intraoperativ für die Darstellung der intrarenalen Tumorausbreitung zum Einsatz (52). Für die Diagnostizierung von avaskulären Läsionen wie z.B. Nierenzysten und Infarkten kann zusätzlich noch die Sonographie mit Kontrastmittel hinzugezogen werden (53).

1.2.3 Biopsie

Durch bildgebende Diagnostik wie z.B. das CT, kann in seltenen Fällen nicht zwischen einer benignen und malignen Raumforderung der Niere unterschieden werden (54). Die Nierenbiopsie kann zur Differenzierung zwischen primären Tumoren der Niere und Metastasen anderer bekannter Primärtumore beitragen. Des Weiteren kann durch die Biopsie ein Nierenlymphom und ein Abszess diagnostiziert werden (55). Sie sollte besonders bei älterer- bzw. gesundheitlich eingeschränkten Patienten zur Anwendung kommen, um hier im Falle eines benignen Befundes eine Operation zu vermeiden. Zusätzlich kann so die Rate an unnötigen Operationen bei benignen Tumoren verringert werden (56). Komplikationen sind bei der Biopsie selten, mit 1-2% kommt es am häufigsten zu Blutungen (55).

1.3 Staging

1.3.1 TNM-Klassifikation

Zur Einteilung des Nierenzellkarzinoms wird die TNM-Klassifikation angewendet, welche von der *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* aufgestellt wurde (57). Stadium I umfasst T1 Tumore (<7cm) limitiert auf die Niere, wobei weiter in T1a <4cm und T1b >4- <7cm unterteilt wird. Stadium II Tumore sind ebenfalls auf die Niere begrenzt, aber größer im Durchmesser (T2a>7cm, T2b>10cm). T3 Tumore überschreiten die Nierenkapsel und infiltrieren das venöse Gefäßsystem, befinden sich aber noch innerhalb der Gerota Fascie und werden als Stadium III gewertet. Zusätzlich zählt zu Stadium III der N0-1 Status. Tumoren der Klasse T4 klassifizieren das Wachstum über die Gerota Fascie hinaus sowie die Infiltration in die Nebenniere. Hier wird jeder N-Status und M0/1 dazugezählt. Bei jedem M1 Status handelt es sich um das Tumor Stadium IV (19, 58).

1.3.2 Grading

Das *Fuhrmann Nuclear Grading System* ist das weltweit am häufigsten angewandte Grading System bei Nierentumoren und basiert auf dem Aussehen, Form und Zusammensetzung des Zellkerns. Die Einteilung erfolgt in Grad I-IV, wobei Grad I am besten differenziert ist und bei Grad IV die Differenzierung der Zellen fehlt (59). Die Fuhrmann Graduierung sollte bei chromophoben Nierenzellkarzinomen nicht angewendet werden (60). Laut WHO-Empfehlung von 2016 sollte aktuell für das Grading die *International Society of Urological Pathology (ISUP)* angewendet werden, welche sich nur auf die Größe und Form des Nukleus konzentriert (60, 61).

1.4 Therapie

1.4.1 Partielle Nephrektomie

Die partielle Nephrektomie (PN) ist heutzutage Goldstandard bei der Behandlung von (60)T1a (<4cm) und T1b Tumoren (<4 - <7cm) (62, 63). Absolute Indikation zum Versuch des Organerhalts stellen Patienten mit anatomischer und funktioneller Einzelniere dar, relative Indikation Patienten mit möglichem Funktionsverlust oder zukünftig eingeschränkter Funktion der kontralateralen Niere durch den Einfluss von Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Arteriosklerose und arterieller Hypertonie (20, 64). Durch die PN kann die sichere onkologische Exzision von Nierentumoren gewährleistet werden und im Gegensatz zur radikalen Nephrektomie (RN) wird funktionelles Nierengewebe erhalten und so die Auswirkungen auf die Nierenfunktion, in Form vom Abfall der GFR postoperativ, reduziert (62, 65-67). Das Risiko eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln ist für Patienten mit einer RN signifikant höher als für Patienten mit einer PN (67, 68). Außerdem profitieren Patienten durch die Behandlung mit der PN zusätzlich von einer besseren Lebensqualität postoperativ im Vergleich zu der RN (69). Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder komplizierteren Tumorlokalisationen wird die PN nicht empfohlen. Die Tumorresektion kann offen, laparoskopisch oder roboterassistiert durchgeführt werden, was im Folgenden erläutert wird (20).

Das Ziel der PN ist die Nierentumorentfernung mit bestmöglicher Schonung des gesunden Nierenparenchyms (70). Bei der Wahl zwischen offener oder laparoskopischer PN (LPN) ergibt sich kein Unterschied im Hinblick auf das onkologische Ergebnis bzw. Überleben (71). Vorteile der LPN gegenüber der offenen partiellen Nephrektomie (OPN) ergeben sich aus einem geringeren Blutverlust und

kürzeren Krankenhausaufenthalt, während bei der OPN dafür oft eine kürzere Ischämie-Zeit benötigt wird. Bezüglich der Operationszeit gab es in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse bei dem Vergleich der beiden Operationsverfahren (71, 72).

1.4.1.1 Offene partielle Nephrektomie

Die OPN wird vor allem bei großen und schwierig gelegenen Nierentumoren empfohlen (73). Dabei wird der retroperitoneale Zugang von den meisten Chirurgen bevorzugt (64). Das Krebspezifische- und das Lokalrezidivfreie Überleben beträgt nach 5 Jahren 81% und 89% (74). Die OPN ist mit einer geringeren Ischämiedauer als die LPN assoziiert, kommt es dennoch zu einer längeren Ischämiezeit sollte für die intraoperative Hypothermie der Niere Eis verwendet werden (75, 76). Nachteile der OPN sind die umfangreiche Inzision der Muskulatur (77).

1.4.1.2 Laparoskopische partielle Nephrektomie

Indikationen für die LPN wurden über die letzten Jahre vielseitig erweitert und können mittlerweile auch bei pT1b und pT2 Tumoren gestellt werden (78, 79). Allerdings handelt es sich bei der LPN um eine technisch aufwendige Operation, die mit einer langen Lernkurve verbunden ist (80). Die Wahl des Zugangsweges - transperitoneal oder retroperitoneal – wird durch den operierenden Chirurgen, die Tumorlokalisation und –Größe entschieden. Dabei wird für die meisten Tumoren, besonders anterior gelegene Tumoren der transperitoneale Zugang bevorzugt, während der retroperitoneale Zugang bei posterior- und posteriomedial gelegenen Tumoren zur Anwendung kommt (81, 82).

Das Abklemmen der Nierenarterie, -Vene oder Arterie und Vene, bietet eine klare Sicht auf das Resektionsbett und den zu resezierenden Tumor und mindert somit auch das Risiko für positive Resektionsränder (81, 83). Das Abklemmen von segmentalen Arterien minimiert die durch Ischämie entstehenden Verletzungen und führt postoperativ zu einer besseren Nierenfunktion als das Abklemmen der Nierenhauptarterie (82). Sollte die Ischämie-Zeit >20 min betragen, wird die Einleitung einer Nierenhypothermie (kalte Ischämie) empfohlen. Dabei kann die intraoperative Anwendung von Eis zur Oberflächenkühlung-, Injektion eiskalter Lösungen in die Nierenarterie- oder ureterale retrograde Injektion von gekühlter

Kochsalzlösung verwendet werden (84-86). Häufig wird bei der LPN ein Abklemmen der Nierengefäße durchgeführt, da dadurch eine bessere Sicht auf das Tumorbett und das eröffnete Parenchym und dessen Verschluss gewährleistet wird. Eine LPN ohne Abklemmen der Nierengefäße erfolgt nur in ausgewählten Fällen (87).

1.4.1.3 Roboterassistierte partielle Nephrektomie

Die roboterassistierte partielle Nephrektomie (RPN) gilt heutzutage an entsprechenden Zentren als sichere Technik bei der Entfernung von Nierentumoren (88). Die Wahl zwischen dem transperitonealen und retroperitonealen Zugang ergibt wie bei der LPN keinen Unterschied bezüglich der sicheren Tumorexzision, allerdings ist die RPN mit einer kürzeren warmen Ischämie-Zeit verbunden als die LPN (89, 90). Die häufigsten Komplikationen sind Urin Leckage und postoperative Blutungen (91-94).

1.4.2 Radikale Nephrektomie

Bei der RN wird die vom Tumor befallene Niere entfernt (70). Die RN galt lange als Goldstandard, wird aber mehr und mehr durch die PN ersetzt, da sie bei Tumoren <7 cm ähnliche onkologische Ergebnisse erzielt, jedoch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Tumors der kontralateralen Niere- und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung chronischer Nierenerkrankungen besteht (54, 70). Im Vergleich zur PN hat die RN einen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion (67, 95, 96).

1.4.3 Aktive Überwachung und ablativ Verfahren

Durch den Einsatz von CT, MRT und Ultraschall kam es in den letzten Jahrzehnten zu einem Anstieg der Inzidenz von Raumforderungen der Niere (97). Bei ca. $\frac{3}{4}$ der Nierentumore handelt es sich um T1 und T2 Tumorstadien, in 2% der Fälle handelt es sich bei Erstdiagnose um Tumoren des Stadiums T4 (98). Bis zu 30% der vermuteten Nierenzellkarzinome stellen sich nach Exzision oder Biopsie als benigne heraus, weshalb Active Surveillance, die Überwachung des Tumors mittels bildgebender Diagnostik wie CT, MRT und Ultraschall, und Intervention bei Größenzunahme der Raumforderung eine Behandlungsmöglichkeit für ältere Patienten ist, besonders um die Morbidität einer Operation zu vermeiden (20, 99, 100). Die meisten Nierenzellkarzinome haben ein niedriges Metastasierungspotenzial. Bei schnellem oder plötzlichem rasantem Tumorwachstum

und einem Durchmesser von 4 cm, sowie bei jungen Patienten wird zum Eingriff geraten (100).

Die Kryo- und Radiofrequenzablation von Nierentumoren zählen zu den minimal invasiven Verfahren. Indikationen für ablativ Verfahren sind durch Zufall entdeckte kortikale Nierentumore bei älteren Patienten, Patienten mit genetischer Prädisposition für multiple Tumoren, mit Einzelniere und dem Auftreten von Tumoren in beiden Nieren (20). Es stellt eine Alternative Behandlung für Patienten mit hohem chirurgischem Risiko und Raumforderungen der Niere <4cm bzw. bis 3 cm dar (88, 101). Patienten mit Gerinnungsstörungen stellen eine absolute Kontraindikation für diese beiden Verfahren dar (102).

1.5 Funktionelle Ergebnisse der partiellen Nephrektomie

1.5.1.1 TRIFECTA

TRIFECTA dient als Beurteilung und Maßstab der Qualität und Effektivität von PN bei Raumforderungen der Niere (103). An Hand von klaren Kriterien können verschiedene operative Verfahren untereinander besser miteinander verglichen werden (104). TRIFECTA umfasst drei entscheidende Kriterien-, den Nierenfunktionserhalt bzw. minimalsten Nierenfunktionsverlust, freie Resektionsränder und keine Komplikationen bis zu 3 Monate postoperativ (105, 106). Bezüglich der Kriterien gibt es zwischen den Institutionen und Studien verschiedene Auslegungen.

Hung et al. fasste in der Definition von TRIFECTA den freien Resektionsrand, keine urologischen Komplikationen und keinen Nierenfunktionsverlust von >90% zusammen (107).

Buffi et al. und Porpiglia et al. definierten das bestmögliche perioperative Ergebnis mit dem Begriff *MIC*, *M (negative Margin)* für negativer/freier Resektionsrand, *I (Ischemia)* für eine maximale Ischämiedauer von 20 Minuten und *C (no major complications)* keine schweren Komplikationen (108, 109).

Homayoun et al. definierte und verwendete in ihrer Studie das *Perfecta*; so wurde zu den Kriterien Nierenfunktionserhalt durch eine Warm Ischemic Time (WIT) <25 min., keine Komplikationen, freie Resektionsränder, der Erhalt von mind. 90% der GFR hinzugefügt und ausgewertet. Zusätzlich wurde in der Studie belegt, dass der intraoperative Blutverlust, Operationsdauer, RENAL Score Werte von 10-12 Punkten

und Tumorgröße negative Vorhersagewerte waren in Hinsicht auf Erfüllung der TRIFECTA Kriterien (110).

Kim et al. verwendete die gleiche Auslegung der Kriterien wie Buffi et al., zog zusätzlich aber noch das Kriterium CKD (Chronic Kidney Disease) Stadiumsanstieg auf Stufe III, IV und V hinzu (111). Auch in einer Studie von Carneiro et al. wurde der R0 Status, WIT <25min., keine Komplikationen definiert durch die Clavien-Klassifikation <2 und zusätzlich der Nierenfunktionserhalt von >80% der präoperativen Nierenfunktion gemessen durch die GFR bzw. das CKD Stadium III-IV 3 Monate postoperativ in die Auswertung mit einbezogen (112).

1.5.1.2 Komplikationen nach partieller Nephrektomie

Nach der PN kommt es bei 3-6% zu schweren Komplikationen nach der Clavien-Dindo Klassifikation (113).

Die häufigsten Komplikationen nach PN sind Blutungen und Urin Leckage (114). In etwa 4-5% der Fälle kommt es nach der PN zu Urin Leckage (115, 116). Die Behandlung erfolgt meistens konservativ durch den Einsatz von urethralen Stents oder Drainagen (117). Ähnlich wie bei den Blutungskomplikationen ist ein höherer Nephrometrie Score wie zum Beispiel die Nähe des Tumors zum Sammelrohr und die Tumorgröße mit der postoperativen Entwicklung von Urin Leckage verbunden (118).

Die Transfusionsrate nach PN liegt zwischen 4,3 – 20% (119, 120). Bei einem hohen intraoperativen Blutverlust, kann es zu einer längeren Hospitalisierung der Patienten kommen (121). Kommt es postoperativ zu starken Blutungen können diese in vielen Fällen durch Embolisation der Gefäße behandelt werden. Nur wenige Patienten benötigen eine Re-operation zur Blutstillung (71, 117).

Eine Ursache für postoperative Blutungen sind Pseudoaneurysmen der Nierengefäße, die lebensgefährliche sein können (122-124). In 5% der Fälle werden sie symptomatisch in Form von persistierender Hämaturie, signifikantem Abfall des Hämoglobin-Wertes (Hb-Wert) und plötzlichem Auftreten von Flankenschmerzen (125, 126). Meistens treten Pseudoaneurysmen in den ersten zwei Wochen postoperativ auf, in wenigen Fällen >25 Tage nach dem operativen Eingriff (126-128). Bei der Ruptur eines Pseudoaneurysmas folgt die Therapie durch Embolisation. Es gibt anatomische, chirurgisch und patientenbedingte Risikofaktoren, die für die Entstehung von Komplikationen verantwortlich sind (114). Faktoren wie ein niedriger

präoperativer Hb-Wert ist ein unabhängiger Vorhersagewert für die Entwicklung allgemeiner postoperativer Komplikationen, während ein höherer präoperativer Hb-Wert einen protektiven Faktor darstellt (113, 129).

Anatomische Risikofaktoren werden durch die Nephrometrie Scoring Systeme beschrieben und korrelieren mit dem allgemeinen Risiko Komplikationen zu entwickeln (130). So erhöht ein PADUA Score von >8 Punkten das Risiko 13-fach perioperative Komplikationen zu entwickeln und ein Score von >10 sogar 30-fach (131-133).

Chirurgische und patientenbedingte Risikofaktoren sind in der Regel nicht zu beeinflussen, spielen aber bei der Wahl des Operationsverfahren eine entscheidende Rolle (93).

Patientenbedingte Risikofaktoren wie ein hoher ASA-Score (American Society of Anaesthesiologists) und Tabakkonsum neigen zu intraoperativen Blutungskomplikationen und der folgenden Applikation von Bluttransfusionen, wobei diese Komplikation dabei keine Auswirkungen auf die Hospitalisierung hat (134).

1.5.1.3 Erhalt der Nierenfunktion nach partieller Nephrektomie

Obwohl die PN postoperativ mit einer besseren Nierenfunktion einhergeht als die RN, kommt es auch nach der PN zu einem Abfall der Nierenfunktion wegen Resektion von funktionellem Nierengewebe und Schäden durch die Ischämie. Bei Patienten mit bilateralen Nieren kommt es zu einem Abfall von ca. 10% der globalen Nierenfunktion. Betrachtet man allein die operierte Niere kommt es dort zu einem Funktionsverlust von 20 % (135, 136). Das Auftreten eines akuten oder chronischen Nierenversagens nach PN variiert in der Literatur je nach Operation, Komorbiditäten, Patientencharakteristika und präoperativer Nierenfunktion (137-139). Ein akutes Nierenversagen (ANV) nach PN tritt in verschiedenen Studien bei ca. 1,8 – 14,6% der Patienten auf, ein chronisches Nierenversagen (CNV) bei ca. 16% (140-142).

Die Länge der Ischämiezeit und ihr Auswirkung auf die postoperative Nierenfunktion spielt eine wichtige Rolle, ist aber nicht der ausschlaggebende Faktor.

Zum einen konnte eine Studie von Thompsen et al. aus dem Jahre 2007 konnte belegen, dass eine WIT von > 20 Minuten mit einem signifikant erhöhtem Risiko einhergeht ein ANV zu entwickeln im Gegensatz zu einer WIT von <20 Minuten. Zusätzlich erhöhen >20 Minuten WIT das Risiko einer Entwicklung zur chronischen Niereninsuffizienz und permanenter Dialyse. Diese Patienten (mit >20 Minuten WIT)

neigten zu einem Kreatinin Anstieg $>0,5$ postoperativ (143). Zu dem ist eine längere Ischämiezeit mit einer niedrigeren Glomerulären Filtrationsrate (GFR) postoperativ assoziiert (138).

Des Weiteren geht jede extra Minute WIT mit einem 5% erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens-, und 6% erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium IV einher, wenn eine WIT von maximal 25 Minuten überschritten wird (105).

Das Problem bei den Studien über die länge der Ischämiezeit und ihren Folgen auf die postoperative Nierenfunktion ist, dass das Volumen des resezierten Nierenparenchyms, die Tumoranatomie und Komplexizität in keine Auswertung mit einfluss. Eine Studie von Xavier et al. aus dem Jahr 2016 fand keine Hinweise, dass eine Ischämiezeit <25 Minuten ein höheres Risiko für eine eingeschränkte postoperative Nierenfunktion nach PN mit sich bringt (144).

Ergebnisse aktueller Studien deuten an, dass Qualität und Quantität der erhaltenden funktionelle Nierenparenchym so wie die präoperative GFR die entscheidenden Faktoren für die langzeitige Entwicklung der Nierenfunktion sind und als Prädiktor für die Entwicklung schwerer chronischer Nierenfunktionsstörung stehen (145-147). Die präoperative Kalkulation des zu resezierenden und ischämischen Nierenparenchyms korreliert signifikant mit der postoperativen Nierenfunktion (139).

1.5.1.4 Onkologisch sichere Exzision

Während der PN sollte bei der Exzision des Nierentumors sowohl bei Patienten mit bilateralen- als auch Einzelniere ein R0 Status angestrebt werden (148). Das Auftreten eines R1-Status nach PN variiert in verschiedenen Studien zwischen 0 – 18%. Das Risiko eines R1 Status wird durch Tumorgröße, Tumorstage, Operationsverfahren und Patienten mit Einzelniere beeinflusst (149-151). Ob der R1-Status mit einem erhöhtes Risiko eines Rezidivs einhergeht wird in Studien kontrovers diskutiert. Während eine Studie belegen konnte, dass positive Resektionsränder nach PN mit keinem erhöhten Risiko eines Lokalrezidivs oder Metastasen einhergeht und in diesem Sinne der chirurgische Resektionsrand nicht als Messwert der onkologischen „efficacy“ dienen sollte, beschrieben andere Studien, dass positive chriurgische Resektionsränder mit einem erhöhten Risiko eines Rezidivs einhergehen. Letztlich sind sich die verschiedenen Studien darüber einig, dass das krebsspezifische Überleben durch positive Resektionsränder

wahrscheinlich eher nicht beeinflusst wird (148, 152, 153).

Positive chirurgische Resektionsränder nach PN erhöhen besonders das Rezidivrisiko bei den Patienten, die unter einem hoch malignem Tumor der Niere leiden (154). Patienten mit R1 Status nach PN sollten regelmäßig- und sorgfältig klinische überwacht und kontrolliert werden, um ein mögliches Rezidiv oder Metastasen frühzeitig zu diagnostizieren (155).

1.6 Onkologisches Ergebnis

Bezüglich des Onkologischen Ergebnisses nach PN listen mehrere Studien vor allem die Rezidivrate, Überlebensrate und Metastasen auf. Die lokale Rezidivrate nach PN liegt je nach Studie zwischen 0-17% (68, 156, 157), wobei nur das weibliche Geschlecht nach PN mit positiven Resektionsrändern und maximalem Tumordurchmesser signifikant mit einem Rezidiv oder Krankheitsprogression assoziiert zu sein scheint (127). Die Krebsüberlebensrate ist für Patienten mit einer Tumorgöße von 4cm oder kleiner signifikant besser als für Patienten mit größeren Tumoren (156). Des Weiteren sind positive Resektionsränder und ein T Stadium >2 wichtigste Vorhersagewerte für das Auftreten eines Rezidivs, obwohl dies in Studien kontrovers diskutiert wird (68). Generell scheint die Rezidivrate bei Patienten die eine elektive PN erhalten niedriger zu sein, als bei Patienten mit imperativer Indikation zur PN (68, 156-158).

Da der RENAL Nephrometrie Score im Zusammenhang mit der Komplexität des Tumors und so mit der Operation steht, ist dieser ein weiterer Prädiktor für ein Lokalrezidiv. Das pT-Stadium und der Grad des Tumors gelten als Vorhersagewert für Metastasen, wobei ein Lokalrezidiv früher als Metastasen zu manifestieren ist (159).

1.7 Nephrometrie

Die Nephrometrie Scoring Systeme beschreiben die anatomischen Eigenschaften von Raumforderungen der Niere und teilen diese anhand von präoperativer Bildgebung in niedrig, moderate und hohe Grade ein (160). Inzwischen finden der RENAL Nephrometrie Score (radius, exophytic/endophytic, nearness to the collecting system or renal sinus, anterior/posterior, location relative to polar lines), PADUA Score (Preoperative Aspects and Dimensions Used for Anatomic Classification),

Centrality Index Score (C-index), Arterial-based Complexity (ABC) und der Diameter-Axial-Polar Score (DAP) bei der Beschreibung der anatomischen Komplexität des Tumors Anwendung (161). Die Nephrometrie Scores können zur Vorhersage über die Dauer der Ischämie, Komplikationen, Art der operativen Entfernung des Tumors, Dauer der Operation, Behandlungsmöglichkeiten durch Active Surveillance, Pathologie so wie Risikostratifizierung herangezogen werden. Des Weiteren ermöglichen die Nephrometrie Scores eine Einschätzung des onkologischen Ergebnisses und der Nierenfunktion postoperativ. Der PADUA Score kam in dieser Dissertation aufgrund seiner breiten klinischen Anwendung und der ausgeglichenen Gruppenverteilung in low-, intermediate- und high-risk Gruppe zum Einsatz. Gegenüber dem RENAL Score z.B. mit fünf Parametern, liefert der PADUA-Score mit insgesamt 7 Parametern eine sehr genaue Aussage bezüglich der anatomischen Komplexität des Tumors (Tab. 1) (161-165).

Anatomical features	Score
Longitudinal (polar) location	
Superior/Inferior	1
Middle	2
Exophytic rate	
>50%	1
<50%	2
Endophytic	3
Renal rim	
Lateral	1
Medial	2
Renal sinus	
Not involved	1
Involved	2
Urinary collecting system	
Not involved	1
Dislocated/Infiltrated	2
Tumor size (cm)	
<4 cm	1
4,1 – 7 cm	2
>7 cm	3

Tab. 1: Tabellarische Darstellung des anatomischen PADUA Scores (132)

1.8 Fragestellung

In dieser Doktorarbeit soll der Einfluss einer Ischämiefreien Nierentumorexzision auf die postoperative Nierenfunktion untersucht werden. Dadurch soll herausgefunden werden, ob die OPN ohne Ischämie einen Mehrwert hinsichtlich der postoperativen Nierenfunktion hat. Außerdem wird untersucht, inwiefern bei dieser Operationstechnik ein erhöhtes Risiko für Komplikationen und hohen Blutverlust besteht.

Für die Studie erfolgt die Gegenüberstellung von zwei Gruppen. Eine Gruppe erhielt eine OPN mit Ischämie, die andere eine OPN ohne Ischämie. An Hand einer Matched Pair Analyse mit den Faktoren PADUA Score und BMI soll ein direkter Vergleich zwischen den beiden Gruppen gemacht und ausgeglichene Gruppen geschaffen werden. Eine Langzeitverlaufs-Untersuchung der Nierenfunktion mittels GFR und daraus berechneten ANV- und CKD-Stadien soll einen Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen bezüglich des Einflusses auf die Nierenfunktion kurz nach der Operation und langfristig ziehen.

Des Weiteren sollen Faktoren wie der Volumenverlust funktionalen Nierengewebes, die Höhe des PADUA-Scores, die Tumorgröße, das Alter, Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus und der Body Mass Index (BMI) sowie deren Einfluss auf die Nierenfunktion nach der OPN untersucht werden. Analysiert werden soll zusätzlich, ob eine CKD vor der Operation mit einer schlechteren Nierenfunktion postoperativ einhergeht.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Basis der Dissertation war die retrospektive Analyse von Patienten, die in der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Mannheim zwischen 2009 – 2014 eine partielle Nephrektomie auf Grund einer Raumforderung der Niere erhielten. Davon wurden 50 Patienten identifiziert, die eine Partielle Nephrektomie ohne Ischämie (PN-) erhielten. Im folgenden Schritt wurden Patienten identifiziert, die eine Partielle Nephrektomie mit Ischämie (PN+) erhielten und diese nach bestimmten Kriterien mit den Patienten PN- gematched (s. 2.2.1.).

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Auswertung von Patienten war eine Raumforderung der Niere, die durch eine OPN reseziert wurde. Zuerst folgte die tabellarische Aufstellung von 50 Patienten, die eine PN- erhalten hatten. Daraufhin folgte die Suche nach 50 Patienten, die eine PN+ erhalten hatten und nach der Matched-Pair Analyse (siehe 2.2.1.) zu den 50 Patienten mit PN- passten. Patienten, bei denen eine PN geplant war, die aber wegen intraoperativen Gegebenheiten bzw. Komplikationen eine RN erhielten, wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten mit LPN oder RPN und Einzelniere nicht in die Untersuchung aufgenommen.

Ein weiteres Einschlusskriterium war eine verfügbare Schnittbildgebung in Form eines CT bzw. MRT.

2.2.1 Matched-pair Analyse

Um das Operationsverfahren der PN+ und PN- gegeneinander auszuwerten und möglichst identische Gruppen bezüglich anatomischer Tumorkomplexität zu erhalten, wurden die beiden Patientengruppen nach gleichem PADUA-Score (Tab. 1) und BMI Gruppe gematched. Die Unterteilung bezüglich des PADUA-Scores erfolgte in die Gruppen niedrig (6-7 Punkte), moderat (8-9 Punkte) und hoch (>10 Punkte) und bezüglich des BMI in die Gruppen Untergewicht (<18,5), Normalgewicht (18,5-24,9), Präadipositas (25,0-29,9), Adipositas Grad I (30,0-34,9), Grad II (35,0-39,9) und Grad III (>40) (132, 166).

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Patientendaten

Die Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der Patientenakten. In die Auswertung gingen prä- und postoperative Laborwerte, radiologische Befunde der Schnittbildgebungen, OP-Berichte, Pathologiebefunde des Tumorresektats, peri- und postoperativer Verlauf bzw. Komplikationen anhand von Laborwerten, Patientenkartex und Arztbriefe ein.

Aus den Anästhesiebögen der Patientenakten wurden die ASA-Klassifikation, intraoperativer Blutverlust, Gewicht, Größe und der daraus berechnete BMI (kg/m^2), sowie Informationen über intraoperative Komplikationen erhoben und ausgewertet.

In die Laborauswertung wurden der Hb- und die Kreatinin Werte der Patienten aufgenommen. Die präoperative Abnahme erfolgte in der Regel 24 - 48 Stunden vor dem Eingriff oder beim Hausarzt bzw. niedergelassenen Urologen. Postoperativ erfolgte die erste Blutentnahme am Tag der Operation so wie weitere Blutentnahmen während des stationären Aufenthaltes bis zur Entlassung des Patienten.

2.3.2 Histopathologische Daten

Die chirurgischen Resektate wurden in der Pathologie an Hand der aktuellen TNM Klassifikation von Nierentumoren aus dem Jahr 2010 gemäß der UICC (Union internationale contre le cancer)/ AJCC (57, 167) untersucht und ausgewertet. Zusätzlich wurde der Grad der Differenzierung (G), der Resektionsrand (R) und die Infiltration des venösen Systems (V) bestimmt.

Die histologische Einteilung der Nierenteilresektate erfolgte in papilläres Nierenzellkarzinom Typ 1 und 2, klarzelliges Nierenzellkarzinom, chromophobes Nierenzellkarzinom, hellzelliges Nierenzellkarzinom, zystisches Nierenzellkarzinom, granularzelliges Nierenzellkarzinom, Onkozytom, Zyste, Adenom und Angiomyolipom so wie entzündliche Einblutungen (61).

2.3.3 Langzeitverlauf

Für den Langzeitverlauf der postoperativen Nierenfunktion wurde der Kreatininwert im Zeitraums 3 – 6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr und 1 ½ Jahre postoperativ erhoben. Dies erfolgte nach Entlassung der Patienten durch Kontaktaufnahme mit den Hausärzten und niedergelassenen Urologen. Der Langzeitverlauf 3-, 6-, 12-, 18-,

24-, 30- und 36 Monate postoperativ sollte klären, in wie fern sich die postoperative Nierenfunktion der beiden Gruppen unterscheidet und ob es Unterschiede hinsichtlich möglicher Tumorrezidive gab.

Zusätzlich zu dem Langzeitverlauf des Kreatininwertes wurde ein Fragebogen erstellt, der ebenfalls an die betreuenden Ärzten gesandt wurde, bei denen sich die Patienten zur Nachsorge befanden. Der Fragebogen beinhaltete die Fragen nach möglichen Rezidiven oder Metastasen im Rahmen der Tumornachsorge, einem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und/ oder eines Diabetes mellitus prä- oder postoperativ und die Behandlung mit Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) über einen Zeitraum von >6 Monaten. Durch diese Fragen sollte eingegrenzt werden, ob eine mögliche Schädigung der Niere bereits vor der Operation bestand bzw. nach Faktoren gesucht werden, welche die Nierenfunktion schädigen und langfristig beeinträchtigen können und nicht auf die Operation zurückzuführen sind.

2.3.4 Nierentumorklassifikation

Durch den PADUA- und weitere Nephrometrie Scores wurden mehrere Parameter erfasst, welche die Behandlungsmöglichkeiten von Nierenzellkarzinomen mit festlegen, wie bereits in der Einleitung unter 1.7. beschrieben (132). Anhand der CT und MRT Aufnahmen wurde die Raumforderung der Niere nach den Kriterien longitudinale Lokalisation, exophytisches/ endophytisches Wachstum, Lage am lateralen/ medialen Rand der Niere, Infiltration des renalen Sinus, Infiltration der ableitenden Harnwege und Tumorgröße in niedrig, moderat und hohen PADUA Score eingeteilt. Dies erfolgte anhand eines Punktesystems. Der PADUA Score gibt zusätzlich Auskunft über die anteriore oder posteriore Lokalisation der Raumforderung, welche nicht mit Punkten bewertet wird (132).

2.3.5 Operationsverfahren und Dauer

Die OPN mit und ohne Ischämie wird in der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Mannheim üblicherweise durch einen retroperitonealen Zugang durchgeführt. Oberhalb der 11. Rippe wird eine 10-15 cm lange Hautinzision gemacht, um den Zugang in den Retroperitonealraum zu ermöglichen. Es folgt die Freilegung der Niere und des Nierenhilums um die Nierengefäße und den Ureter zu identifizieren und durch Gefäßschleifen zu markieren. Bei der PN+ werden die Nierengefäße abgeklemmt, bei der PN- bleiben die Nierengefäße während der Tumorresektion offen. Nach der Tumorresektion werden Blutungen durch

Polyfilamentnähte gestillt. Defekte des Nierenbeckenkelchsystems werden mit monofilen Nähten verschlossen. Je nach Stärke der Blutung kommt es zur Anwendung von hämostatischen Mitteln (Tachosil) auf der Resektionsoberfläche. Die Resektionsränder werden mit Hilfe von zwei Schichten monofiler Nähte adaptiert. Im darauffolgenden Schritt erfolgt die Bestätigung der sicheren onkologischen Resektion durch den intraoperativen Schnellschnitt. Die freigelegte Niere wird durch perirenales Fettgewebe abgedeckt und es folgt der Verschluss der eröffneten Körperhöhle. Wahlweise kommt es vor dem Verschluss zur Einlage einer Drainage (126, 168).

2.3.6 Geschätzter Blutverlust

Anhand der Anästhesiebögen, Operationsberichte und Patientenkartexe konnte der intraoperative geschätzte Blutverlust in Milliliter (ml) und die Transfusionsrate ermittelt werden. Präoperativ und postoperativ erfolgte die Bestimmung des Hb-Wertes, um zu ermitteln, ob die Patienten prä-, oder postoperativ durch den Blutverlust an einer Anämie litten und Transfusionsbedürftig wurden.

2.3.7 Perioperative Komplikationen

Die Erhebung der perioperativen Komplikationen erfolgte anhand der Operationsberichte, Anästhesiebögen, Patientenkartexe und Arztbriefe. Ähnlich wie bei den Parametern geschätzter Blutverlust und Transfusionsrate galt es hier herauszufinden, welche Komplikationen mit welchem Operationsverfahren (PN+ vs. PN-) einhergehen.

Der Operationsbericht gab Auskunft über intraoperative Pleuraeröffnungen. Aus den Entlassbriefen und Kardexen wurden Informationen über Komplikationen während des stationären Verlaufs so wie daraus folgende medikamentöse, chirurgische, endoskopische oder radiologische Interventionen entnommen. Nach der Erhebung der postoperativen Komplikationen erfolgte die Einteilung anhand der Clavien Dindo Klassifikation in Grad I-IV (169).

2.3.8 Nierenfunktion

Die Auswertung der Nierenfunktion erfolgte an Hand der Kreatininwerte und der dadurch errechneten GFR durch die Cockcroft-Gault-Formel (170). Durch die Kreatininwerte, die während des stationären Aufenthalts gemessen wurden, folgte die Einteilung gemäß der RIFLE- Kriterien zur Überprüfung der Entwicklung eines ANV nach der Operation (171). Des Weiteren wurde durch die GFR das jeweilige

CKD-Stadium bestimmt (CKD Stadium I: GFR <90 ml/min, Stadium II: GFR 60 - 89 ml/min, Stadium III: GFR 30 – 59 ml/min, Stadium IV: GFR 15 – 29 ml/min und Stadium V: GFR <15 ml/min (172). Als Endpunkt wurde die Erhöhung des CKD Stadiums um mindestens ein Stadium definiert.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte durch die statistischen Auswertprogramme Prism (Version 6.0c, 1994-2013 GraphPad Software, Inc.) und JMP 13.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

2.4.1 Deskriptive Statistik

Die Aufarbeitung, Zusammenführung und Analyse der Daten erfolgte mit Excel Tabellen (Microsoft Excel, Version 12.3.6, 2007 Microsoft Corporation). Die Patienten wurden je nach Operation (PN+ und PN-) in zwei Gruppen aufgeteilt. Es erfolgte die Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen für das gesamte Patientenkollektiv und die einzelnen Gruppen, so wie die Berechnung relativer Häufigkeiten. Für nominale Datenreihen wurden absolute Werte (Häufigkeit) und relative Werte (Prozent) angegeben.

2.4.2 Analytische Statistik

Die Daten aus der deskriptiven Statistik von den Gruppen PN+ und PN- wurden im t-Test, Chi²-Test oder Fishers exakten Test gegenüber gestellt und auf ihre Signifikanz geprüft. Für alle statistischen Tests wurde $p < 0,05$ als Wert für eine statistische Signifikanz angenommen. Die Analyse der postoperativen Nierenfunktion im Langzeitverlauf erfolgte durch Kaplan Meier Kurven (173). Um verschiedene unabhängige Faktoren und ihren Einfluss auf die postoperative Nierenfunktion auszuwerten, wurde eine multivariate Cox-Regression verwendet. Dafür folgte je nach Faktor eine Unterteilung des Gesamtkollektiv an Hand des Medians, Kontinuierlichen oder festgelegten Werten in Alter (<65 vs. >65 Jahre), Geschlecht, BMI (<30 vs. >30 kg/m² Körperoberfläche), Ischämie (mit vs. ohne), Tumorgröße (in cm), PADUA-Score, Malignität (benigne vs. maligne), Diabetes mellitus (erkrankt vs. nicht erkrankt), Hypertonus (erkrankt vs. nicht erkrankt), Hb präoperativ (<12 w, <13 m vs. >12 w, >13 m g/dl), Volumenverlust von gesundem Gewebe (in cm³), CKD Stadium präoperativ (<Median vs. >Median) und CKD Stadium präoperativ (Stadium

0/I/II vs. III/IV/V) Für die Faktoren Tumorgröße, PADUA-Score und Volumenverlust von gesundem Gewebe wurde jeweils ein Partitionstest durchgeführt und die Faktoren an Hand der daraus berechneten Werte in zwei Gruppen aufgeteilt. Daraus ergaben sich die Gegenüberstellungen Tumorgröße <4 vs. >4cm, PADUA Score <8 vs. >8 und Volumenverlust gesundes Gewebe <46 vs. >46 cm³.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Alter und Geschlecht

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 100 Patienten, die mit jeweils 50 Patienten in die Gruppen PN+ und PN- unterteilt wurden. Der Median des Alters des gesamten Patientenkollektivs zur Zeit der Operation lag bei 68 Jahren. Der jüngste Patient war zur Zeit der Operation 23 Jahre und der Älteste 87 Jahre alt (Range: 23 - 87). In den einzelnen Patientengruppen PN+ und PN- fand sich der Median bei 68 und 67,5 Jahren (Range: 23 – 84 und 45 – 87). Unter den 50 PN+ Patienten waren 32 (64%) männliche und 18 (36%) weibliche Patienten. Bei den Patienten PN- waren es 37 (74%) männliche und 13 (26%) weibliche Patienten. Insgesamt waren 69 (69%) der 100 Patienten Männer. (Tab. 2)

3.1.2 BMI

Der durchschnittliche BMI des gesamten Patientenkollektiv wurde mit 26,5 kg/m² errechnet (SD: ±0,4, Median 26,22). In der PN+ Gruppe betrug der durchschnittliche BMI 26,7 kg/m², in der PN- Gruppe 26,4 kg/m². Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war mit p=0,8927 nicht signifikant. (Abb. 1 und 2).

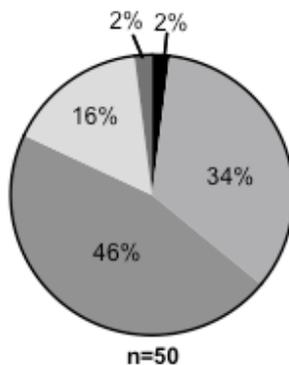


Abb. 1: Tortendiagramm zur Darstellung der BMI Verteilung der PN- Gruppe

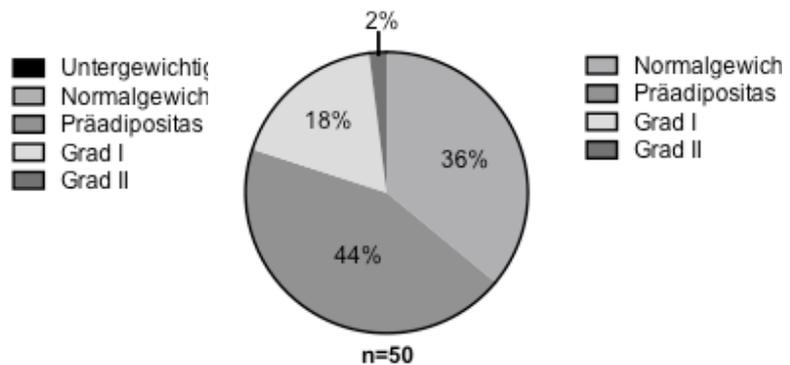


Abb. 2: Tortendiagramm zur Darstellung der BMI Verteilung der PN+ Gruppe

3.1.3 ASA-Klassifikation

Vor dem operativen Eingriff wurden die Patienten an Hand der ASA-Klassifikation in Schweregrad I-III unterteilt. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war mit $p=0,51$ nicht signifikant. In der Patientengruppe PN+ fanden sich 5 (10%) Patienten in ASA Schweregrad I, 31 (62%) in Schweregrad II und 14 (28%) in Schweregrad III. Bei der Patientengruppe PN- zeigte sich eine ähnliche Aufteilung mit 2 (4%) Patienten in Schweregrad I, 33 (66%) in Schweregrad II und 13 (26%) in Schweregrad III. Hier konnte bei 2 (4%) Patienten keine Informationen bezüglich der ASA-Klassifikation gefunden werden. (Abb. 3, Tab. 2)

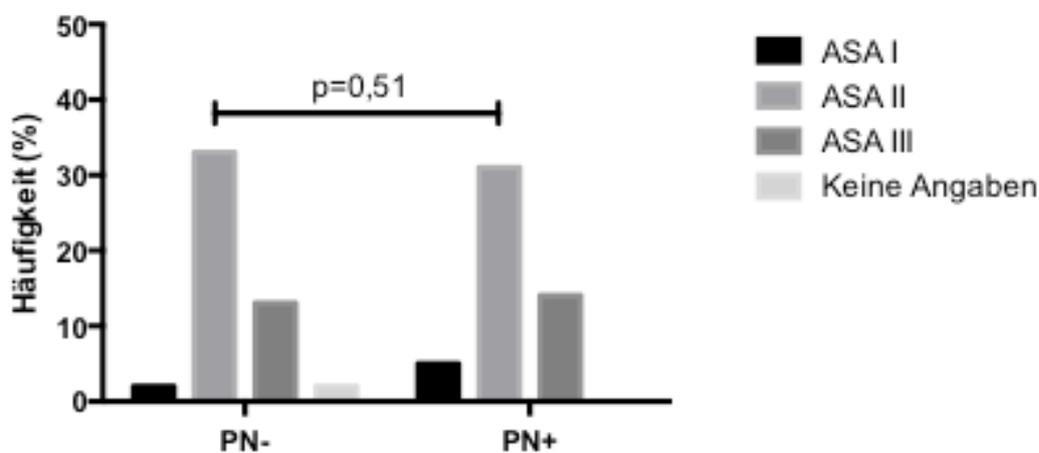


Abb. 3: Balkendiagramm für die ASA Schweregrade der PN-, und PN+ Gruppe

	Gesamt	PN+	PN-	p-Wert
Anzahl der Patienten	100	50	50	
Alter (in Jahren)	66,5 ($\pm 1,1$)	66,5 ($\pm 1,8$)	66,6 ($\pm 1,5$)	0,95
Geschlecht				0,2792
männlich	69 (69)	32 (64)	37 (74)	
weiblich	31 (31)	18 (36)	13 (26)	
ASA Klassifikation				0,5104
I	7 (7)	5 (10)	2 (4)	
II	64 (64)	31 (62)	33 (66)	
III	27 (27)	14 (28)	13 (26)	
Unbekannt	2 (2)	0 (0)	2 (4)	

Tab. 2: Tabellarische Darstellung mit den Angaben der n(%), Mittelwerten (SD) und p-Wert des Alters, BMI und ASA-Klassifikation der PN+, und PN- Gruppe

3.1.4 Tumorcharakteristika

3.1.4.1 Seitenverteilung

Von den insgesamt 100 partiellen Nephrektomien wurden 52 rechtsseitig aufgrund der Tumorlokalisierung in der rechten Niere durchgeführt und 48 linksseitig. Innerhalb

der Patientengruppe PN+ gab es 28 rechtsseitige und 22 linksseitig lokalisierte Tumoren, bei der PN- Gruppe 24 rechtsseitige zu 26 linksseitigen Tumoren. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,5484$). (Tab. 3)

3.1.4.2 Tumorkomplexität

Die Unterteilung der Patienten an Hand des PADUA Score in eine Niedrig-, Moderat- und Hoch-Risikogruppe war für die beiden Patientengruppen identisch. In der PN+ Gruppe fanden sich 19 (38%) in der niedrigen, 17 (34%) in der moderaten und 14 (28%) in der hohen Risikogruppe, bei der PN- Gruppe 20 (40%) in der niedrigen, 18 (36%) in der moderaten und 12 (24%) in der hohen Risikogruppe. Bezüglich der Gruppenunterteilung fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. (Abb. 4 und 5). Der Median lag bei 8, und die Range ergab bei beiden Gruppen 7-9.

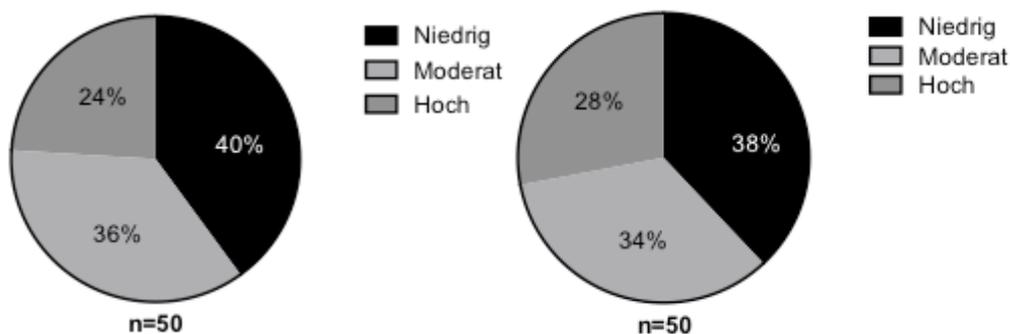


Abb. 4: PADUA Score Verteilung PN- Gruppe Abb. 5: PADUA Score Verteilung PN+ Gruppe

3.1.4.3 Malignität

Die histologische Aufarbeitung ergab in der Patientengruppe PN+ 9 (18%) Patienten mit benignem und 41 (82%) Patienten mit malignem Tumor, während in der Patientengruppe PN- bei 11 (22%) Patienten ein benigner und 39 (78%) Patienten ein maligner Befund nachgewiesen wurde. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der PN+ und PN- Gruppe ($p=0,8031$). Allerdings zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Verteilung zwischen benigner und maligner Tumorentität innerhalb der PN+ und PN- Gruppen ($p=0,0022$) (Abb. 6, Tab. 3)

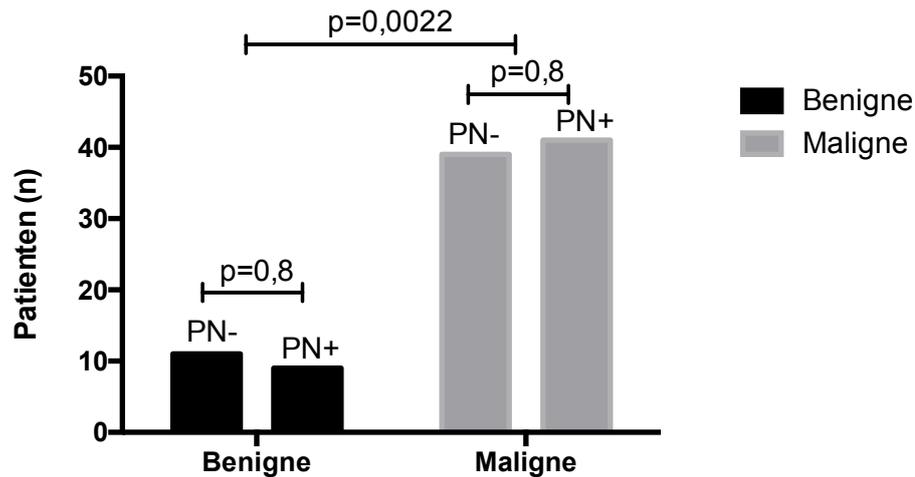


Abb. 6: Balkendiagramm für die Darstellung der Verteilung von benignen und malignen Tumorentitäten der PN- und PN+ Gruppe mit signifikantem Unterschied

3.1.4.4 Tumorgröße

Die durchschnittliche Tumorgröße des Gesamtkollektivs lag bei 3,1 cm ($\pm 0,1$). Zwischen den beiden Gruppen konnten ähnliche Werte für die jeweilige Kohorte ausgewertet werden, so fand sich die durchschnittliche Tumorgröße der PN+ Patientengruppe bei 3,2 cm ($\pm 0,2$) und der PN- Patientengruppe bei 3 cm ($\pm 0,2$). Folglich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Tumorgröße ($p=0,4458$). (Tab. 3)

3.1.4.5 Tumorstadien und histopathologische Ergebnisse

Die Bestimmung des Tumorstadiums erfolgte anhand der TNM-Klassifikation (167). In beiden Kohorten war das pT1 Stadium mit 38 (95%) von 40 Patienten aus der PN+ Gruppe und 33 (84,6%) von 39 Patienten aus der PN- Gruppe am häufigsten vertreten, gefolgt vom pT3 Stadium mit 2 (5%) Patienten aus der PN+ Gruppe und 5 (12,8%) Patienten aus der PN- Gruppe. Ein pT2 Stadium fand sich nur bei 1 (2,6%) Patienten aus der PN- Gruppe.

Der größte Anteil der Tumoren war für die PN+ Gruppe mit 28 (73,6%) von 38, und PN- Gruppe mit 24 (64,8%) von 37 ausgewerteten Patienten mäßig differenziert (G2). Die restlichen 10 (26,3%) Patienten aus der PN+-, und 13 (35,1%) Patienten aus der PN- Gruppe zeigten gut differenzierte Tumoren (G1).

Bei 40 (97,5%) von 41 Patienten der PN+ Gruppe und 37 (94,8%) von 39 Patienten der PN- Gruppe fanden sich histologisch freie Resektionsränder (R0). Bei jeweils einem Patienten aus jeder Gruppe wurde ein R1 Status nachgewiesen. Sowohl beim

T-Stadium, R-Status als auch Grading ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. (Tab. 3)

Sowohl in der PN+ als auch in der PN- Patientengruppe stellte sich das klarzellige Nierenzellkarzinom als häufigste histologische Entität dar. In der PN+ Gruppe hatten 26 (52%) Patienten ein klarzelliges Nierenzellkarzinom, in der PN- Gruppe 20 (40%) Patienten, gefolgt vom papillären Nierenzellkarzinom mit 8 (16%) Patienten aus der PN+ und 13 (26%) Patienten aus der PN- Gruppe. In der PN+ Gruppe folgten der Häufigkeit nach 4 (8%) Patienten mit chromophobem Karzinom, 4 (8%) Onkozytome, 3 (6%) Angiomyolipome, 3 (6%) unklassifizierte Karzinome, 1 (2%) Zyste und 1 (2%) Abszess bzw. entzündlichem Gewebe. Ähnlich zeigte sich die Verteilung in der PN- Gruppe mit 3 (6%) chromophoben Karzinomen, 5 (10%) Onkozytomen, 3 (6%) Zysten, 1 (2%) Adenom, 2 (4%) Abszessen bzw. entzündlichem Gewebe und 3 (6%) unklassifizierten Karzinomen. In keiner der beiden Gruppen konnte ein Sammelrohr- oder ein medulläres Karzinom nachgewiesen werden. Zwischen den beiden Gruppen gab es bezüglich der histologischen Einteilung keinen signifikanten Unterschied ($p=0,388$). (Tab. 3)

	Gesamt	PN+	PN-	p-Wert
Rechte Seite	52 (52)	28 (56)	24 (48)	0,5484
Malignität				0,8031
Benigne	20 (20)	9 (18)	11 (22)	
Maligne	80 (80)	41 (82)	39 (78)	
Tumorgröße (cm)	3,1 ($\pm 0,1$)	3,2 ($\pm 0,2$)	3 ($\pm 0,2$)	0,4558
T-Stadium				0,2691
pT1	71 (89,8)	38 (95)	33 (84,6)	
pT2	1 (1,3)	0 (0)	1 (2,6)	
pT3	7 (8,9)	2 (5)	5 (12,8)	
Grading				0,4076
G1	23 (30,6)	10 (26,3)	13 (35,1)	
G2	52 (69,3)	28 (73,6)	24 (64,8)	
R-Status				0,5864
Rx	1 (1,25)	0 (0)	1 (2,5)	
R0	77 (96,3)	40 (97,5)	37 (94,8)	
R1	2 (2,5)	1 (2,4)	1 (2,4)	
Histolog. Einteilung				0,3880
klarzellig	46 (46)	26 (52)	20 (40)	
papillär	21 (21)	8 (16)	13 (26)	
medullär	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
chromophob	7 (7)	4 (8)	3 (6)	
Angiomyolipom	3 (3)	3 (6)	0 (0)	
Onkozytom	9 (9)	4 (8)	5 (10)	

Sammelrohr Ca	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Zysten	4 (4)	1 (2)	3 (6)	
Adenom	1 (1)	0 (0)	1 (2)	
Abszess/Entzündung, Leiomyom	3 (3)	1 (2)	2 (4)	
Unklassifizierte Karzinome	6 (6)	3 (6)	3 (6)	

Tab. 3: Tabellarische Darstellung mit den Angaben von n(%), Mittelwerten (SD) und p-Werten der Tumorcharakteristika für PN- und PN+ Gruppe

3.1.5 Präoperativer Hypertonus und Diabetes mellitus

Aus der PN+ Gruppe hatten 28 (57,1%) von 49 Patienten präoperativ einen diagnostizierten Hypertonus und aus der PN- Gruppe 24 (47,1%) von 47 Patienten. 7 (14,6%) von 49 Patienten aus der PN+ Gruppe waren zudem an Diabetes mellitus erkrankt, 11 (23,4%) von 47 aus der PN- Gruppe. Bezüglich der genannten Faktoren gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Hypertonus $p=0,5501$, Diabetes mellitus $p=0,3056$) (Tab. 4).

Die Frage nach der Entwicklung eines Hypertonus oder Diabetes mellitus postoperativ konnte wegen retrospektiv fehlenden Daten bei den Kohorten nicht erhoben werden, und wurde folglich nicht mit in die Auswertung mit einbezogen.

Erkrankung	Gesamt	PN+	PN-	p-Wert
Hypertonus	52 (54,1)	28 (57,1)	24 (47,1)	0,5501
Diabetes mellitus	18 (27,7)	7 (14,6)	11 (23,4)	0,3056

Tab. 4: Tabellarische Darstellung mit den Angaben in n(%) der Patienten mit präoperativ bekanntem Hypertonus und Diabetes mellitus und jeweiligen p-Werten

3.2 Präoperative Nierenfunktion

Einen Tag vor der Operation wurden Kreatinin, GFR und Hb Werte der Patienten bestimmt. Der präoperativ gemessene Kreatininwert und die daraus errechnete GFR lagen bei der PN+ Gruppe im Mittel bei 1,0 g/dl ($\pm 0,1$) und 82,2 ml/min ($\pm 4,7$) und bei der PN- Gruppe bei 1,2 ($\pm 0,1$) und 76,4 ml/min ($\pm 4,2$). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=0,3459$). (Tab. 3)

Aus der GFR ließ sich bestimmen, ob die Patienten vor der Operation bereits unter einer chronischen Niereninsuffizienz litten. So fanden sich 19 (38,8%) Patienten der PN+ Gruppe im CKD Stadium I (GFR >90 ml/min), 17 (34,7%) im Stadium II (GFR zwischen 60-89 ml/min), 11 (22,4%) im Stadium III (GFR zwischen 30-59 ml/min) und 2 (4%) im Stadium IV (GFR zwischen 15-29 ml/min). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich in der PN- Gruppe mit 16 (32%) Patienten im Stadium I, 18 (36%) im

Stadium II, 14 (28%) im Stadium III und 2 (4,1%) im Stadium IV. Folglich ergab sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,8882$). (Abb. 7 und 8, Tab. 5)

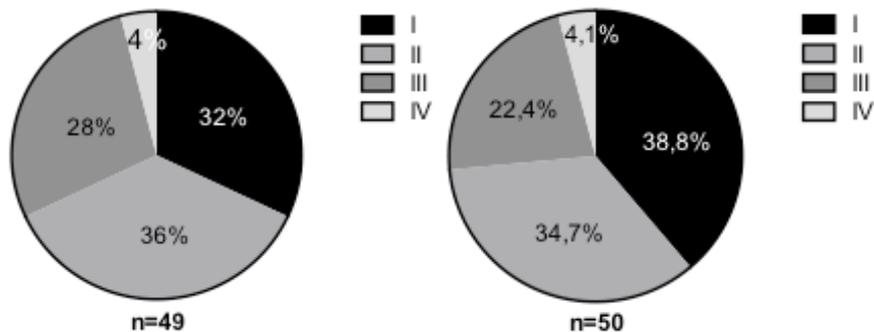


Abb. 7: CKD-Std. präoperativ PN-Gruppe Abb. 8: CKD-Std. präoperativ PN+ Gruppe

3.3 Hb und Anämie

Der präoperative Hämoglobin Mittelwert war für beide Gruppen ähnlich. Bei der PN+ Gruppe lag er bei 14 g/dl ($\pm 0,1$) und bei der PN- Gruppe bei 13,9 g/dl ($\pm 0,3$). Anhand der Hb-Werte zeigte sich, dass 8 (16%) der Patienten aus der PN+ Gruppe und 7 (14%) Patienten aus der PN- Gruppe eine Anämie hatten. An Hand der Werte ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich Hb-Wert und Vorliegen einer Anämie. (Tab. 5)

	Gesamt	PN+	PN-	p-Wert
Kreatinin mg/dl	1,1 ($\pm 0,7$)	1,0 ($\pm 0,1$)	1,2 ($\pm 0,1$)	0,3459
GFR ml/min	79,3 ($\pm 3,1$)	82,2 ($\pm 4,7$)	76,4 ($\pm 4,9$)	0,3689
CKD Stadium				0,8882
I	35 (35,4)	19 (38,8)	16 (32)	
II	35 (35,4)	17 (34,7)	18 (36)	
III	25 (25,3)	11 (22,4)	14 (28)	
IV	4 (4)	2 (4,1)	2 (4)	
Hb g/dl	14 ($\pm 0,1$)	14 ($\pm 0,1$)	13,9 ($\pm 0,3$)	0,8723
Anämie	15 (15)	8 (16)	7 (14)	0,7794

Tab. 5: Tabellarische Darstellung mit den Angaben von n(%), Mittelwerten (SD) und p-Werten präoperativer Laborwerte und Nierenfunktion

3.4 Intraoperative Daten

3.4.1 Operationsdauer

Die Operation dauerte im Mittel bei der PN+ Gruppe 2,5 Stunden ($\pm 0,1$), bei der PN- Gruppe 1,8 Stunden ($\pm 0,1$). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war somit signifikant ($p = < 0,0001$). (Tab. 6)

3.4.2 Ischämiedauer

Die Ischämiedauer wurde für die 50 Patienten PN+ ausgewertet, wobei ein Patient wegen fehlenden Daten nicht berücksichtigt werden konnte. Die durchschnittliche Ischämiedauer betrug 20,9 min ($\pm 1,6$). (Tab. 6)

3.4.3 Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust unterschied sich signifikant zwischen den beiden Operationsgruppen ($p = 0,0003$). Er lag bei der PN+ Gruppe im Mittel bei 200 ml ($\pm 24,8$) und bei der PN- Gruppe bei 386 ml ($\pm 42,2$). (Abb.9, Tab. 6)

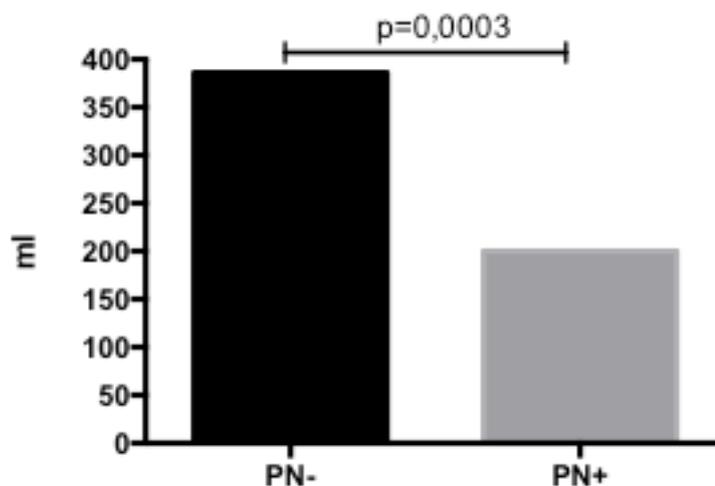


Abb. 9: Balkendiagramm für die Darstellung des intraoperativen Blutverlustes (in ml) für PN- und PN+ Gruppe mit signifikantem Unterschied

3.4.4 Weiteres

Ebenfalls mit in die Auswertung flossen Informationen über die intraoperative Verwendung von Mannitol, Pleuraeröffnung, Anwendung von Tachotamp, Eröffnung des Hohlsystems, Anlage einer Drainage und Versorgung der Patienten mit einem Periduralkatheter. 34 (68%) der 50 Patienten aus der Operationsgruppe PN+ erhielten eine Mannitol Infusion, in der PN- Operationsgruppe waren es hingegen

nur 4 (8%) Patienten, weshalb der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant war ($p < 0,0001$). Die Häufigkeit der Pleuraeröffnung war zwischen den beiden Gruppen identisch. 24 (48%) Patienten aus der PN+ Operationsgruppe wurden im Gegensatz zu 9 (18%) Patienten aus der PN- Gruppe mit einem Tachotamp versorgt. (Abb. 10) 40 (80%) der PN+ Patienten erhielten einen Periduralkatheter, in der PN- Gruppe waren es 30 (60%) Patienten. (Abb. 11) Somit waren diese beiden Faktoren, Anwendung von Tachotamp und Versorgung mit einem Periduralkatheter, signifikant unterschiedlich für die beiden Gruppen ($p = 0,0014$; $p = 0,0153$). (Tab. 6)

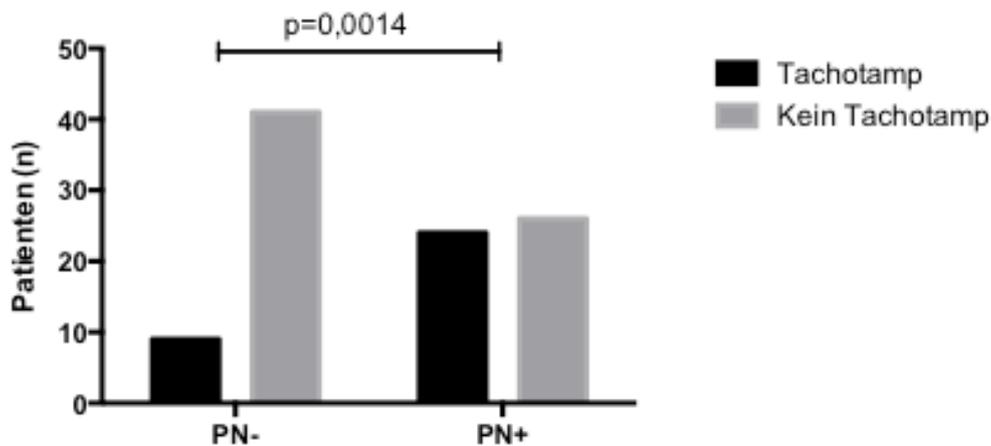


Abb. 10: Balkendiagramm für die Darstellung der Tachotamp Anwendung für PN- und PN+ Gruppe mit signifikantem Unterschied

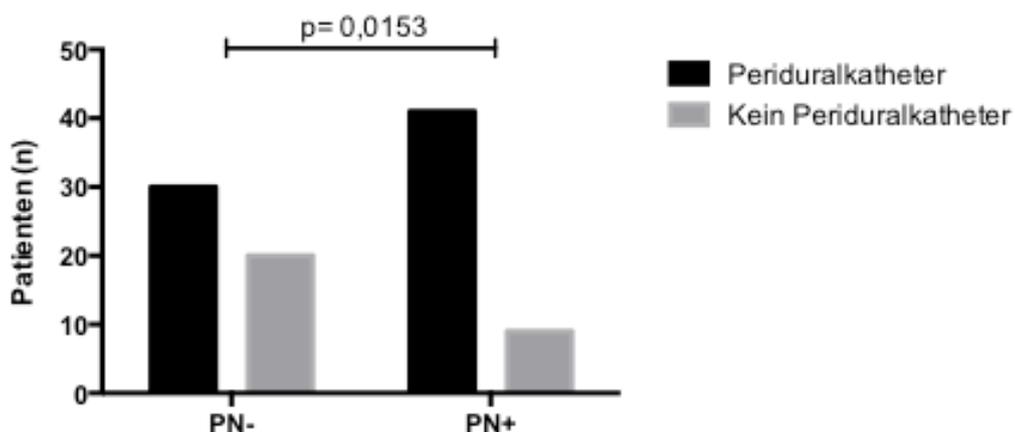


Abb. 11: Balkendiagramm für die Darstellung der Periduralkatheter Verwendung für PN- und PN+ Gruppe mit signifikantem Unterschied

Es kam bei 32 (64%) der Patienten PN+ und 26 (52%) Patienten PN- zu einer Eröffnung des Hohlsystems. 41 (82%) Patienten PN+ wurden mit einer Drainage

versorgt, 37 (74%) aus der PN- Gruppe. Für die letzte beiden Faktoren ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,2241$; $p=0,3342$). (Abb, 12, Tab. 6)

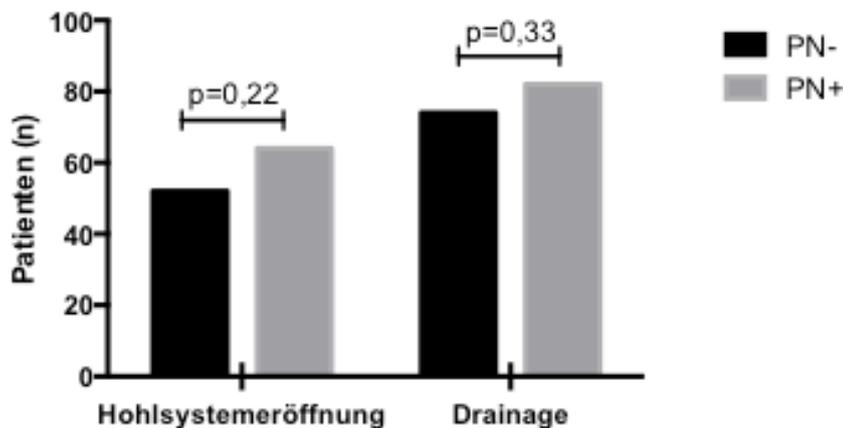


Abb. 12: Balkendiagramm für die Darstellung der Anzahl der intraoperativen Hohlsystemeröffnungen und Verwendungen von Drainagen bei PN- und PN+ Gruppe im Vergleich

Intraoperative Daten	Gesamt	PN+	PN-	p-Wert
Operationsdauer (h)	2,2($\pm 0,1$)	2,4 ($\pm 0,1$)	1,8 ($\pm 0,1$)	<0,0001
Ischämiedauer (min)	-	20,9 ($\pm 1,6$)	-	-
Blutverlust (ml)	293($\pm 26,1$)	200 ($\pm 24,8$)	386 ($\pm 42,2$)	0,0003
Mannitol	38 (38)	34 (68)	4 (8)	<0,0001
Pleuraeröffnung	44 (44)	22 (44)	22 (44)	1
Tachotamp	33 (33)	24 (48)	9 (18)	0,0014
Hohlsystemeröffnung	58 (58)	32 (64)	26 (52)	0,2241
Drainage	78 (78)	41 (82)	37 (74)	0,3342
Periduralkatheter	71 (71)	41 (82)	30 (60)	0,0153

Tab. 6: Tabellarische Darstellung mit den Angaben von n(%), Mittelwerten (SD) und p-Werten intraoperativer Daten für PN+ und PN- Gruppe

3.5 Postoperative Daten

3.5.1 Postoperative Komplikationen

Postoperativ kam es bei 27 (54%) Patienten der PN+ Gruppe zu Komplikationen im Vergleich zu 21 (42%) Patienten der PN- Gruppe. Einen signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand nicht ($p=0,2298$). (Tab. 7) Die Einteilung der postoperativen Komplikationen erfolgte an Hand der Clavien-Dindo Klassifikation in Grad I-V. Bei der PN+ Gruppe traten bei 14 (51,9%) Patienten Komplikationen der Clavien-Gruppe Grad I auf, gefolgt von 9 (33,3%) Patienten mit Clavien-Grad II Komplikationen, 4 (14,8%) Patienten fanden sich in der Clavien Gruppe Grad IIIa. (Abb. 13).

6 (28,6%) Patienten der PN- Gruppe entwickelten Komplikationen der Clavien-Gruppe Grad I, 13 (61,9%) Patienten Clavien-Grad II, und 2 (9,4%) Patienten erlitten Clavien-Grad III Komplikationen. (Abb. 14) Sowohl in der PN+, als auch in der PN- Gruppe fand sich kein Patient mit Komplikationen der Clavien Grade IIIb-V. Zwischen den beiden Gruppen ergab sich bezüglich der Clavien-Grad Unterteilungen kein signifikanter Unterschied ($p=0,1419$). (Tab. 7)

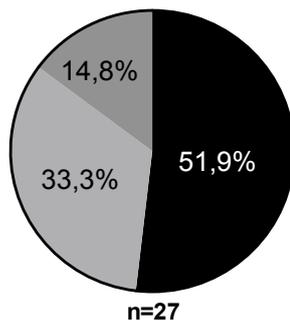


Abb. 13: Clavien-Grad Unterteilung PN+

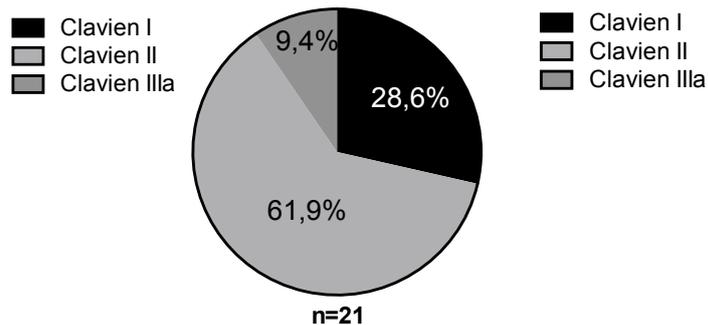


Abb. 14: Clavien-Grad Unterteilung PN-

3.5.2 Krankenhausaufenthalt

Die Patienten in der PN+ Gruppe verbrachten durchschnittlich 7,2 Tage ($\pm 0,3$) im Krankenhaus, Patienten der PN- Gruppe im Mittel 6,6 Tage ($\pm 0,3$). Folglich ergab sich zwischen den beiden Gruppen diesbezüglich kein Unterschied ($p= 0,2689$). (Tab. 7)

	Gesamt	PN+	PN-	p-Wert
Komplikationen	48 (48)	27 (54)	21 (42)	0,2298
Clavien Grad				0,1419
I	20	14 (51,9)	6 (28,6)	
II	22	9 (33,3)	13 (61,9)	
IIIa	6	4 (14,8)	2 (9,4)	
IIIb	0	0	0	
IVa	0	0	0	
IVb	0	0	0	
V	0	0	0	
Krankenhausaufenthalt (Tage)	6,9 ($\pm 0,3$)	7,2 ($\pm 0,3$)	6,6 ($\pm 0,3$)	0,2689

Tab. 7: Tabellarische Darstellung mit den Angaben von n (%), Mittelwerten (SD) und p-Werten der Komplikationen, Clavien-Klassifikationsunterteilung und Krankenhausaufenthalt für PN- und PN+ Gruppe

3.6 Postoperative Nierenfunktion

3.6.1 GFR während des stationären Verlaufs

Bei der ersten postoperativen Verlaufskontrolle der Nierenfunktion ergab sich in der Patientengruppe PN+ im Mittel eine GFR von 61,9 ml/min ($\pm 3,5$). Am 2. postoperativen Tag kam es zu einer Abnahme der GFR von 3,9 ml/min auf einen Mittelwert von 58 ml/min ($\pm 4,5$). Am 3.-5. und 5.-7. postoperativen Tag kam es zum Anstieg der GFR um 4,6 ml/min auf einen durchschnittlichen Wert von 62,6 ml/min ($\pm 4,9$), gefolgt von einem Anstieg von 1,6 ml/min auf einen Mittelwert von 64,2 ml/min ($\pm 5,8$). Zwischen dem 5.-7. zum 7.-9. postoperativen Tag kam es erneut zu einem Abfall der GFR von 10,3 ml/min auf eine durchschnittliche GFR von 53,8 ml/min ($\pm 7,7$).

In der Patientengruppe PN- wurde am 1. postoperativen Tag ein Mittel der GFR von 60,4 ml/min ($\pm 3,4$) erhoben. Am 2. postoperativen Tag kam es zur Abnahme der GFR um 10 ml/min auf eine durchschnittliche GFR von 50,3 ml/min ($\pm 3,6$). Bei der Kontrolle am 3.-5. postoperativen Tag konnte ein Anstieg von 4 ml/min erhoben werden auf ein Mittel von 54,4 ml/min ($\pm 4,8$). Bis zum 5.-7. postoperativen Tag kam es zu einem weiteren Abstieg der GFR von 13,3 ml/min auf die durchschnittliche GFR von 40,9 ml/min ($\pm 4,8$). Der GFR Wert vom 5.-7. postoperativen Tag war im Vergleich zur Patientengruppe PN+ signifikant ($p=0,012$). Bis zum 7.-9. postoperativen Tag kam es in der PN- Patientengruppe nochmals zum Abfall der GFR um 5,1 ml/min auf ein Mittel von 35,7 ml/min ($\pm 1,8$). Außer dem zuvor genannten signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab es bezüglich der anderen postoperativen GFR Mittelwerte keinen Unterschied. (Abb. 15)

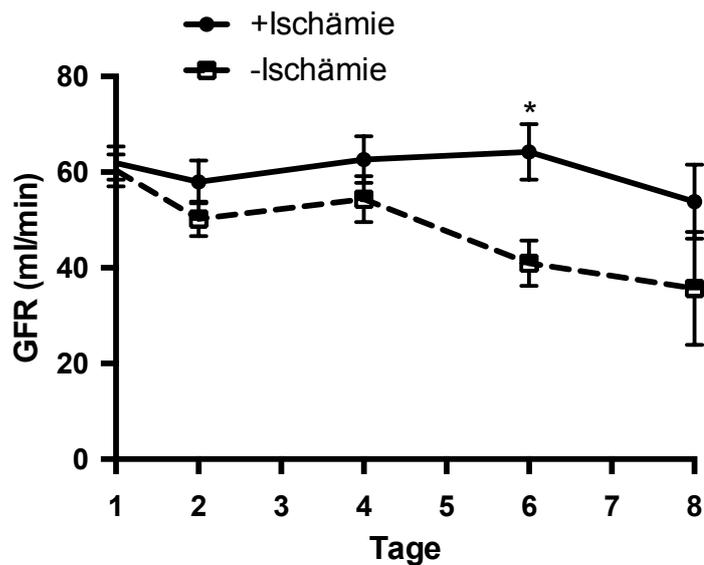


Abb. 15: Graphische Darstellung der GFR (ml/min) vom 1. – 8. Postoperativen Tag für PN- und PN+ Gruppe im Vergleich mit signifikantem Unterschied am 6. Postoperativen Tag (siehe *, $p=0,012$)

3.6.2 Akutes Nierenversagen

Während des stationären postoperativen Verlaufs konnte anhand des Kreatininwertes das Auftreten eines Akuten Nierenversagens (ANV) errechnet werden. 21 (42,9%) von 49 Patienten aus der PN+ Gruppe und 18 (36,7%) Patienten aus der PN- Gruppe entwickelte postoperativ ein ANV. Bezüglich des Auftretens eines ANV gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,5358$). (Abb. 16, Tab. 8)

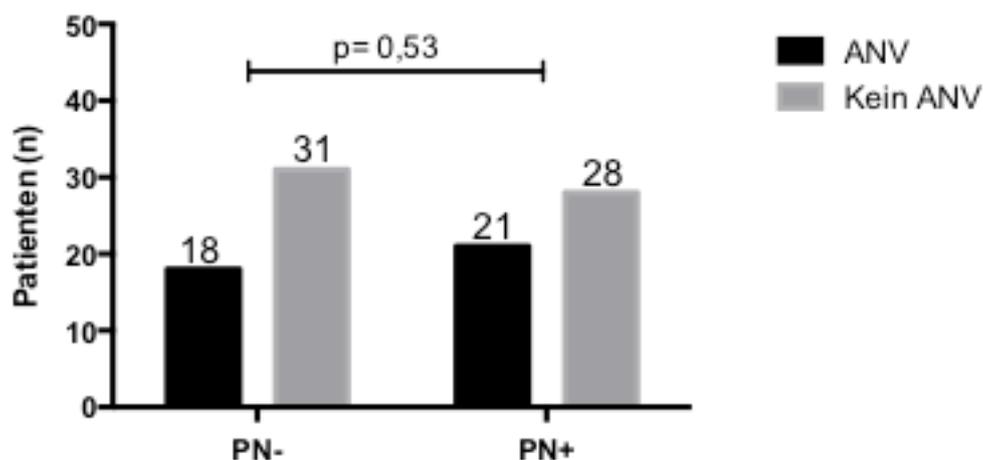


Abb. 16: Darstellung der Patientenzahlen mit Entwicklung eines postoperativen akuten Nierenversagens für PN- und PN+ Gruppe im Vergleich

Infolgedessen folgte die Unterteilung der Patienten mit einem ANV in Stadium I (1,5- bis 2-facher Kreatinin Anstieg), Stadium II (2- bis 3-facher Kreatinin Anstieg) und

Stadium III (>3-facher Kreatinin Anstieg). Von den 21 Patienten mit ANV aus der PN+ Gruppe befanden sich 17 (68%) in Stadium I und 4 (16%) in Stadium II, kein Patient befand sich in Stadium III. Bei der PN- Gruppe konnten von den 18 Patienten mit ANV 14 (73,7%) in Stadium I und 4 (21,1%) in Stadium II eingestuft werden, auch hier befand sich kein Patient in Stadium III. Der Unterschied bezüglich der ANV Stadien war zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p= 0,8066$). (Abb. 15 und 16, Tab. 8)

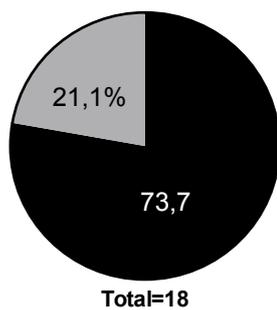


Abb. 17: ANV Stadienverteilung PN- Gruppe

■ Stadium I
■ Stadium II

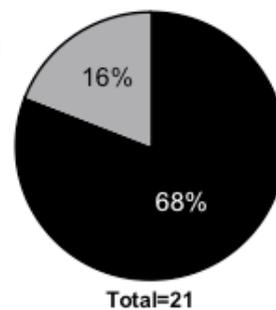


Abb. 18: ANV Stadienverteilung PN+ Gruppe

■ Stadium I
■ Stadium II

	Gesamt	PN+	PN-	p-Wert
ANV	39 (39,8)	21 (42,9)	18 (36,7)	0,5358
Schweregrad				0,8066
Stadium I	31 (70,4)	17 (68)	14 (73,7)	
Stadium II	8 (18,2)	4 (16)	4 (21,1)	
Stadium >III	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tab. 8: Angaben von n(%), Mittelwerten (SD) und p-Werten der Patienten mit ANV und jeweiligem Schweregrad

3.6.3 Resektatvolumen

Bei den Patienten der PN+ Gruppe resultierte ein durchschnittliches Gesamtresektat Volumen von $32,3 \text{ cm}^3 (\pm 4,7)$. Der Tumoranteil des Gesamtresektats war im Mittel $15,9 \text{ cm}^3 (\pm 2,6)$. Der Volumenverlust von gesundem Gewebe lag im Durchschnitt bei $16,8 \text{ cm}^3 (\pm 3,4)$. Die Mittelwerte für die PN- Gruppe lagen beim Gesamtresektat bei $42,9 \text{ cm}^3 (\pm 8,9)$ und einem Tumolvolumen von $14,6 \text{ cm}^3 (\pm 3,9)$. Der durchschnittliche Volumenverlust von gesundem Gewebe lag bei $28,3 \text{ cm}^3 (\pm 5,7)$. Es ergab sich im Vergleich für die durchschnittlichen Werte Volumen Resektat und Tumolvolumen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,3157$, $p=0,7864$). Der Volumenverlust von gesundem Gewebe war zwischen den beiden Gruppen grenzwertig signifikant ($p=0,0909$) (Tab. 9). In Abbildung 19 und 20 ist der

Tumoranteil am Gesamresektat in absoluten Zahlen (Abb. 19) und prozentualen Zahlen (Abb. 20) zur besseren Veranschaulichung dargestellt.

	Gesamt	PN+	PN-	p-Wert
Volumen Resektat (cm³)	37,8 (±5,2)	32,3 (±4,7)	42,9 (±8,9)	0,3157
Volumen Tumor (cm³)	15,2 (±2,4)	15,9 (±2,6)	14,6 (±3,9)	0,7864
Volumenverlust gesundes Gewebe (cm³)	22,8 (±3,4)	16,8 (±3,4)	28,3 (±5,7)	0,0909

Tab. 9: Tabellarische Darstellung mit den Angaben von n(%), Mittelwerten (SD) und p-Werten für die Resektatvolumina

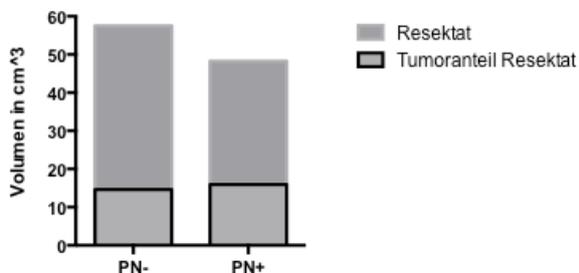


Abb. 19: Volumen Tumoranteil Resektat (cm³)

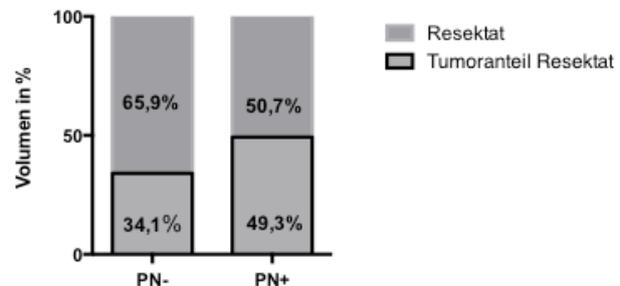


Abb. 20: Volumen Tumoranteil Resektat (%)

3.7 Nierenfunktion im Langzeit Verlauf

3.7.1 Fragebogenauswertung

Die Auswertung des Langzeit Follow up erfolgte mit Hilfe des erstellten Fragebogens (beschrieben in Material und Methoden 2.3.3., Abbildung im Anhang unter 7.3.).

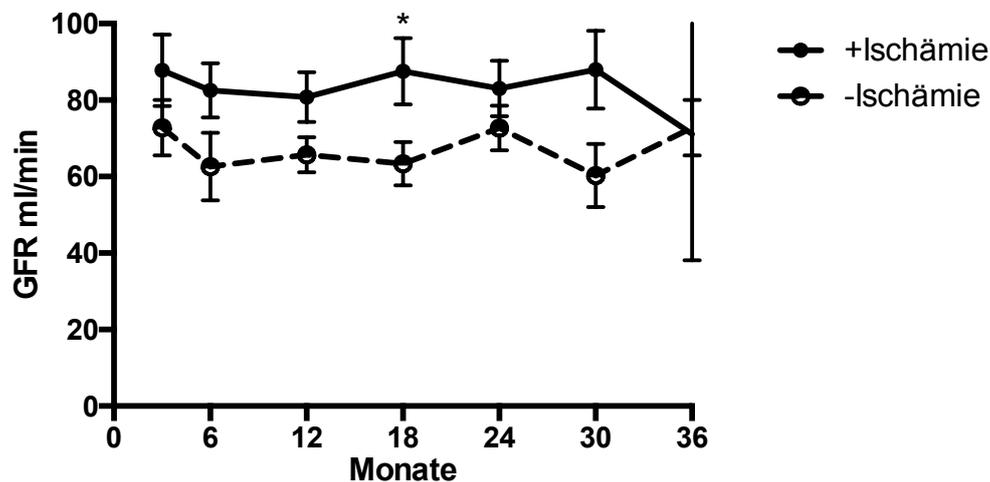
3.7.1.1 Baseline Nierenfunktion

Das Follow up der GFR für die Überprüfung der Nierenfunktion folgte bis zu 3 Jahren postoperativ, soweit Werte vorhanden waren. Es wurden laborchemische Parameter 3 Monate und 6 Monate postoperativ und alle folgenden 6 Monate in die Auswertung einbezogen. In der PN- Gruppe ließ sich ein Median von 5 errechnen an Patienten, die über den Zeitraum 3 Monate – 3 Jahre postoperativ vorhanden waren (IQR = 8), in der PN+ Gruppe ein Median von 6 (IQR = 8).

Über den gesamten Zeitraum ergab sich in der PN- Gruppe bezüglich des An- und Abstiegs der GFR eine Range von 12,5 bei einer GFR zwischen 60,3 – 72,8 ml/min.

In der PN+ Gruppe zeigt sich eine Range von 16,8 bezüglich des An- und Abstiegs der GFR zwischen 71,2 – 88 ml/min (Abb. 21).

Zwischen den beiden Gruppen war die durchschnittliche GFR nach 18 Monaten postoperativ mit 87,6 ml/min für die PN+ Gruppe und 63,4 ml/min für die PN-Gruppe signifikant unterschiedlich ($p= 0,03$).



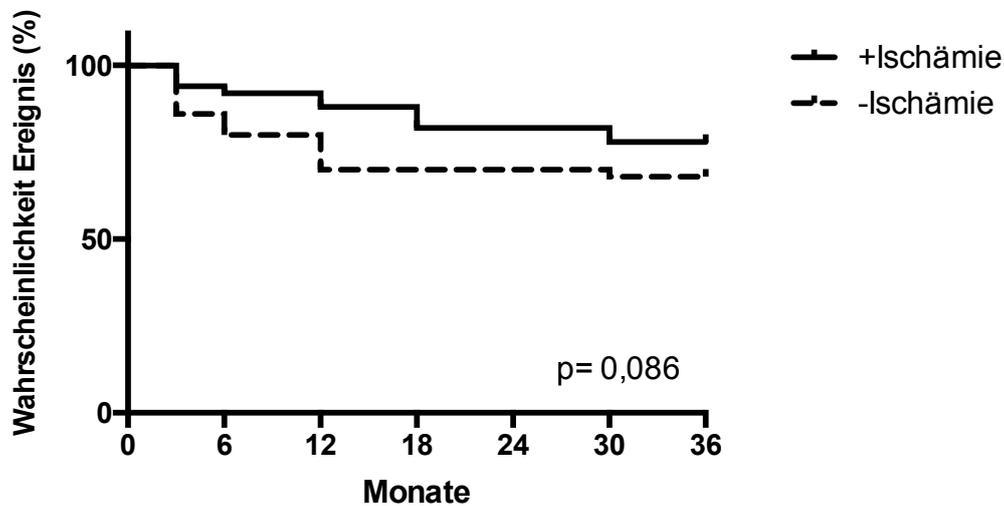
Monat	3	6	12	18	24	30	36
Risikopatienten PN+	50	47	44	35	28	20	9
Risikopatienten PN-	50	43	39	29	26	21	17

Abb. 21: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der GFR (ml/min) für PN+ und PN-Gruppe mit signifikantem Unterschied 18 Monate postoperativ (siehe * $p= 0,03$). Darunter eine Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs

An Hand der erhobenen GFR-Werte konnte ermittelt werden, ob die Patienten im Follow up eine CKD erlitten bzw. eine bereits bestehende CKD sich verschlechterte. Von den PN+ Patienten entwickelten 11 (22%) Patienten im Zeitraum 3 – 36 Monate postoperativ eine CKD bzw. eine Verschlechterung des jeweiligen CKD Stadiums. Im Vergleich hierzu entwickelten 16 (32%) Patienten aus der PN- Gruppe postoperativ eine CKD bzw. eine Verschlechterung des jeweiligen CKD Stadiums.

Zur weiteren Veranschaulichung der CKD im Follow up wurde eine Überlebenskurve erstellt (Abb. 20), wobei eine Zunahme des CKD Stadiums als Event galt. Zwischen den beiden Gruppen gab es bezüglich der CKD Events im Follow up von 36 Monaten (3 Jahre) keinen signifikanten Unterschied ($p=0,0862$). In der PN+ Gruppe lag der Median des CKD Stadiums bei II mit eine Range von 2-3, bei der PN- Gruppe bei III mit einer Range von 3-4. Der mediane Ereigniszeitpunkt einer CKD lag bei der PN+

Gruppe bei 12 Monaten postoperativ (Range 3-30) und bei der PN- Gruppe nach 6 Monaten postoperativ (Range 3-12). (Tab. 10)



Monat	3	6	12	18	24	30	36
Risikopatienten PN+	50	47	46	44	44	41	39
Risikopatienten PN-	50	43	40	40	40	41	34

Abb. 22: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD für PN+ und PN- Gruppe mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs

3.7.1.2 Metastasen und Rezidiv

Aus der PN+ Gruppe entwickelte ein einziger Patient postoperativ Metastasen. Es handelte sich um lymphogene Metastasen, welche im ersten Jahr nach der PN+ auftraten (Tab. 10). Zu einem Rezidiv kam es in dem 3-jährigen Langzeitverlauf bei keinem der Patienten. An Hand der Auswertung von Metastasenentwicklung und Auftreten eines Rezidivs sollte untersucht werden, ob dies vermehrt mit einer der Operationsverfahren einhergeht.

	Gesamt	PN+	PN-	p-Wert
CKD Stadium (Median und Range)	3; 2-3	2; 2-3	3; 3-4	
CKD Ereigniszeitpunkt (Median und Range)	6; 3-12	12; 3-30	6; 3-12	
CKD Ereignis (Monate)	27 (27)	11 (22)	16 (32)	0,2601
3	10	3 (27,3)	7 (43,8)	
6	4	1 (9,1)	3 (18,8)	
12	7	2 (18,2)	5 (31,3)	

18	3	3 (27,3)	0	
24	0	0	0	
30	3	2 (18,2)	1 (6,3)	
Metastasen	1 (1)	1 (2)	0 (0)	

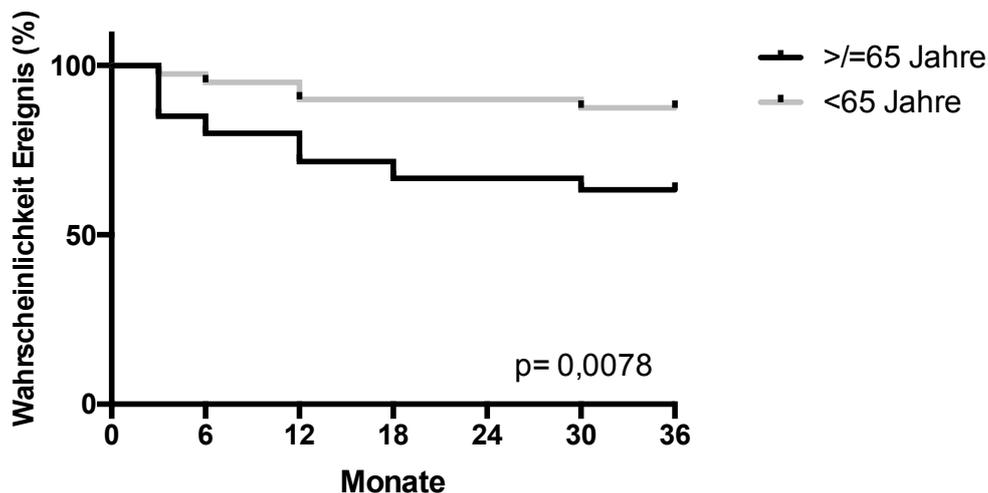
Tab. 10: Tabellarische Darstellung mit den Angaben von n(%), Mittelwerten (SD) und p-Werten der Patienten mit CKD, Gruppenunterteilungen der gemessenen Parameter für den Langzeitverlauf der Nierenfunktion und Metastasenentwicklung

3.8 Einflussfaktoren auf die Langzeit-Nierenfunktion

Um einzelne Patientencharakteristika und deren Einfluss auf die Entwicklung bzw. Verschlechterung des jeweiligen Stadiums einer CKD zu veranschaulichen, wurden im Folgenden weitere Überlebenskurven generiert. Die Unterteilung in zwei Gruppen erfolgte anhand des Medians des Gesamtkollektivs oder anhand der Patientencharakteristika.

3.8.1 Alter

Der Altersmedian für die Auswertung Alter und Auswirkungen auf die CKD wurde auf 65 Jahre festgelegt. Die Patienten der Gruppe ≥ 65 Jahre neigten eher zu einer Abnahme der Nierenfunktion als die Patienten der Gruppe < 65 Jahre (Abb. 23). Somit gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,0078$).

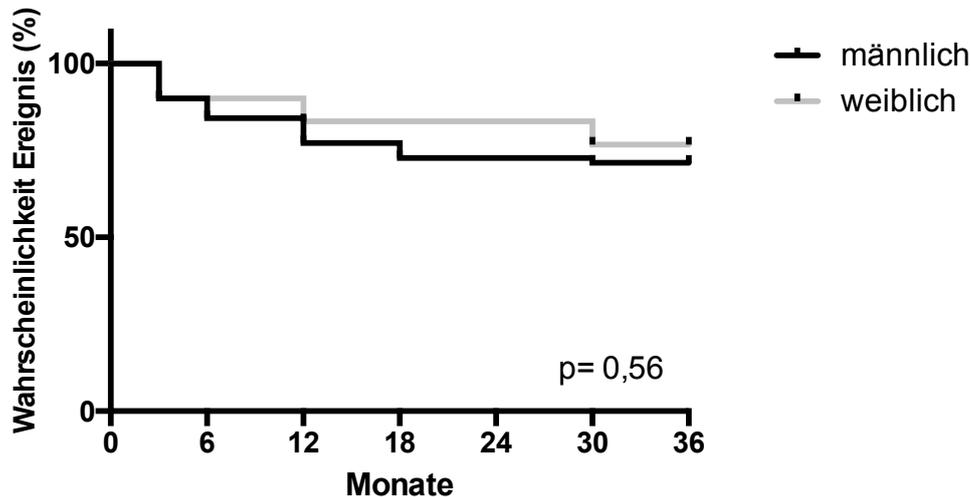


Monat	3	6	12	18	24	30	36
Risikopatienten ≥ 65 Jahre	60	51	48	43	43	40	38
Risikopatienten < 65 Jahre	40	39	38	38	38	36	35

Abb. 23: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppe ≥ 65 und < 65 Lebensjahren mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs mit signifikantem Unterschied ($p=0,0078$)

3.8.2 Geschlecht

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der PN- und PN+ Gruppe bezüglich des Geschlechts männlich und weiblich ($p=0,5563$). (Abb. 24)

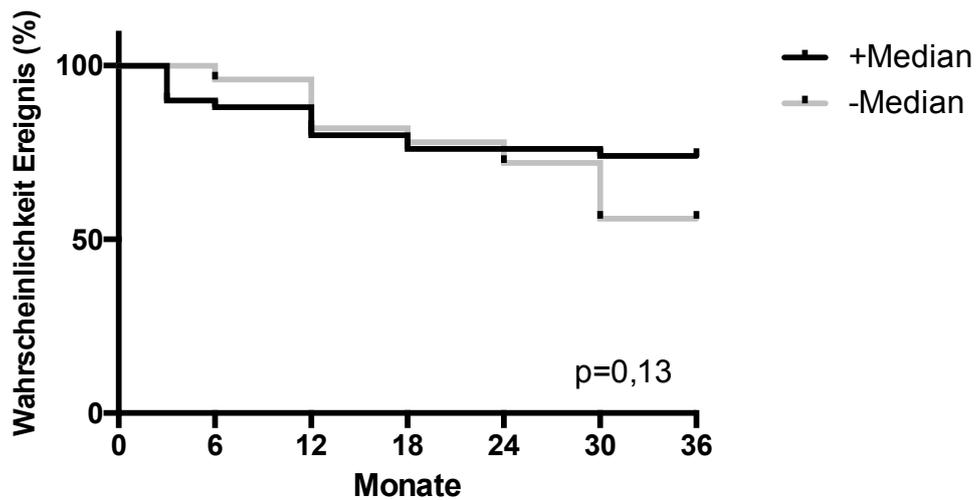


Monat	3	6	12	18	24	30	36
Risikopatienten männlich	70	63	59	54	54	51	50
Risikopatienten weiblich	30	30	27	27	27	25	23

Abb. 24: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppen männlich und weibliches Geschlecht mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs

3.8.3 BMI

Aus den BMI-Werten des Gesamtkollektivs ließ sich ein Median von $26,2 \text{ cm}^2/\text{kg}$ errechnen. Zwischen den Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Nierenfunktion ($p=0,1338$) bezüglich des BMI. Allerdings zeigte sich in der Gruppe $>\text{Median}$ (+Median) in den ersten 12 Monaten postoperativ eine stärkere Abnahme der Nierenfunktion verglichen mit der $<\text{Median}$ (-Median) Gruppe. Vom 12. – 24. postoperativen Monat hatten beide Gruppen eine ähnliche Nierenfunktion, gefolgt von einem stärkeren Abfall der Nierenfunktion bei der $<\text{Median}$ Gruppe vom Monat 24 – 36. (Abb. 25)

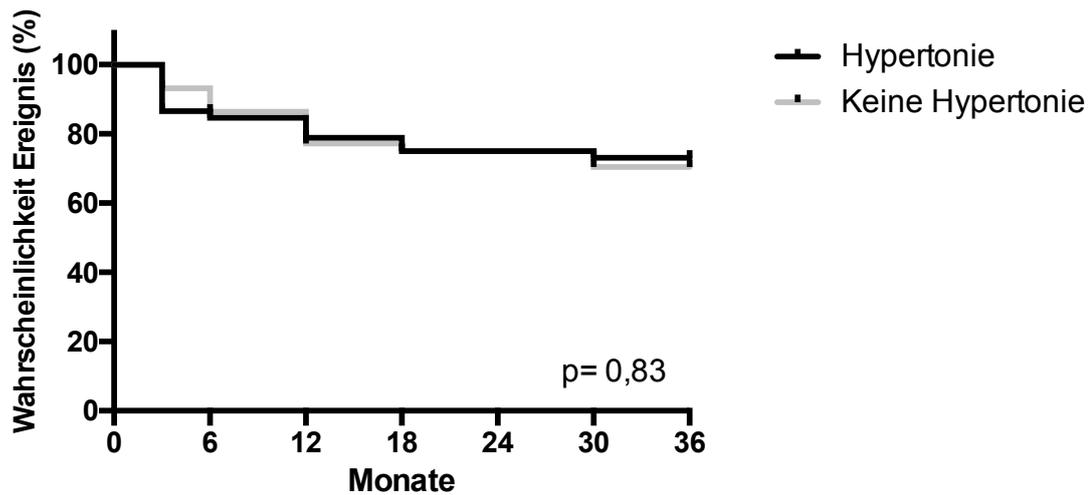


Monat	3	6	12	18	24	30	36
Risikopatienten +Median	50	45	44	40	40	38	37
Risikopatienten -Median	50	50	48	41	39	36	28

Abb. 25: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppen >BMI-Median und <BMI-Median mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs

3.8.4 Präoperativer Hypertonus

Für die Auswertung des Einflusses einer präoperativ bestehenden Hypertonie auf die postoperative Nierenfunktion folgte die Unterteilung in die Gruppe +Hypertonie (bekannter Hypertonus) mit 52 Patienten gegenüber -Hypertonie (keine Hypertonie) mit 44 Patienten. Zwischen den beiden Gruppen gab es bezogen auf die Nierenfunktion keinen signifikanten Unterschied ($p=0,8321$). Wie in Abbildung 23 zu erkennen, verhielten sich die Gruppen im Follow up ähnlich. Bei 14 der 44 Patienten +Hypertonie zeigte sich im Gegensatz zu 13 der 52 Patienten -Hypertonie ein Event. (Abb. 26)

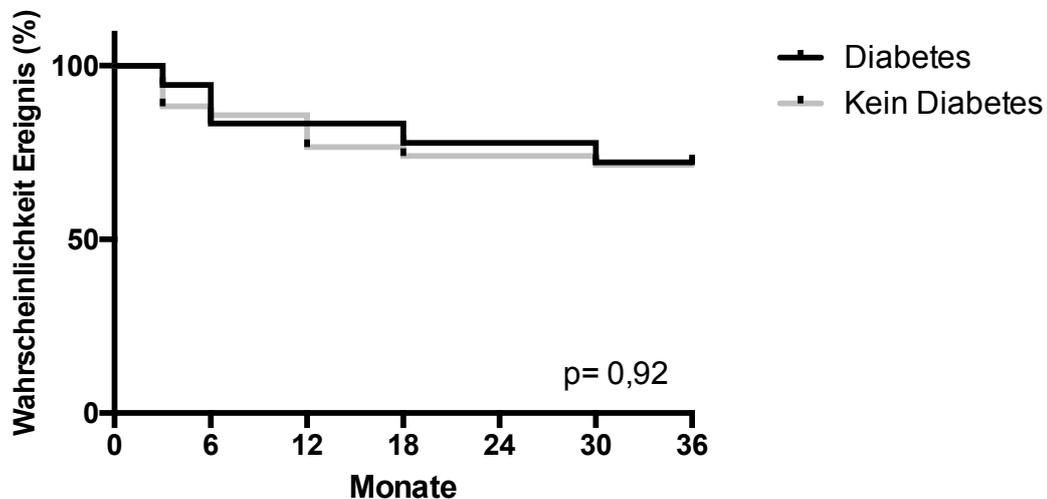


Monat	3	6	12	18	24	30	36
Risikopatienten +Hypertonie	52	45	44	41	41	39	38
Risikopatienten -Hypertonie	44	41	38	34	34	33	31

Abb. 26: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppen +Hypertonie und -Hypertonie mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs

3.8.5 Präoperativer Diabetes mellitus

Bei der Gegenüberstellung des Einflusses von Diabetes auf die postoperative Nierenfunktion fand sich kein signifikanter Unterschied gegenüber Patienten ohne Diabetes mellitus ($p=0,9232$). Bei 5 Patienten der +Diabetes Gruppe zeigte sich im 36-monatigen Follow up ein Ereignis im Gegensatz zu 22 Patienten aus der -Diabetes Gruppe. (Abb. 27)

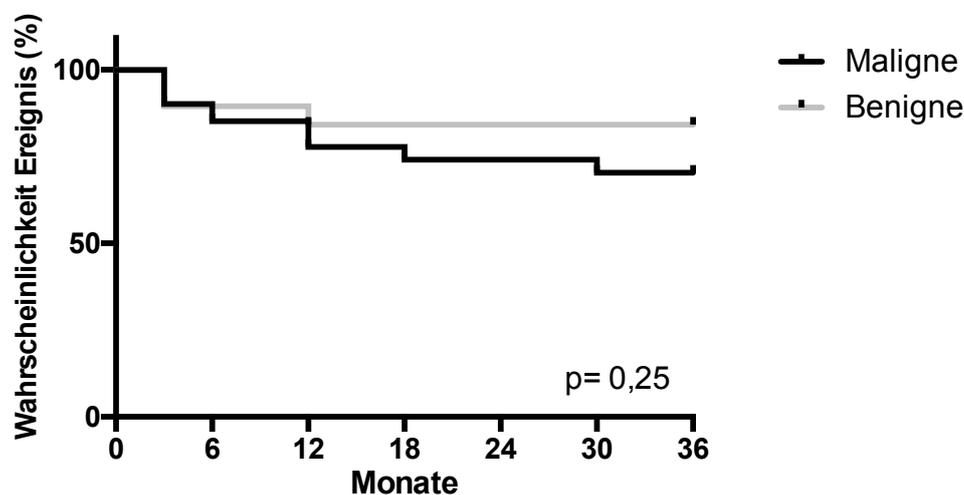


Monat	3	6	12	18	24	30	36
Risikopatienten +Diabetes	18	17	17	15	15	14	13
Risikopatienten -Diabetes	77	68	66	59	59	57	55

Abb. 27: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppen +Diabetes und -Diabetes mit Übersicht der jeweiligen Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs

3.8.6 Malignität

Die Gruppenunterteilung zur Auswertung des Einflusses der Tumorentität auf die postoperative Nierenfunktion erfolgte in benigne und maligne Tumoren. Mit einem p-Wert von 0,2535 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. (Abb. 28)



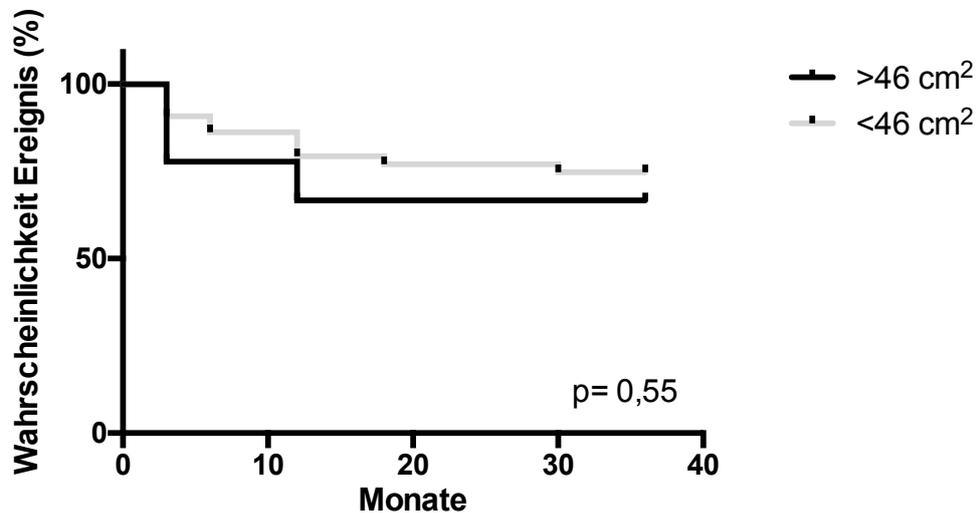
Monat	3	6	12	18	24	30	36
Risikopatienten Benigne	19	19	17	17	17	17	16
Risikopatienten Maligne	81	73	69	63	63	60	57

Abb. 28: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppen benigne und maligne Tumorentität mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs

3.8.7 Volumenverlust von gesundem Gewebe am Gesamtresektat

Der Median des Volumenverlustes von gesundem Gewebe am Gesamtresektat belief sich bei dem Gesamtkollektiv (n=96) auf 11,9 cm³. 4 Patienten schieden wegen Zensierung oder fehlenden Daten aus. Die Patienten wurden nach den Kriterien >46 cm³ vs. <46 cm³ in zwei Gruppen aufgeteilt. Bezüglich des Volumenverlustes von gesundem Gewebe am Gesamtresektat wurde zuvor der Partitionstest angewandt, um einen geeigneten Grenzwert festzulegen. Der

Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p= 0,5499$). (Abb. 29)



Monat	3	6	12	18	24	30	36
Risikopatienten $>46 \text{ cm}^3$	9	9	7	7	7	7	6
Risikopatienten $<46 \text{ cm}^3$	87	79	75	69	69	67	65

Abb. 29: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppen in $>46 \text{ cm}^3$ und $<46 \text{ cm}^3$ Volumenverlust von gesundem Gewebe am Gesamtresektat mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs

3.9 Uni- und multivariate Analyse

In der univariaten Analysen verschiedener Patienten- und Tumorcharakteristika zeigten sich ein Alter ≥ 65 Jahre (HR 3,21, $p=0,0087$), ein PADUA Score >8 (HR 2,62, $p=0,0244$), ein Volumenverlust von gesundem Gewebe $>46 \text{ cm}^3$ (HR 4,29, $p=0,004$), ein präoperatives CKD Stadium (kontinuierliche Variable) (HR 0,25, $p=0,0441$) und ein präoperatives CKD Stadium $>II$ (bivariate Variable) (HR 0,37, $p=0,0449$) als signifikante Einflussfaktoren bezüglich der postoperativen Nierenfunktion. Der Faktor Tumorgröße $>4\text{cm}$ war mit $p=0,70705$ nicht signifikant.

In die multivariate Analyse gingen die so eben aufgezählten signifikanten Faktoren ein. Dabei ergaben sich das Alter >65 (HR 3,91, $p=0,0181$), der Volumenverlust von gesundem Gewebe $>46\text{cm}^3$ (HR 3,17, $p=0,0349$) und der Faktor Patienten mit präoperativem CKD-Stadium $>II$ (in diesem Fall die stärkere bivariate Variable

bezüglich des CKD Stadiums) (HR 0,25, p=0,0086) als signifikante Einflussfaktoren im Zusammenhang mit der postoperativen Nierenfunktion (Tab. 11)

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	96% CI	p-wert
Progressionsfreies Überleben						
Alter (≤ 65 J vs. > 65 J)	3.21	1.31-9.61	0.0087	3.19	1.21-9.99	0.0181
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	1.16	0.51-2.96	0.7289			
BMI (< 30 vs. > 30 cm ² /kg)	0.61	0.17-1.59	0.3406			
Ischämie (mit vs. ohne)	0.59	0.26-1.26	0.1746			
Tumorgröße (cm, kontinuierlich)	6.14	1.02-28.55	0.0466			
Tumorgröße (> 4 cm vs. < 4 cm)	2,36	0,92-5,34	0.0705	1.64	0.61-4.06	0.3107
PADUA-Score (kontinuierlich)	6.01	1.09-31.57	0.0391			
PADUA Score (> 8 vs. < 8)	2,62	1,12-7,17	0.0244	2.2	0.13-0.8	0.1280
Malignität (benigne vs. maligne)	1.5	0.52-6.35	0.4788			
Diabetes (erkrankt vs. nicht erkrankt)	0.86	0.29-2.12	0.7718			
Hypertonus (erkrankt vs. nicht erkrankt)	0.99	0.46-2.13	0.9796			
Hb präoperativ (> 12 w, > 13 m vs. < 12 w, < 13 m) (g/dl)	0.79	0.32-2.37	0.6513			
Volumenverlust gesundes Gewebe (cm ³ , kontinuierlich)	14.29	1.84-68.85	0.0145			
Volumenverlust gesundes Gewebe (cm ³) (< 46 vs. > 46)	4,29	1,66-9,84	0,0040	3.17	1.09-8.69	0.0349
CKD Stadium präoperativ (kontinuierlich)	0.25	0.05-0.96	0.0441			
CKD Std. 0/I/II vs. III/IV/V	0.37	0.11-0.98	0.0449	0.25	0.07-0.72	0.0086

Tab. 11: Tabellarische Darstellung der Uni- und Multivariaten Analyse verschiedener Patienten- und Tumorcharakteristika so wie daraus berechnete Hazard Ratio (HR), Confidence Interval (CI) und p-Wert

4 DISKUSSION

4.1 Einleitung

Während der letzten Jahre hat sich die PN als Standard der operativen Resektion von Nierentumoren T1a – 1b weitestgehend durchgesetzt (174, 175). Im Gegensatz zur PN zeigte sich bei der RN eine höhere Inzidenz von akutem Nierenversagen und chronischer Niereninsuffizienz bzw. Neuauftreten einer CKD postoperativ. Eine chronische Niereninsuffizienz, welche bei vielen Patienten bereits präoperativ besteht, kann sich durch eine RN weiter verschlechtern und hängt signifikant mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität zusammen (67, 175-177). Entsprechend zeigt die PN somit eine signifikant bessere 10-Jahres Überlebensrate und bietet gegenüber der RN die Aufrechterhaltung der Nierenfunktion (175, 176, 178-180). Trotz der Vorteile der PN gegenüber der RN, kann es infolge der PN ebenfalls zur Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. Nach einer PN kommt es - unter der Voraussetzung einer funktionstüchtigen kontralateralen Niere - laut mehreren Studien im Schnitt zu einer Abnahme der GFR um etwa 10% (135, 136, 181).

Die PN kann laut einer Studie von Sun et al. (2012) in 16% der Fälle zu einem CNV führen (140, 182). Vor allem komplexere oder multiple Tumoren sind bezüglich der operativen Resektion aufwendiger und können bei der PN zur längeren Operationsdauer und folglich erhöhtem Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung führen (183).

Man unterscheidet beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren, die Auswirkungen auf die Nierenfunktion nach einer PN haben. Faktoren, die nicht beeinflusst werden können wie Patientencharakteristika (männliches Geschlecht, höheres Alter, niedrigere präoperative GFR und Einzelniere) haben laut einer Studie von Lane et al. Einfluss auf den postoperativen Abfall der GFR. In weiteren Studien konnte neben der Tumorgröße auch ein höheres Lebensalter sowie eine signifikante Assoziation zwischen hohem Nephrometrie Score, BMI und Diabetes auf die postoperative Nierenfunktion festgestellt werden (184, 185).

Die Tumorgröße und chirurgisch beeinflussbare intraoperative Faktoren wie Ischämiedauer und –Typ und der prozentuale Anteil resezierten Nierengewebes können zu einem postoperativen Abfall der GFR beitragen (138, 139, 186).

In unserer Studie haben wir den Einfluss von Ischämie auf die postoperative Nierenfunktion untersucht. Es wurden Patienten mit PN mit und ohne Ischämie bezüglich unterschiedlicher Faktoren wie z.B. intraoperative Daten, prä- und postoperativer Nierenfunktion und Komplikationen miteinander verglichen. Ziel der Untersuchungen war es, den Einfluss der Ischämie auf die postoperative Nierenfunktion zu untersuchen. Zudem sollten weitere Einflussfaktoren evaluiert werden, die signifikant mit der postoperativen Nierenfunktion, dem Abfall der GFR und der Entwicklung einer CKD assoziiert sind.

4.2 Ischämie vs. Volumenverlust

Bei der Resektion von Raumforderungen der Niere durch eine PN galt die Ischämie des Nierengewebes durch Abklemmen der Gefäße lange als wichtigster Faktor in Bezug auf die postoperative Nierenfunktion. Zwei Studien von Thompson et al. 2007 und 2010 untersuchten die Auswirkungen von Ischämie auf die Nierenfunktion bei Patienten mit Einzelniere. Die Studie aus dem Jahre 2007 zeigte, dass die Anwendung von Ischämie zu einem signifikant höheren Risiko für akutes und chronisches Nierenversagen sowie temporärer Dialyse führte (143). In der Studie aus dem Jahr 2010 hatte die Patientengruppe mit PN+ eine höhere GFR präoperativ als die Patienten der PN- Gruppe. Die PN+ Gruppe entwickelte doppelt so oft ein ANV und 4x häufiger einen postoperativen GFR Abfall $<15\text{ml/min}$ innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Auch während des Langzeitverlaufs entwickelten die Patienten der PN+ Gruppe signifikant häufiger ein CKD Stadium IV. Des Weiteren war bei der PN+ Gruppe zu beobachten, dass es öfters zu Komplikationen wie Urin-Leckage kam, allerdings war der Unterschied im Vergleich zur PN- Gruppe nicht signifikant (187).

Unser Studiendesign gestaltete sich ähnlich wie in den Studien von Thompson et al., durch die Gegenüberstellung von zwei Patientengruppen, welche eine OPN mit und ohne Ischämie erhielten. Im Gegensatz zu den anderen Studien handelte es sich bei uns um eine kleinere Kohorte von nur 100 Patienten. Allerdings waren unsere Vergleichsgruppen bezüglich der Tumorkomplexität durch die Matched-pair Analyse der beiden Gruppen nach PADUA-Score und BMI ausgeglichener. In den beiden Studien von Thompson et al. folgte lediglich die Gegenüberstellung von zwei bzw. drei Gruppen je nach Anwendung mit oder ohne Ischämie während der PN. In der Studie aus dem Jahr 2010 hatten die Patienten, die eine PN ohne Ischämie erhielten, häufiger exophytisch wachsende und kleinere Tumoren als Patienten, die eine PN

mit Ischämie erhielten. In der Studie aus dem Jahr 2007 hatten die Patienten, die eine PN mit warmer oder kalter Ischämie erhielten, signifikant größere Tumoren als die Patienten mit PN ohne Ischämie (143, 187). Folglich kann die Inhomogenität zwischen den Gruppen bezüglich Tumorkomplexität zu der signifikant negativen Auswirkung der Ischämie auf die postoperative Nierenfunktion beigetragen haben.

Die Matched-Pair Analyse nach PADUA-Score und BMI zwischen unseren Vergleichsgruppen fand sich in ähnlicher Anwendung in einer Studie von Kaczmarek et al. aus dem Jahr 2013. Dort wurde vor dem Vergleich zweier Patientengruppen die eine roboter-assistierte PN mit Ischämie und ohne Ischämie erhielten, eine Propensity Score Analyse durchgeführt. Fraglich bleibt, ob der Einschluss von Patienten mit Einzelniere in der Kaczmarek et al. Studie die Ergebnisse beeinflusst hat (188). In unserer Studie wurden Patienten mit Einzelniere ausgeschlossen, um zu einer gleichmäßigen Verteilung der beiden Gruppen beizutragen.

Für die Kontrolle der Nierenfunktion wurden wie in den anderen bereits genannten und folgenden Studien die Parameter Serum Kreatininwert, GFR prä- und postoperativ so wie ein daraus errechnetes ANV oder CKD hinzugezogen. Unser Langzeitverlauf der Nierenfunktion mit bis zu 36 Monaten postoperativ war im Gegensatz zu anderen Studien durchschnittlich länger und konnte so als bessere longitudinale Einschätzung verwandt werden. Zusätzlich konnten wir durch Unterteilung der Kohorte an Hand des Medians weitere Einflussfaktoren mit Auswirkungen auf die Nierenfunktion untersuchen.

Im Gegensatz zu der Studie von Thompson et al. hatten unsere beiden Gruppen präoperativ eine ähnliche GFR ($p=0,3459$). Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich CKD Stadien zwischen den beiden Gruppen präoperativ. So lässt sich eine stärkere Abnahme der Nierenfunktion der PN- Gruppe postoperativ nicht durch eine bereits präoperativ bestehende schlechtere Nierenfunktion erklären, da beide Patientengruppen eine vergleichbare Ausgangssituation bezüglich der Nierenfunktion hatten (187).

In der Studie von Smith et al. kam es im Durchschnitt zu einer Abnahme der eGFR von 12,3% und 9,8% bei der PN- Gruppe ein Jahr postoperativ. Somit waren die beiden Gruppen bezüglich der Nierenfunktion signifikant unterschiedlich (189). Bei der Kontrolle der GFR unserer Patienten während ihres stationären Aufenthalts (Tag 1-8 postoperativ) kam es am 6. Tag zu einem signifikantem Unterschied zwischen

der PN+ und PN- Gruppe. Allerdings war die GFR der PN- Gruppe signifikant niedriger als die der PN+ Gruppe. Ein weiterer signifikanter Unterschied war 18 Monate postoperativ zwischen den beiden Gruppen zu sehen. In diesem Fall hatte die PN- Gruppe ebenfalls eine niedrigere GFR als die PN+ Gruppe. Demnach sprechen unsere Ergebnisse im Gegensatz zu Smith und Thompson et al. für keinen signifikanten Einfluss der Ischämie auf die Nierenfunktion im Sinne eines Abfalls der GFR (187, 189).

Auch bezüglich der Entwicklung eines signifikant häufigeren Auftretens eines ANVs bei der PN+ Gruppe wie in der Studie von Thompson et al. beschrieben, erhoben wir gegensätzliche Ergebnisse (143). Es gab keinen Unterschied zwischen unseren beiden Gruppen bezüglich der Entwicklung eines ANV unmittelbar postoperativ, noch neigten die Patienten mit Ischämie eher zur Entwicklung eines CKD. Allerdings muss beachtet werden, dass es sich bei Thompson et al. um eine Studie an Patienten mit Einzelniere handelte und unsere Patienten alle eine gesunde kontralaterale Niere hatten. Folglich ist unklar, in wie fern die kontralaterale Niere die Funktion der operierten Niere übernahm und es dadurch in wenigeren Fällen zu ANV und CKD kam. Ähnlich wie bei Thompson et al., zeigten sich in der Studie von Kaczmarek et al. eine bessere Nierenfunktion in der PN- Gruppe. Dabei hatte die PN- Gruppe eine höhere GFR in der letzten postoperativen Follow up Untersuchung sowie einen signifikant geringeren Abfall der GFR postoperativ verglichen mit den Patienten mit Ischämie. In der genannten Studie hatten alle Patienten, außer 5 Patienten mit Einzelniere, eine funktionstüchtige kontralaterale Niere und zeigten gegensätzliche Ergebnisse zu unseren Ergebnissen (188).

Eine weitere Studie von Porpiglia et al. aus dem Jahre 2012, in der zwei Patientengruppen mit LPN mit und ohne Ischämie miteinander verglichen wurden, kontrollierte die Nierenfunktion mit Hilfe von Nierenfunktionszintigraphien 3 Monate postoperativ nach. Dabei zeigte sich ein geringerer Nierenfunktionsverlust in der PN- Gruppe, allerdings war der Unterschied im Vergleich zu der PN+ Gruppe nicht signifikant (190). Dies bestätigt die Ergebnisse unserer Studie, die zeigte, dass die Ischämie nicht ausschlaggebender Faktor für den Abfall der Nierenfunktion postoperativ ist, auch wenn die Patienten in unserer Studie sogar eher zu einem stärkeren Abfall der GFR in der PN- Gruppe neigten.

In einer Studie von Shikanov et al. 2010, in der die Auswirkungen von Ischämie auf die Nierenfunktion nach LPN durch Messung der GFR unmittelbar postoperativ (1. bis 3. Tag) und einem Langzeitverlauf bis zu 13 Monaten untersucht wurden, zeigte sich, dass die Ischämiezeit nicht mit einem Abfall der GFR postoperativ assoziiert war und so eine PN mit Ischämie keine signifikanten Auswirkungen auf die Nierenfunktion hatte (191).

Auch in einer Studie von Salevitz et al. 2015 - vom Aufbau sehr ähnlich zu unserer Studie, allerdings mit einer höheren Patientenzahl von 331 Patienten (nach Ausschluss von Patienten mit Einzelniere) -, die eine PN mit und ohne Abklemmen der Nierengefäße erhielten, zeigte sich, dass Ischämie keine Langzeit- Auswirkungen auf die Nierenfunktion hatte. Sowohl bezüglich des Ischämietyps (warm oder kalt) als auch der Dauer (>30 vs. <30 Minuten) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Hinsicht auf die Nierenfunktion (192). Dies bestätigt unsere Ergebnisse, auch wenn wir nur eine geringere Anzahl an Patienten untersuchten.

Verglichen mit den aufgeführten Ergebnissen anderer Studien zeigten unsere Ergebnisse, dass die Ischämie während der PN langfristig gesehen keine bzw. vergleichbare Auswirkungen auf die Nierenfunktion hat wie eine PN ohne Ischämie. In der durchgeführten univariaten Analyse zeigte sich für den Faktor mit vs. ohne Ischämie keine Signifikanz ($p=0,1746$) für das postoperative Auftreten einer CKD.

In einer Studie von Dong et al 2017 wurde aufgezeigt, dass eine längere Ischämiezeit (Median = 24 min) bei Patienten mit Einzelniere mit einer eingeschränkten Erholung der Nierenfunktion einhergeht, allerdings bei Patienten mit bilateralen Nieren wahrscheinlich keine klinisch signifikanten Veränderungen hervorruft. Signifikant zeigte sich allerdings in dieser Studie die Korrelation zwischen erhaltenem Nierengewebe und Nierenfunktion nach PN (193).

Die Auswirkungen der Ischämie, besonders -Typ und -Dauer, auf die Nierenfunktion während der PN wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Allerdings tritt die Korrelation zwischen Resektatvolumen bzw. Verlust von gesundem Nierengewebe und der postoperativen Nierenfunktion inzwischen in den Vordergrund. In der bereits aufgeführten Studie von Porpiglia aus dem Jahr 2012 wurde auf den möglichen Zusammenhang zwischen dem Nierenvolumenverlust und der Nierenfunktion hingewiesen (190). 2008 konnte Lane et al. in einer Studie, in der verschiedene

Faktoren untersucht wurden die einen Einfluss auf die Nierenfunktion nach PN hatten, zeigen, dass die Länge der Ischämiezeit und prozentualer Anteil resezierten Nierengewebes signifikanten Einfluss auf die Abnahme der postoperativen GFR nahm (138). Folglich wurde in mehreren Studien daraufhin nicht nur der Einfluss von Ischämietyp und -Dauer auf die postoperative Nierenfunktion untersucht, sondern der Anteil des geschonten Nierengewebes wurde mit in die Auswertung einbezogen. Dabei zeigte sich, wie z.B. in einer Studie von Lane et al. 2011, bei der 660 Patienten mit Einzelniere eine PN erhielten, in der multivariaten Analyse, dass die Faktoren höheres Alter, größere Tumorgöße, präoperative GFR und längere Ischämiezeit mit dem GFR Abfall postoperativ signifikant korrelierten. Als der prozentuale Anteil geschontes Nierengewebe in die Auswertung mit einbezogen wurde, war nur noch dieser Faktor und die präoperative GFR entscheidend für die Nierenfunktion postoperativ, während die Ischämiedauer an Signifikanz verlor (139).

In einer Studie von Huang et al. 2017 wurden 71 Patienten, die eine PN erhielten, auf die Auswirkungen des präoperativ berechneten prozentualen Anteils Resezierten und Ischämischen Volumens (PRAIV), auf die GFR postoperativ, untersucht. Die durchschnittliche GFR präoperativ betrug $80\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ und fiel 13,7% postoperativ ab. In der durchgeführten Univariaten Analyse waren der PRAIV und das Resezierte und ischämische Volumen (RAIV) signifikant mit der prozentualen GFR Abnahme postoperativ assoziiert. In der Multivariaten Analyse war nur noch der PRAIV signifikant mit der GFR Abnahme assoziiert. Die durchschnittliche Ischämiezeit von 40.6 Minuten zeigte langfristig keine signifikante Korrelation mit dem prozentualen GFR Verlust (186). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Studie von Song et al., in der die Multivariate Analyse lediglich das resezierte Nierenvolumen als einzigen signifikanten Einfluss auf den GFR Abfall nach PN nachweisen werden konnte (194). Auch in einer Studie von Sharma et al. 2015, in der CT-Messungen vom Nierenparenchym vor- und nach PN mit Ischämie und der Zusammenhang mit der Nierenfunktion postoperativ miteinander verglichen wurden, zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen geschontem vaskularisiertem Nierengewebe und der Nierenfunktion nach PN (195).

In unseren Ergebnissen zeigte sich bezüglich des Resektatvolumens und des Tumolvolumen zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,3157$; $p=0,7864$). Der Unterschied bezüglich Volumenverlust gesunden Gewebe war zwischen den beiden Gruppen nahezu signifikant ($p=0,0909$). Diese Ergebnisse

könnten den postoperativ signifikanten Unterschied der GFR am 6. Tag und 18 Monate zwischen den beiden Gruppen erklären, so wie die generell niedrigere GFR während des postoperativen Verlaufs der PN- Gruppe im Gegensatz zu PN+ Gruppe, obwohl der Unterschied nicht zu allen gemessenen Zeitpunkten signifikant war.

Auch in der Univariaten Analyse war der Volumenverlust, aufgeteilt an Hand des Medians des Gesamtkollektivs, signifikant mit dem Auftreten von CKD postoperativ verbunden ($p=0.0145$). Nach Durchführung des Partitionstest für den Volumenverlust, <46 vs. >46 cm^3 , zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von $p=0.0040$ zwischen Volumenverlust und Auftreten von CKD. In der Multivariaten Analyse blieb der Faktor Volumenverlust gesundes Gewebe <46 vs. >46 neben den Faktoren Alter, Tumorgröße, PADUA und CKD Stadium signifikant. Dies stimmt wiederum mit den Ergebnissen der Studie von Huang et al. überein (186). Eine weitere Studie von Rha et al. 2017 zeigte ebenfalls, dass ähnlich wie bei Huang et al. das RAIV in der Multivariaten Analyse signifikant mit der Abnahme der Nierenfunktion postoperativ zusammenhing (139). Schlussfolgernd, je größer der Verlust an gesundem Nierengewebe durch die Tumorsektion, desto signifikant höher die Abnahme der Nierenfunktion und signifikant häufiger das Auftreten einer CKD.

Ein weiterer Aspekt bezüglich des Zusammenhangs Volumenverlust und Nierenfunktion ist der Faktor Tumorgröße. In unserer Univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße und der Entwicklung einer CKD. Dies wurde schon in einer Studie von Clark et al. 2011 beschrieben, bei der die zunehmende Tumorgröße signifikant mit der Entwicklung eines CKD Stadium III oder $>III$ postoperativ zusammenhing. Folglich stellten sie die Hypothese auf, dass größere Tumoren mit der Resektion größerer Volumen gesunden Nierengewebes einhergeht und so zum Abfall der Nierenfunktion führt, wodurch der signifikante Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Nierenfunktion entsteht (196). Eine weitere Schlussfolgerung daraus wäre, dass je größer der Verlust gesunden Gewebes, desto eher kommt es zu einem Abfall der GFR postoperativ, da ein Teil des Gewebes, welches präoperativ zur Nierenfunktion beitrug, entfernt wurde. Der Faktor Tumorgröße $>4\text{cm}$ zeigte sich in unserer Univariaten Analyse nahezu signifikant ($p=0,0705$), verlor aber in der Multivariaten Analyse neben dem Alter,

PADUA Score, Volumenverlust gesundes Gewebe und CKD Stadium III oder >III an Signifikanz. So bleibt die Tumorgröße als unabhängiger Faktor im Bezug auf die Entwicklung einer CKD signifikant, im Zusammenhang mit den anderen Faktoren allerdings nicht. Dies lässt sich wohlmöglich darauf zurückführen, dass Tumorgewebe keinen Beitrag zur Nierenfunktion leistet.

Ein weiterer interessanter Zusammenhang konnte durch eine Studie von Maurice et al. aus dem Jahr 2016 zwischen den Faktoren Reseziertes Gewebe, hoher intraoperativer Blutverlust und Tumorgröße festgestellt werden. In der Studie wurden bei 880 Patienten, die eine PN erhielten, Einflussfaktoren auf das *Excisional volume loss (EVL)* untersucht. Dabei konnte herausgefunden werden, dass größere Tumoren und vermehrter Blutverlust signifikant unabhängige Einflussfaktoren für das EVL darstellten. Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang bestand in der schlechteren Sicht auf den Operationssitus durch starke intraoperative Blutungen, was zu Zeitdruck bei dem Chirurgen und folglich zu einer größeren Resektion als notwendig führt (197). In unserer Studie zeigte die PN- Gruppe einen signifikant höheren intraoperativen Blutverlust im Gegensatz zur PN+ Gruppe. Folglich kann dieser Faktor die Größe der Resektion beeinflusst haben und somit zum größeren Verlust funktionellen Nierengewebes beigetragen haben, was letztlich, wie in unseren Ergebnissen, negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion postoperativ in der PN- Gruppe hatte.

Ein weiterer wichtiger Faktor im Zusammenhang mit der postoperativen Nierenfunktion und CKD ist die präoperative Nierenfunktion bzw. das präoperative CKD Stadium. Erdem et al. fand in der Multivariaten Analyse einer Studie 2015 heraus, dass die präoperative GFR <80ml/min (CKD Stadium II) ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von CKD Stadium III oder >III war (198). Wie aufgeführt zeigte auch Thompson et al. in seiner Studie, dass nicht nur der prozentuale Anteil erhaltenem Nierengewebes, sondern auch die präoperative GFR signifikant mit der Entwicklung eines CKD Stadium IV verbunden ist (146). In einer weiteren Studie von Teakmin et al. konnte ebenfalls die präoperative GFR, das Alter und Diabetes in Zusammenhang mit der Entwicklung bzw. Neuauftreten von CKD gebracht werden (184). In einer Studie von Demirjian et al. 2014, in der das Auftreten von CKD durch den chirurgischen Eingriff der PN und die CKD auf Grund

von Hypertonie, Diabetes oder anderen Komorbiditäten untersucht wurde, zeigte sich, dass Patienten mit präoperativer CKD auf Grund von anderen Grunderkrankungen eher zu einem weiteren Abfall der Nierenfunktion nach PN neigten im Gegensatz zu Patienten mit CKD auf Grund des chirurgischen Eingriffs, bei der sich die Nierenfunktion im Verlauf wieder erholte. Eine präoperative GFR von 40-45ml/min. (CKD Stadium III) korrelierte mit einem höheren Risiko einer weiteren Abnahme der Nierenfunktion postoperativ im Gegensatz zu Patienten mit einer höheren GFR und keiner CKD (199). In unserer Studie zeigten sich vergleichbare Ergebnisse in der Uni- und Multivariaten Analyse. Das CKD Stadium präoperativ für das gesamte Patientenkollektiv war in der Univariaten Analyse signifikant mit dem Abfall der Nierenfunktion postoperativ assoziiert ($p=0,0040$). Ebenso nach der Aufteilung in die einzelnen CKD Stadien 0/I/II vs. III/IV/V ($p=0,0449$). In der Multivariaten Analyse blieb das CKD Stadium III und >III signifikant mit dem Abfall der Nierenfunktion assoziiert ($0,0086$). Dies bestätigt, dass es bei Patienten mit einer CKD präoperativ zu einem Fortschreiten der CKD postoperativ kommt, besonders wenn bereits ein höheres Stadium besteht. Da sich in unserer Multivariaten Analyse auch der Volumenverlust gesunden Gewebes in signifikanter Assoziation mit dem Auftreten von CKD postoperativ zeigte, bestätigen diese beiden Faktoren im Zusammenhang das Verschlechtern der Nierenfunktion postoperativ. Ein gegensätzliches Ergebnis zeigte sich in einer Studie von Mir et al. 2014, bei der Patienten mit einer GFR <30ml/min und einer präoperativen CKD sich genauso gut von der PN mit Ischämie erholten wie Patienten mit einer moderat bzw. voll funktionstüchtigen Niere. Allerdings verhielt sich die Erholung der Nierenfunktion der Patienten mit präoperativer CKD oder GFR <30ml/min. proportional zum Volumen des geschonten Nierengewebes (200). Zwar zeigten sich in dieser Studie gegensätzliche Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen der präoperativen Nierenfunktion auf die postoperative Nierenfunktion, das Resektatvolumen gesunden Nierengewebes- bzw. Schonung gesunden Nierengewebes spielt aber wie bereits nachgewiesen eine entscheidende Rolle bezogen auf die postoperative Nierenfunktion.

Eine mögliche Erklärung für die signifikante Korrelation zwischen höherem Alter (>65 Jahre) und dem Auftreten von CKD postoperativ könnte zusätzlich noch durch den physiologischen Nierenfunktionsverlust mit dem Alter beschrieben werden. Der Faktor höheres Alter konnte ebenfalls in diversen Studien signifikant mit dem

Auftreten von CKD bzw. Abfall der Nierenfunktion nachgewiesen werden (184, 186, 201). Ein Zusammenhang zwischen den Vorerkrankungen Hypertonus und Diabetes mellitus und der Nierenfunktion konnte in unseren Ergebnissen nicht festgestellt werden.

Bezüglich Komplikationen konnten wie in Studien von Kaczmarek et al. und Smith et al. 2010, in denen die PN- Gruppe einen signifikant höheren Blutverlust im Vergleich zur PN+ Gruppe (386 vs. 200 ml) zeigte, in unserer Studie ähnliche Ergebnisse ausgewertet werden (188, 189). Dennoch konnte keine höheren Komplikationsrate bei der PN- Gruppe postoperativ gemäß der Clavien-Dindo Klassifikation in unserer Studie festgestellt werden (21 vs. 27 Patienten), was bei der zuvor genannten Studie von Thompson et al. aus dem Jahr 2010 der Fall gewesen ist (187). In der Studie von Smith et al. kam es durch den höheren Blutverlust folglich zu einer signifikant höheren Rate an Bluttransfusionen (189). Zwar wurde in unserer Studie nicht die Transfusionsrate als Einzelfaktor ausgewertet, bei der Unterteilung der Clavien Schweregrade fanden sich dafür aber der größte Anteil der Patienten im Clavien Schweregrad II wieder, der unter anderem die Verabreichung von Bluttransfusionen beinhaltet. Die Verteilung in die einzelnen Schweregrade der Clavien Klassifikation unterschied sich zwischen den Gruppen, allerdings nicht signifikant. Bezüglich der Operationsdauer zeigte sich im Gegensatz zu Kaczmarek et al. und Smith et al., bei denen die Operationsdauer bei der PN- Gruppe länger war, eine signifikant längere Operationsdauer bei der PN+ Gruppe (1,8 vs. 2,4 h, $p=0,0001$) (188, 189).

4.3 Ausblick

Die Auswirkungen der Ischämie auf die Nierenfunktion spielt nach wie vor eine Rolle, allerdings ist der Volumenverlust gesunden Nierengewebes ein ausschlaggebender Faktor, was an unseren Ergebnissen ebenfalls belegt werden konnte. Bei jeder OP ist es daher wichtig, die Nierentumorexzision so präzise wie möglich durchzuführen, um so wenig wie möglich des gesunden Nierengewebes zu reseziieren, aber dennoch eine sichere onkologische Resektion zu gewährleisten. Besonders wichtig ist die minimale Resektion gesunden Nierengewebes für Patienten, die bereits an einer CKD erkrankt sind, da ein weiterer Verlust von gesundem Nierengewebe zum Fortschreiten und Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann. Hinsichtlich der chirurgischen Tumorexzision gilt es in Studien weitere intraoperative Einflussfaktoren

auf die postoperative Nierenfunktion zu eruieren und anhand weiterer neuer Daten zu optimieren. Wird während der PN eine Ischämie angewendet, sollte dabei darauf geachtet werden, dass moderate Ischämiedauer, wie in unserer Studie, nicht überschritten werden. An diesem Punkt werden weitere Untersuchungen benötigt, um herauszufinden in welchem Ausmaß der Ischämietyp- und Dauer im Zusammenhang mit dem Volumenverlust gesunden Nierengewebes während der PN postoperativ zum Nierenfunktionsverlust führten. Diesbezüglich werden längere Follow-up Daten benötigt um herauszufinden, wie häufig es im Verlauf zu der Entwicklung einer CKD kommt bzw. sich die Niere sich von der Ischämie langfristig erholt. Des weiteren ist es in Studien, die Patientengruppen mit PN+ und PN- untersuchen und vergleichen, wichtig, gleichmäßige Verhältnisse bezüglich Tumorkomplexität zu schaffen. So bietet es sich z.B. an - wie in unserer Studie-, eine Matched-Pair Analyse an Hand von Nephrometrie Scores durchzuführen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die PN hat sich als Standard der operativen Resektion von Nierentumoren weitestgehend durchgesetzt. Diese Operation kann unter Abklemmen der Nierengefäße mit Ischämie oder ohne Abklemmen erfolgen. Der Faktor Ischämie während der PN und die Auswirkungen auf die Nierenfunktion wird derweil kontrovers diskutiert.

Ziel der Arbeit war es herauszufinden, wie schwerwiegend der Abfall der Nierenfunktion postoperativ mit Ischämie im Gegensatz zu ohne Ischämie ist, durch Gegenüberstellung von insgesamt 100 Patienten, von denen 50 Patienten eine PN mit Ischämie und 50 Patienten eine PN ohne Ischämie erhielten. Zusätzlich wurden weitere mögliche Einflussfaktoren untersucht, welche signifikant mit der postoperativen Nierenfunktion, dem Abfall der GFR und der Entwicklung von CKD assoziiert sind. Bei der Gegenüberstellung der beiden Gruppen wurde eine Matched Pair Analyse nach den Kriterien PADUA-Score und BMI durchgeführt, um eine gleichmäßige Verteilung bezüglich der Tumorkomplexität zu schaffen. Zusätzlich galt es, weitere Faktoren zu überprüfen, die einen Einfluss auf die unmittelbare und langfristige postoperative Nierenfunktion haben.

Insgesamt ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beim intraoperativen Blutverlust, der wie zu erwarten bei der PN- Gruppe signifikant höher war. Die GFR war bei der PN- Gruppe am 6. postoperativen Tag und 18. postoperativen Monat im Langzeitverlauf signifikant niedriger als in der PN+ Gruppe und der Volumenverlust von gesundem Nierengewebe war nahezu signifikant größer. In der Uni- und Multivariaten Analyse zeigte sich der kontrovers diskutierte Faktor Ischämie nicht signifikant mit der postoperativen Nierenfunktion assoziiert. Allerdings waren das Alter >65 Jahre, ein präoperatives CKD Stadium III/>III und der Volumenverlust >46cm³ sowohl in der Uni- als auch in der Multivariaten Analyse signifikant mit der postoperativen Nierenfunktion assoziiert. Schlussfolgernd konnte dargestellt werden, dass die Ischämie von moderater Dauer keine signifikanten Auswirkungen auf die Nierenfunktion postoperativ hat. Entscheidender Faktor für die Nierenfunktion ist das Volumen gesunden Gewebes, das während der PN reseziert wird. Des Weiteren hat ein CKD Stadium III oder >III eine signifikante Auswirkung auf die postoperative Nierenfunktion, wobei dies in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert wird. Obwohl die PN ohne Ischämie mit einem höheren intraoperativen

Blutverlust einhergeht, führt sie im Vergleich zur PN+ zu keiner höheren Komplikationsrate.

In Zusammenschau aller Auswertungen sollte die Nierentumorexzision so präzise wie möglich durchgeführt werden, um so wenig wie möglich des gesunden Nierengewebes zu reseziieren, aber dennoch eine sichere onkologische Resektion zu gewährleisten. Eine PN+ bringt im Vergleich zu einer PN- keine Nachteile bezüglich der Nierenfunktion mit sich, solange moderate Ischämiezeiten eingehalten werden, wobei es in Zukunft weiterer Studien benötigt, die Ischämiedauer und -typ und die Auswirkungen auf die Nierenfunktion zu untersuchen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*. 2017;70(3):335-46.
2. Robert Koch-Institut GdeKiDeVB. Krebs in Deutschland 2007/2008 2012 [
3. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg*. 2004;93(2):88-96.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
5. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R, Desai M, Warde P, et al. Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. *European urology*. 2000;37(5):521-7.
6. Beisland C, Medby PC, Beisland HO. Renal cell carcinoma: gender difference in incidental detection and cancer-specific survival. *Scand J Urol Nephrol*. 2002;36(6):414-8.
7. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Declining mortality from kidney cancer in Europe. *Ann Oncol*. 2004;15(7):1130-5.
8. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer*. 2001;85(7):984-90.
9. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008;167(4):438-46.
10. Humans IWGoTEoCRt. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004;83:1-1438.
11. Schlehofer B, Pommer W, Møller A, Stewart JH, McCredie M, Niwa S, et al. International renal-cell-cancer study. VI. the role of medical and family history. *Int J Cancer*. 1996;66(6):723-6.
12. Czene K, Hemminki K. Kidney cancer in the Swedish Family Cancer Database: familial risks and second primary malignancies. *Kidney Int*. 2002;61(5):1806-13.
13. Ishikawa I. Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. *Nephron*. 1991;58(3):257-67.
14. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T, Watanabe M, et al. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol*. 2003;59(3):153-9.
15. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*. 1999;354(9173):93-9.
16. Low G, Huang G, Fu W, Moloo Z, Girgis S. Review of renal cell carcinoma and its common subtypes in radiology. *World J Radiol*. 2016;8(5):484-500.
17. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(1):71-7.
18. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*. 2000;163(4):1090-5; quiz 295.

19. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(4):1220-32.
20. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *European urology.* 2015;67(5):913-24.
21. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study. *Eur J Cancer.* 2012;48(15):2347-52.
22. Schrader AJ, Rauer-Bruening S, Olbert PJ, Hegele A, Rustemeier J, Timmesfeld N, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(6):799-805.
23. Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmignani G, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int.* 2012;110(1):76-83.
24. Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(12):1822-34.
25. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, Martignoni G, Eble JN, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(6):957-60.
26. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(5):612-24.
27. Vera-Badillo FE, Conde E, Duran I. Chromophobe renal cell carcinoma: a review of an uncommon entity. *Int J Urol.* 2012;19(10):894-900.
28. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol.* 2009;182(6):2595-9.
29. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol.* 2012;188(2):391-7.
30. Ciszewski S, Jakimow A, Smolska-Ciszewska B. Collecting (Bellini) duct carcinoma: A clinical study of a rare tumour and review of the literature. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada.* 2015;9(9-10):E589-93.
31. Hes O. [International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia 2012]. *Cesk Patol.* 2014;50(4):137-41.
32. Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Montironi R, Blanca A, Algaba F, Scarpelli M, et al. Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. *BJU Int.* 2012;110(6):786-93.
33. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, et al. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol.* 2002;168(3):950-5.
34. Mues AC, Palacios JM, Haramis G, Casazza C, Badani K, Gupta M, et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol.* 2010;24(11):1883-6.
35. Ramon J, Rimon U, Garniek A, Golan G, Bensaid P, Kitrey ND, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *European urology.* 2009;55(5):1155-61.
36. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, Gupta R, Pan CC, Kim H, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A

- clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(2):161-76.
37. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 1):1315-25.
38. Klein MJ, Valensi QJ. Proximal tubular adenomas of kidney with so-called oncocytic features. A clinicopathologic study of 13 cases of a rarely reported neoplasm. *Cancer.* 1976;38(2):906-14.
39. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology.* 1998;51(2):203-5.
40. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet.* 2015.
41. Dilenno N, Han E, Maitland C, Kansara V. Hypoglycemia in Renal Cell Carcinoma: A Rare Paraneoplastic Syndrome. *Urology.* 2018.
42. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol.* 2002;4(4):163-70.
43. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int.* 2009;83(1):1-11.
44. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics.* 2001;21 Spec No:S237-54.
45. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology.* 2005;236(2):441-50.
46. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics.* 2008;28(5):1325-38.
47. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology.* 2009;74(3):535-9.
48. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma]. *Radiologe.* 1992;32(3):121-6.
49. Bos SD, Mensink HJ. Can duplex Doppler ultrasound replace computerized tomography in staging patients with renal cell carcinoma? *Scand J Urol Nephrol.* 1998;32(2):87-91.
50. Habboub HK, Abu-Yousef MM, Williams RD, See WA, Schweiger GD. Accuracy of color Doppler sonography in assessing venous thrombus extension in renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(1):267-71.
51. Pallwein L, Mitterberger M, Aigner F, Pinggera GM, Gradl J, Klauser A, et al. Small renal masses: the value of contrast-enhanced colour Doppler imaging. *BJU Int.* 2007;99(3):579-85.
52. Campbell SC, Fichtner J, Novick AC, Steinbach F, Stockle M, Klein EA, et al. Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: a prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections. *J Urol.* 1996;155(4):1191-5.
53. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D, Bartsch G, Strasser H, Pallwein L, et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol.* 2007;64(2):231-8.
54. Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M, Klingler HC, Susani M, Memarsadeghi M, et al. Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathological features: benign tumours are not necessarily small. *BJU Int.* 2007;99(5):1002-6.
55. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. *Semin Urol Oncol.* 1995;13(4):254-61.

56. Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol*. 2008;180(6):2333-7.
57. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
58. Dunnick NR. Renal cell carcinoma: staging and surveillance. *Abdom Radiol (NY)*. 2016.
59. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):655-63.
60. Moch H. [WHO classification 2016 and first S3 guidelines on renal cell cancer: What is important for the practice?]. *Pathologe*. 2016;37(2):127-33.
61. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(10):1469-89.
62. Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol*. 2000;163(3):730-6.
63. Leibovich BC, Blute M, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol*. 2004;171(3):1066-70.
64. Van Poppel H. Efficacy and safety of nephron-sparing surgery. *Int J Urol*. 2010;17(4):314-26.
65. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol*. 2000;163(2):442-5.
66. Mason RJ, Atwell TD, Lohse C, Bhindi B, Weisbrod A, Boorjian SA, et al. Renal functional outcomes in patients undergoing percutaneous cryoablation or partial nephrectomy for a solitary renal mass. *BJU Int*. 2017.
67. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):735-40.
68. La Rochelle J, Shuch B, Riggs S, Liang LJ, Saadat A, Kabbinavar F, et al. Functional and oncological outcomes of partial nephrectomy of solitary kidneys. *J Urol*. 2009;181(5):2037-42; discussion 43.
69. Shinohara N, Harabayashi T, Sato S, Hioka T, Tsuchiya K, Koyanagi T. Impact of nephron-sparing surgery on quality of life in patients with localized renal cell carcinoma. *European urology*. 2001;39(1):114-9.
70. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60(4):662-72.
71. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, Jr., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*. 2007;178(1):41-6.
72. Rezaeetalab GH, Karami H, Dadkhah F, Simforoosh N, Shakhssalim N. Laparoscopic Versus Open Partial Nephrectomy for Stage T1a of Renal Tumors. *Urol J*. 2016;13(6):2903-7.
73. Schiff JD, Palese M, Vaughan ED, Jr., Sosa RE, Coll D, Del Pizzo JJ. Laparoscopic vs open partial nephrectomy in consecutive patients: the Cornell experience. *BJU Int*. 2005;96(6):811-4.

74. Zapala P, Dybowski B, Miazek N, Radziszewski P. Open partial nephrectomy for entirely intraparenchymal tumors: a matched case-control study of oncologic outcome and complication rate. *Int Braz J Urol.* 2017;43(2):209-15.
75. Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J Urol.* 2006;175(5):1630-3; discussion 3.
76. Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM, Zincke H, Blute ML. Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience. *J Urol.* 2005;174(3):855-8.
77. Chatterjee S, Nam R, Fleshner N, Klotz L. Permanent flank bulge is a consequence of flank incision for radical nephrectomy in one half of patients. *Urol Oncol.* 2004;22(1):36-9.
78. Turna B, Aron M, Gill IS. Expanding indications for laparoscopic partial nephrectomy. *Urology.* 2008;72(3):481-7.
79. Nadu A, Kleinmann N, Laufer M, Dotan Z, Winkler H, Ramon J. Laparoscopic partial nephrectomy for central tumors: analysis of perioperative outcomes and complications. *J Urol.* 2009;181(1):42-7; discussion 7.
80. Ramani AP, Desai MM, Steinberg AP, Ng CS, Abreu SC, Kaouk JH, et al. Complications of laparoscopic partial nephrectomy in 200 cases. *J Urol.* 2005;173(1):42-7.
81. Weise ES, Winfield HN. Laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol.* 2005;19(6):634-42.
82. Shao P, Qin C, Yin C, Meng X, Ju X, Li J, et al. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes. *European urology.* 2011;59(5):849-55.
83. Brown GA, Matin SF. Laparoscopic partial nephrectomy: experience in 60 cases. *J Endourol.* 2007;21(1):71-4.
84. Gill IS, Abreu SC, Desai MM, Steinberg AP, Ramani AP, Ng C, et al. Laparoscopic ice slush renal hypothermia for partial nephrectomy: the initial experience. *J Urol.* 2003;170(1):52-6.
85. Janetschek G, Abdelmaksoud A, Bagheri F, Al-Zahrani H, Leeb K, Gschwendtner M. Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. *J Urol.* 2004;171(1):68-71.
86. Landman J, Rehman J, Sundaram CP, Bhayani S, Monga M, Pattaras JG, et al. Renal hypothermia achieved by retrograde intracavitary saline perfusion. *J Endourol.* 2002;16(7):445-9.
87. Guillonneau B, Bermudez H, Gholami S, El Fettouh H, Gupta R, Adorno Rosa J, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: single center experience comparing clamping and no clamping techniques of the renal vasculature. *J Urol.* 2003;169(2):483-6.
88. Heuer R, Gill IS, Guazzoni G, Kirkali Z, Marberger M, Richie JP, et al. A critical analysis of the actual role of minimally invasive surgery and active surveillance for kidney cancer. *European urology.* 2010;57(2):223-32.
89. Zhang X, Shen Z, Zhong S, Zhu Z, Wang X, Xu T. Comparison of perioperative outcomes of robot-assisted vs laparoscopic partial nephrectomy: a meta-analysis. *BJU Int.* 2013;112(8):1133-42.
90. Gettman MT, Blute ML, Chow GK, Neururer R, Bartsch G, Peschel R. Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: technique and initial clinical experience with DaVinci robotic system. *Urology.* 2004;64(5):914-8.

91. Shapiro E, Benway BM, Wang AJ, Bhayani SB. The role of nephron-sparing robotic surgery in the management of renal malignancy. *Curr Opin Urol.* 2009;19(1):76-80.
92. Arora S, Abaza R, Adshead JM, Ahlawat RK, Challacombe BJ, Dasgupta P, et al. 'Trifecta' outcomes of robot-assisted partial nephrectomy in solitary kidney: a Vattikuti Collective Quality Initiative (VCQI) database analysis. *BJU Int.* 2017.
93. Hillyer SP, Bhayani SB, Allaf ME, Rogers CG, Stifelman MD, Tanagho Y, et al. Robotic partial nephrectomy for solitary kidney: a multi-institutional analysis. *Urology.* 2013;81(1):93-7.
94. Zargar H, Bhayani S, Allaf ME, Stifelman M, Rogers C, Larson J, et al. Comparison of perioperative outcomes of robot-assisted partial nephrectomy and open partial nephrectomy in patients with a solitary kidney. *J Endourol.* 2014;28(10):1224-30.
95. Mason R, Kapoor A, Liu Z, Saarela O, Tanguay S, Jewett M, et al. The natural history of renal function after surgical management of renal cell carcinoma: Results from the Canadian Kidney Cancer Information System. *Urol Oncol.* 2016;34(11):486 e1- e7.
96. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *European urology.* 2014;65(2):372-7.
97. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA.* 1999;281(17):1628-31.
98. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologische Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenz zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010 [
99. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol.* 2008;180(2):505-8; discussion 8-9.
100. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *European urology.* 2011;60(1):39-44.
101. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, Mandrekar J, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(2):461-6.
102. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(2):323-31.
103. Ubrig B, Roosen A, Wagner C, Trabs G, Schiefelbein F, Witt JH, et al. Tumor complexity and the impact on MIC and trifecta in robot-assisted partial nephrectomy: a multi-center study of over 500 cases. *World J Urol.* 2018.
104. Zargar H, Porpiglia F, Porter J, Quarto G, Perdoni S, Bertolo R, et al. Achievement of trifecta in minimally invasive partial nephrectomy correlates with functional preservation of operated kidney: a multi-institutional assessment using MAG3 renal scan. *World J Urol.* 2016;34(7):925-31.
105. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *European urology.* 2010;58(3):340-5.
106. Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, Laydner H, Eyraud R, Panumatrassamee K, et al. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and

- laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience. *J Urol.* 2013;189(4):1236-42.
107. Hung AJ, Cai J, Simmons MN, Gill IS. "Trifecta" in partial nephrectomy. *J Urol.* 2013;189(1):36-42.
108. Porpiglia F, Bertolo R, Amparore D, Fiori C. Margins, ischaemia and complications rate after laparoscopic partial nephrectomy: impact of learning curve and tumour anatomical characteristics. *BJU Int.* 2013;112(8):1125-32.
109. Buffi N, Lista G, Larcher A, Lughezzani G, Ficarra V, Cestari A, et al. Margin, ischemia, and complications (MIC) score in partial nephrectomy: a new system for evaluating achievement of optimal outcomes in nephron-sparing surgery. *European urology.* 2012;62(4):617-8.
110. Zargar H, Allaf ME, Bhayani S, Stifelman M, Rogers C, Ball MW, et al. Trifecta and optimal perioperative outcomes of robotic and laparoscopic partial nephrectomy in surgical treatment of small renal masses: a multi-institutional study. *BJU Int.* 2015;116(3):407-14.
111. Kim DK, Kim LH, Raheem AA, Shin TY, Alabdulaali I, Yoon YE, et al. Comparison of Trifecta and Pentafecta Outcomes between T1a and T1b Renal Masses following Robot-Assisted Partial Nephrectomy (RAPN) with Minimum One Year Follow Up: Can RAPN for T1b Renal Masses Be Feasible? *PLoS One.* 2016;11(3):e0151738.
112. Carneiro A, Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Di Trapani E, Barret E, Rozet F, et al. Evolution from laparoscopic to robotic nephron sparing surgery: a high-volume laparoscopic center experience on achieving 'trifecta' outcomes. *World J Urol.* 2015;33(12):2039-44.
113. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992;111(5):518-26.
114. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *European urology.* 2015;68(6):980-92.
115. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *European urology.* 2007;51(6):1606-15.
116. Jeldres C, Bensalah K, Capitanio U, Zini L, Perrotte P, Suardi N, et al. Baseline renal function, ischaemia time and blood loss predict the rate of renal failure after partial nephrectomy. *BJU Int.* 2009;103(12):1632-5.
117. Tanagho YS, Kaouk JH, Allaf ME, Rogers CG, Stifelman MD, Kaczmarek BF, et al. Perioperative complications of robot-assisted partial nephrectomy: analysis of 886 patients at 5 United States centers. *Urology.* 2013;81(3):573-9.
118. Stroup SP, Palazzi K, Kopp RP, Mehrazin R, Santomauro M, Cohen SA, et al. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak. *Urology.* 2012;80(1):151-6.
119. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *European urology.* 2015.
120. Kriegmair MC, Pfalzgraf D, Hacker A, Michel MS. ZIRK-Technique: Zero Ischemia Resection in the Kidney for High-Risk Renal Masses: Perioperative Outcome. *Urol Int.* 2015;95(2):216-22.

121. Bazzi WM, Sjoberg DD, Grasso AA, Bernstein M, Parra R, Coleman JA. Predicting length of stay after robotic partial nephrectomy. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(8):1321-5.
122. Parsons JK, Schoenberg MP. Renal artery pseudoaneurysm occurring after partial nephrectomy. *Urology*. 2001;58(1):105.
123. Albani JM, Novick AC. Renal artery pseudoaneurysm after partial nephrectomy: three case reports and a literature review. *Urology*. 2003;62(2):227-31.
124. Moore CJ, Rozen SM, Fishman EK. Two cases of pseudoaneurysm of the renal artery following laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: CT angiographic evaluation. *Emerg Radiol*. 2004;10(4):193-6.
125. Netsch C, Bruning R, Bach T, Gross AJ. Management of renal artery pseudoaneurysm after partial nephrectomy. *World J Urol*. 2010;28(4):519-24.
126. Kriegmair MC, Mandel P, Rathmann N, Diehl SJ, Pfalzgraf D, Ritter M. Open Partial Nephrectomy for High-Risk Renal Masses Is Associated with Renal Pseudoaneurysms: Assessment of a Severe Procedure-Related Complication. *Biomed Res Int*. 2015;2015:981251.
127. Secin FP, Castillo OA, Rozanec JJ, Featherston M, Holst P, Milfont JC, et al. American Confederation of Urology (CAU) experience in minimally invasive partial nephrectomy. *World J Urol*. 2017;35(1):57-65.
128. Montag S, Rais-Bahrami S, Seideman CA, Rastinehad AR, Vira MA, Kavoussi LR, et al. Delayed haemorrhage after laparoscopic partial nephrectomy: frequency and angiographic findings. *BJU Int*. 2011;107(9):1460-6.
129. Mari A, Antonelli A, Bertolo R, Bianchi G, Borghesi M, Ficarra V, et al. Predictive factors of overall and major postoperative complications after partial nephrectomy: Results from a multicenter prospective study (The RECORD 1 project). *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(4):823-30.
130. Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, Canter DJ, Li T, Kutikov A, et al. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. *European urology*. 2011;60(4):724-30.
131. Waldert M, Waalkes S, Klatte T, Kuczyk MA, Weibl P, Schuller G, et al. External validation of the preoperative anatomical classification for prediction of complications related to nephron-sparing surgery. *World J Urol*. 2010;28(4):531-5.
132. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *European urology*. 2009;56(5):786-93.
133. Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, Nobushita T, Kawasaki T, Hara N, et al. The RENAL nephrometry score and the PADUA classification for the prediction of perioperative outcomes in patients receiving nephron-sparing surgery: feasible tools to predict intraoperative conversion to nephrectomy. *Urol Int*. 2013;91(3):261-8.
134. Richstone L, Montag S, Ost MC, Reggio E, Seideman C, Permpongkosol S, et al. Predictors of hemorrhage after laparoscopic partial nephrectomy. *Urology*. 2011;77(1):88-91.
135. Mir MC, Ercole C, Takagi T, Zhang Z, Velet L, Remer EM, et al. Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention. *J Urol*. 2015;193(6):1889-98.
136. Mir MC, Campbell RA, Sharma N, Remer EM, Simmons MN, Li J, et al. Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. *Urology*. 2013;82(2):263-8.

137. Lane BR, Poggio ED, Herts BR, Novick AC, Campbell SC. Renal function assessment in the era of chronic kidney disease: renewed emphasis on renal function centered patient care. *J Urol.* 2009;182(2):435-43; discussion 43-4.
138. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, Weight CJ, Larson BT, Gill IS, et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol.* 2008;180(6):2363-8; discussion 8-9.
139. Rha KH, Abdel Raheem A, Park SY, Kim KH, Kim HJ, Koo KC, et al. Impact of preoperative calculation of nephron volume loss on future of partial nephrectomy techniques; planning a strategic roadmap for improving functional preservation and securing oncological safety. *BJU Int.* 2017.
140. Sun M, Bianchi M, Hansen J, Trinh QD, Abdollah F, Tian Z, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with small renal masses: a retrospective observational analysis. *European urology.* 2012;62(4):696-703.
141. Larcher A, Meskawi M, Valdivieso R, Boehm K, Trudeau V, Tian Z, et al. Comparison of renal function detriments after local tumor ablation or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2016;34(3):383-9.
142. Volpe A, Blute ML, Ficarra V, Gill IS, Kutikov A, Porpiglia F, et al. Renal Ischemia and Function After Partial Nephrectomy: A Collaborative Review of the Literature. *European urology.* 2015;68(1):61-74.
143. Thompson RH, Frank I, Lohse CM, Saad IR, Fergany A, Zincke H, et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *J Urol.* 2007;177(2):471-6.
144. Rod X, Peyronnet B, Seisen T, Pradere B, Gomez FD, Verhoest G, et al. Impact of ischaemia time on renal function after partial nephrectomy: a systematic review. *BJU Int.* 2016;118(5):692-705.
145. Zabell JR, Wu J, Suk-Ouichai C, Campbell SC. Renal Ischemia and Functional Outcomes Following Partial Nephrectomy. *Urol Clin North Am.* 2017;44(2):243-55.
146. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology.* 2012;79(2):356-60.
147. Ginzburg S, Uzzo R, Walton J, Miller C, Kurz D, Li T, et al. Residual Parenchymal Volume, Not Warm Ischemia Time, Predicts Ultimate Renal Functional Outcomes in Patients Undergoing Partial Nephrectomy. *Urology.* 2015;86(2):300-5.
148. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, Eggener SE, Pettus JA, Kwon ED, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol.* 2008;179(6):2158-63.
149. Ani I, Finelli A, Alibhai SM, Timilshina N, Fleshner N, Abouassaly R. Prevalence and impact on survival of positive surgical margins in partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int.* 2013;111(8):E300-5.
150. Breda A, Stepanian SV, Liao J, Lam JS, Guazzoni G, Stifelman M, et al. Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe. *J Urol.* 2007;178(1):47-50; discussion
151. Kwon EO, Carver BS, Snyder ME, Russo P. Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours. *BJU Int.* 2007;99(2):286-9.
152. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *European urology.* 2010;57(3):466-71.

153. Bernhard JC, Pantuck AJ, Wallerand H, Crepel M, Ferriere JM, Bellec L, et al. Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *European urology*. 2010;57(6):1080-6.
154. Marszalek M, Carini M, Chlosta P, Jeschke K, Kirkali Z, Knuchel R, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. *European urology*. 2012;61(4):757-63.
155. Borghesi M, Brunocilla E, Schiavina R, Martorana G. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: incidence, clinical impact, and management. *Clin Genitourin Cancer*. 2013;11(1):5-9.
156. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol*. 1999;162(6):1930-3.
157. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*. 2001;166(1):6-18.
158. Shuch B, Linehan WM, Bratslavsky G. Repeat partial nephrectomy: surgical, functional and oncological outcomes. *Curr Opin Urol*. 2011;21(5):368-75.
159. Mouracade P, Kara O, Maurice MJ, Dagenais J, Malkoc E, Nelson RJ, et al. Patterns and Predictors of Recurrence after Partial Nephrectomy for Kidney Tumors. *J Urol*. 2017;197(6):1403-9.
160. Lieser G, Simmons MN. Developments in kidney tumor nephrometry. *Postgrad Med*. 2011;123(3):35-42.
161. Joshi SS, Uzzo RG. Renal Tumor Anatomic Complexity: Clinical Implications for Urologists. *Urol Clin North Am*. 2017;44(2):179-87.
162. Rosevear HM, Gellhaus PT, Lightfoot AJ, Kresowik TP, Joudi FN, Tracy CR. Utility of the RENAL nephrometry scoring system in the real world: predicting surgeon operative preference and complication risk. *BJU Int*. 2012;109(5):700-5.
163. Kruck S, Anastasiadis AG, Walcher U, Stenzl A, Herrmann TR, Nagele U. Laparoscopic partial nephrectomy: risk stratification according to patient and tumor characteristics. *World J Urol*. 2012;30(5):639-46.
164. Tomaszewski JJ, Smaldone MC, Mehrazin R, Kocher N, Ito T, Abbosh P, et al. Anatomic complexity quantitated by nephrometry score is associated with prolonged warm ischemia time during robotic partial nephrectomy. *Urology*. 2014;84(2):340-4.
165. Hakky TS, Baumgarten AS, Allen B, Lin HY, Ercole CE, Sexton WJ, et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(1):e13-8.
166. Kriegmair MC, Mandel P, Porubsky S, Durr J, Huck N, Nuhn P, et al. Metabolic Syndrome Negatively Impacts the Outcome of Localized Renal Cell Carcinoma. *Horm Cancer*. 2017;8(2):127-34.
167. Wittekind C. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. *Pathologe*. 2010;31(5):331-2.
168. Kriegmair MC, Mandel P, Moses A, Bolenz C, Michel MS, Pfalzgraf D. Zonal NephRo Score: external validation for predicting complications after open partial nephrectomy. *World J Urol*. 2016;34(4):545-51.
169. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96.
170. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
171. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus

- Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
172. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
173. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(10):163-9.
174. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology*. 2015;67(5):913-24.
175. Campbell SC, Novick AC, Belldegrün A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009;182(4):1271-9.
176. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*. 2009;181(1):55-61; discussion -2.
177. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol*. 2010;183(4):1317-23.
178. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kweon SS, Kim SW. Impact of partial nephrectomy on kidney function in patients with renal cell carcinoma. *BMC Nephrol*. 2014;15:181.
179. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(12):1236-42.
180. Kalogirou C, Fender H, Muck P, Hey V, Krebs M, Riedmiller H, et al. Long-Term Outcome of Nephron-Sparing Surgery Compared to Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma ≥ 4 cm - A Matched-Pair Single Institution Analysis. *Urol Int*. 2017;98(2):138-47.
181. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol*. 2012;187(5):1667-73.
182. Shum CF, Bahler CD, Cary C, Masterson TA, Boris RS, Gardner TA, et al. Preoperative Nomograms for Predicting Renal Function at 1 Year After Partial Nephrectomy. *J Endourol*. 2017;31(7):711-8.
183. Sidana A, Walton-Diaz A, Truong H, Siddiqui MM, Miao N, Shih J, et al. Postoperative elevation in creatine kinase and its impact on renal function in patients undergoing complex partial nephrectomy. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(7):1047-53.
184. Kwon T, Jeong IG, Ryu J, Lee C, Lee C, You D, et al. Renal Function is Associated with Nephrometry Score After Partial Nephrectomy: A Study Using Diethylene Triamine Penta-Acetic Acid (DTPA) Renal Scanning. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S1594-600.
185. Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi K, Bazzi WM, Patterson AL, Derweesh IH. Factors affecting renal function after open partial nephrectomy-a comparison of clampless and clamped warm ischemic technique. *Urology*. 2012;80(4):865-70.
186. Huang WH, Chang CH, Huang CP, Wu HC, Hsieh IP. The percentage of resected and ischemic volume determined by a geometric model is a significant predictor of renal functional change after partial nephrectomy. *Int Braz J Urol*. 2017;43(1):80-6.

187. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Comparison of Warm Ischemia Versus No Ischemia During Partial Nephrectomy on a Solitary Kidney. *European urology*. 2010;58(3):331-6.
188. Kaczmarek BF, Tanagho YS, Hillyer SP, Mullins JK, Diaz M, Trinh QD, et al. Off-clamp robot-assisted partial nephrectomy preserves renal function: a multi-institutional propensity score analysis. *European urology*. 2013;64(6):988-93.
189. Smith GL, Kenney PA, Lee Y, Libertino JA. Non-clamped partial nephrectomy: techniques and surgical outcomes. *BJU Int*. 2011;107(7):1054-8.
190. Porpiglia F, Bertolo R, Amparore D, Podio V, Angusti T, Veltri A, et al. Evaluation of functional outcomes after laparoscopic partial nephrectomy using renal scintigraphy: clamped vs clampless technique. *BJU Int*. 2015;115(4):606-12.
191. Shikanov S, Lifshitz D, Chan AA, Okhunov Z, Ordonez MA, Wheat JC, et al. Impact of ischemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy: a multicenter study. *J Urol*. 2010;183(5):1714-8.
192. Salevitz DA, Patton MW, Tyson MD, 2nd, Nunez-Nateras R, Ferrigni EN, Andrews PE, et al. The impact of ischemia on long-term renal function after partial nephrectomy in the two kidney model. *J Endourol*. 2015;29(4):474-8.
193. Dong W, Wu J, Suk-Ouichai C, Caraballo Antonio E, Remer E, Li J, et al. Devascularized Parenchymal Mass Associated with Partial Nephrectomy: Predictive Factors and Impact on Functional Recovery. *J Urol*. 2017.
194. Song C, Bang JK, Park HK, Ahn H. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol*. 2009;181(1):48-53; discussion -4.
195. Sharma N, Zhang Z, Mir MC, Takagi T, Bullen J, Campbell SC, et al. Comparison of 2 Computed Tomography-based Methods to Estimate Preoperative and Postoperative Renal Parenchymal Volume and Correlation With Functional Changes After Partial Nephrectomy. *Urology*. 2015;86(1):80-6.
196. Clark MA, Shikanov S, Raman JD, Smith B, Kaag M, Russo P, et al. Chronic kidney disease before and after partial nephrectomy. *J Urol*. 2011;185(1):43-8.
197. Maurice MJ, Ramirez D, Malkoc E, Kara O, Nelson RJ, Caputo PA, et al. Predictors of Excisional Volume Loss in Partial Nephrectomy: Is There Still Room for Improvement? *European urology*. 2016;70(3):413-5.
198. Erdem S, Boyuk A, Tefik T, Yucel B, Naghiyev R, Ozsoy M, et al. Warm Ischemia-Related Postoperative Renal Dysfunction in Elective Laparoscopic Partial Nephrectomy Recovers During Intermediate-Term Follow-Up. *J Endourol*. 2015;29(9):1083-90.
199. Demirjian S, Lane BR, Derweesh IH, Takagi T, Fergany A, Campbell SC. Chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: relative rates of progression and survival. *J Urol*. 2014;192(4):1057-62.
200. Mir MC, Takagi T, Campbell RA, Sharma N, Remer EM, Li J, et al. Poorly functioning kidneys recover from ischemia after partial nephrectomy as well as strongly functioning kidneys. *J Urol*. 2014;192(3):665-70.
201. Wu J, Suk-Ouichai C, Dong W, Antonio EC, Derweesh IH, Lane BR, et al. Analysis of Survival for Patients with Chronic Kidney Disease Primarily Related to Renal Cancer Surgery. *BJU Int*. 2017.

7 TABELLARISCHER ANHANG

7.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Tabellarische Darstellung des anatomischen PADUA Scores (132)	16
Tab. 2: Tabellarische Darstellung mit den Angaben der n(%), Mittelwerten (SD) und p-Wert des Alters, BMI und ASA-Klassifikation der PN+, und PN- Gruppe.....	25
Tab. 3: Tabellarische Darstellung mit den Angaben von n(%), Mittelwerten (SD) und p-Werten der Tumorcharakteristika für PN- und PN+ Gruppe.....	29
Tab. 4: Tabellarische Darstellung mit den Angaben in n(%) der Patienten mit präoperativ bekanntem Hypertonus und Diabetes mellitus und jeweiligen p-Werten	29
Tab. 5: Tabellarische Darstellung mit den Angaben von n(%), Mittelwerten (SD) und p-Werten präoperativer Laborwerte und Nierenfunktion.....	30
Tab. 6: Tabellarische Darstellung mit den Angaben von n(%), Mittelwerten (SD) und p-Werten intraoperativer Daten für PN+ und PN- Gruppe	33
Tab. 7: Tabellarische Darstellung mit den Angaben von n (%), Mittelwerten (SD) und p-Werten der Komplikationen, Clavien-Klassifikationsunterteilung und Krankenhausaufenthalt für PN- und PN+ Gruppe	34
Tab. 8: Angaben von n(%), Mittelwerten (SD) und p-Werten der Patienten mit ANV und jeweiligem Schweregrad	37
Tab. 9: Tabellarische Darstellung mit den Angaben von n(%), Mittelwerten (SD) und p-Werten für die Resektatvolumina.....	38
Tab. 10: Tabellarische Darstellung mit den Angaben von n(%), Mittelwerten (SD) und p-Werten der Patienten mit CKD, Gruppenunterteilungen der gemessenen Parameter für den Langzeitverlauf der Nierenfunktion und Metastasenentwicklung.....	41
Tab. 11: Tabellarische Darstellung der Uni- und Multivariaten Analyse verschiedener Patienten- und Tumorcharakteristika so wie daraus berechnete Hazard Ratio (HR), Confidence Interval (CI) und p-Wert.....	47

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: BMI Verteilung PN- Gruppe	24
Abb. 2: BMI Verteilung PN+ Gruppe	24
Abb. 3: Balkendiagramm für die ASA Schweregrade der PN-, und PN+ Gruppe.....	25
Abb. 4: PADUA Score Verteilung PN- Gruppe	
Abb. 5: PADUA Score Verteilung PN+ Gruppe.....	26
Abb. 6: Balkendiagramm für die Darstellung der Verteilung von benignen und malignen Tumorentitäten der PN- und PN+ Gruppe mit signifikantem Unterschied.....	27
Abb. 7: CKD-Std. präoperativ PN-Gruppe	
Abb. 8: CKD-Std. präoperativ PN- Gruppe 30	
Abb. 9: Balkendiagramm für die Darstellung des intraoperativen Blutverlustes (in ml) für PN- und PN+ Gruppe mit signifikantem Unterschied	31
Abb. 10: Balkendiagramm für die Darstellung der Tachotamp Anwendung für PN- und PN+ Gruppe mit signifikantem Unterschied.....	32

Abb. 11: Balkendiagramm für die Darstellung der Periduralkatheter Verwendung für PN- und PN+ Gruppe mit signifikantem Unterschied.....	32
Abb. 12: Balkendiagramm für die Darstellung der Anzahl der intraoperativen Hohlsystemeröffnungen und Verwendungen von Drainagen bei PN- und PN+ Gruppe im Vergleich	33
Abb. 13: Clavien-Grad Unterteilung PN+	
Abb. 14: Clavien-Grad Unterteilung PN-	34
Abb. 15: Graphische Darstellung der GFR (ml/min) vom 1. – 8. Postoperativen Tag für PN- und PN+ Gruppe im Vergleich mit signifikantem Unterschied am 6. Postoperativen Tag (siehe *, p=0,012)	36
Abb. 16: Darstellung der Patientenzahlen mit Entwicklung eines postoperativen akuten Nierenversagens für PN- und PN+ Gruppe im Vergleich.....	36
Abb. 17: ANV Stadienverteilung PN- Gruppe	
Abb. 18: ANV Stadienverteilung PN- Gruppe	37
Abb. 19: Volumen Tumoranteil Resektat (cm ³)	
Abb. 20: Volumen Tumoranteil Resektat (%).....	38
Abb. 21: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der GFR (ml/min) für PN+ und PN- Gruppe mit signifikantem Unterschied 18 Monate postoperativ (siehe * p= 0,03). Darunter eine Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs	39
Abb. 22: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD für PN+ und PN- Gruppe mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs	40
Abb. 23: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppe >65 und <65 Lebensjahren mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs mit signifikantem Unterschied (p=0,0078)	41
Abb. 24: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppen männlich und weibliches Geschlecht mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs	42
Abb. 25: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppen >BMI-Median und <BMI-Median mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs	43
Abb. 26: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppen +Hypertonie und –Hypertonie mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs.....	44
Abb. 27: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppen +Diabetes und –Diabetes mit Übersicht der jeweiligen Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs	45
Abb. 28: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppen benigne und maligne Tumorentität mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs	45
Abb. 29: Graphische Darstellung des 36-monatigen Langzeitverlaufs der Entwicklung von CKD nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppen in >46 cm ³ und <46 cm ³ Volumenverlust von gesundem Gewebe am Gesamtresektat mit Übersicht der Risikopatienten für den jeweiligen Monat des Langzeitverlaufs...	46

7.3 Fragebogen

Sehr geehrte Kollegen,

Bezug nehmend auf das Telefonat mit Frau Fenner bitten wir Sie um die Übersendung der unten aufgeführten Patientendaten unseres gemeinsamen Patienten Frau/Herr _____ falls vorhanden.

Die Datenerhebung erfolgt im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse der Nierentumorexzisionen der urologischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim und es liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Mannheim vor. Die Patienten haben während ihres (prä)stationären Aufenthaltes das Einverständnis zum Kontaktieren ihrer Hausärzte und Urologen gegeben.

Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben mit freundlichen Grüßen,

Benötigte Patientendaten:

OP Datum _____

1. Verfügbare Kreatinin- und Hb-Werte nach der OP

2. letzte Nachsorge (Datum _____)

3. Rezidiv oder Metastasen, wenn ja: wo?

4. Arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus vor der OP

5. Neu aufgetretener arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus nach der OP

6. Behandlung mit NSAR über mehr als 6 Monate nach der OP

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname:	Fenner, Sophia Louise
Geburtsdatum:	20.04.1991
Geburtsort:	Freiburg im Breisgau
Familienstand:	Ledig
Vater:	Dr. Med. Thomas Fenner
Mutter:	Dr. Med. Ines Fenner

SCHULISCHER WERDEGANG

(2001) – (2010)	Humanistisches Gymnasium, Christianeum, Hamburg
(06/2010)	Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2010/11	Beginn des Studiums Humanmedizin an der Riga Stradins Universität, Riga Lettland
(2010) – (2012)	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
(2013) – (2017)	Hauptstudium an der Medizinischen Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg
(04/2016)	Zweiter Abschnitt Ärztliche Prüfung (M2)
(06/2017)	Approbation als Ärztin

9 DANKSAGUNG

Meiner Doktormutter Prof. (apl.) Dr. med. Nina Wagener und meinem Betreuer der Dissertation PD Dr. med. Maximilian Kriegmair danke ich für die Bereitstellung des Themas, für die Unterstützung, aufmunternde Art und Motivation während der Auswertung der Daten und die Geduld während des Schreibens.

Herrn Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel möchte ich für die Möglichkeit danken, in seiner Abteilung für Urologie an der medizinischen Fakultät Mannheim zu promovieren, so wie für die Bereitstellung der Arbeitsmittel.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich an meine Eltern, meine Geschwister und meine Großmutter aussprechen. Ohne ihre Unterstützung, Motivation und Korrektur wäre diese Dissertation nicht zustande gekommen. Ohne meine Eltern wäre ich nicht zu diesem Studium und zu dieser Dissertation gekommen, ich möchte hier noch einmal aussprechen wie unglaublich dankbar ich für alles bin, was ihr mir im Leben und für die Zukunft alles ermöglicht habt. Auch Caro, meine liebe Schwester, die fünf Jahre früher als ich einen ähnlichen Weg eingeschlagen hat, danke ich für alle Gespräche ob am Telefon oder in Person, zu jeder Tageszeit, ohne sie hätte ich das Studium und diese Arbeit nicht geschafft. Auch ein Dank an meinen Bruder Christian, der sich fachlich in der Medizin nicht auskennt, aber immer die richtigen aufmunternden Worte fand und Aufenthalte in Zürich für einen Tapetenwechsel ermöglichte, zusammen lernt und schreibt es sich einfacher. Mein Dank gilt auch meinen Freunden, besonders Nicole Eichhorn, die mehrere Stunden mit mir in der Bibliothek verbracht haben und in jeder schwierigen Zeit die richtigen aufmunternden und motivierenden Worte fanden.