

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

**Prädiktoren von ‚Akutem Nierenversagen‘ und ‚Chronischer Niereninsuffizienz‘  
nach Nierenteilresektion**

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

vorgelegt von  
Jakob Limbach

aus  
Tübingen, 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Prof. Dr. med. Maximilian Kriegmair

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>5</b>
2.1	EPIDEMIOLOGIE.....	5
2.2	ÄTIOLOGIE (RISIKOFAKTOREN) .....	6
2.3	HISTOLOGISCHE SUBTYPEN .....	6
2.4	TNM KLASSIFIKATION UND TUMORSTADIEN-EINTEILUNG NACH UICC .....	9
2.5	GRADING .....	10
2.6	KLINIK .....	11
2.7	DIAGNOSTIK .....	11
2.8	THERAPIE.....	13
2.8.1	<i>Operative Therapie-Verfahren.....</i>	<i>13</i>
2.8.2	<i>Interventionelle Tumorthapien.....</i>	<i>16</i>
2.8.3	<i>Active Surveillance (AS).....</i>	<i>17</i>
2.9	DIE NIERENFUNKTION POSTOPERATIV BEI PN.....	17
2.9.1	<i>Komplikationen der CKD nach PN.....</i>	<i>18</i>
2.10	RISIKOFAKTOREN FÜR VERSCHLECHTERUNG DER NF NACH PN .....	19
2.10.1	<i>Patientenspezifische Charakteristika.....</i>	<i>19</i>
2.10.2	<i>Perioperative und operative Charakteristika.....</i>	<i>21</i>
2.10.3	<i>Tumorspezifische Charakteristika.....</i>	<i>23</i>
2.11	FRAGESTELLUNG DER PROMOTIONSARBEIT:.....	24
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>26</b>
3.1	STUDIENDESIGN .....	26
3.2	PATIENTENKOLLEKTIV UND DATENERHEBUNG .....	27
3.3	FOLLOW-UP .....	28
3.4	ONKOLOGISCHE NACHSORGE.....	28
3.5	PRIMÄRER ENDPUNKT: ANV .....	28
3.5.1	<i>Nierenfunktion.....</i>	<i>28</i>
3.5.2	<i>Messung der prä- und postoperativen Nierenfunktion (Kreatinin, GFR).....</i>	<i>29</i>
3.5.3	<i>Akutes Nierenversagen / ANV .....</i>	<i>30</i>
3.6	SEKUNDÄRER ENDPUNKT: GFR DROP $\geq$ 25% 6 MONATE NACH PN UND IM LANGZEIT-FOLLOW-UP .....	31
3.6.1	<i>Chronische Niereninsuffizienz (CKD).....</i>	<i>32</i>
3.7	PRÄOPERATIVE RISIKOSTRATIFIZIERUNG ANHAND ANATOMISCHER TUMORKOMPLEXITÄT .....	33
3.7.1	<i>R.E.N.A.L.....</i>	<i>34</i>
3.7.2	<i>C-Index .....</i>	<i>35</i>
3.7.3	<i>NePhRO.....</i>	<i>36</i>
3.7.4	<i>Padua.....</i>	<i>37</i>
3.7.5	<i>ABC.....</i>	<i>38</i>
3.8	LITERATURRECHERCHE .....	40
3.9	STATISTISCHE ANALYSE.....	41
3.9.1	<i>Subgruppenanalyse .....</i>	<i>41</i>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>43</b>
4.1	KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DER STUDIENKOHORTE .....	43
4.1.1	<i>Patientencharakteristika .....</i>	<i>43</i>
4.1.2	<i>Perioperativ .....</i>	<i>44</i>
4.1.3	<i>Tumorcharakteristika .....</i>	<i>45</i>
4.2	PRÄDIKTOREN FÜR ANV .....	47
4.2.1	<i>Gesamtkohorte.....</i>	<i>47</i>
4.2.2	<i>Subgruppenanalyse .....</i>	<i>49</i>
4.3	PRÄDIKTOREN FÜR EINE MITTELFRISTIGE VERSCHLECHTERUNG DER NIERENFUNKTION.....	50
4.3.1	<i>Gesamtkohorte.....</i>	<i>51</i>
4.3.2	<i>Subgruppenanalyse .....</i>	<i>51</i>
4.4	PRÄDIKTOREN FÜR EINE LANGFRISTIGE VERSCHLECHTERUNG DER NIERENFUNKTION .....	52

4.4.1	Gesamtkohorte .....	52
4.4.2	Subgruppenanalyse .....	52
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>57</b>
5.1	EINLEITUNG .....	57
5.1.1	Patientenspezifische Charakteristika .....	57
5.1.2	Perioperative Charakteristika .....	59
5.1.3	Tumorspezifische Charakteristika .....	67
5.2	LIMITIERUNG .....	70
5.3	AUSBLICK .....	71
5.3.1	Biomarker als unabhängige prognostische Prädiktoren für CKD-Upstaging .....	71
5.3.2	Erweiterte Nierenparenchym-schonende Chirurgie / Extended NSS / eNSS .....	72
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>75</b>
<b>8</b>	<b>TABELLEN UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>90</b>
8.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	90
8.2	FORMELVERZEICHNIS .....	90
8.3	TABELLENVERZEICHNIS .....	90
<b>9</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>92</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>93</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>95</b>

*Die in der Arbeit gewählte männliche Form dient zur Vereinfachung und besseren Lesbarkeit und bezieht sich immer zugleich auf weibliche und männliche Personen.*

## 1 Abkürzungen

**AJCC:** American Joint Committee of Cancer

**AS:** Active surveillance / Aktive Überwachung

**BMI:** Body Maß Index

**ccRCC:** clear cell renal cell carcinoma / klarzelliges Nierenzellkarzinom

**chRCC:** chromophobic renal cell carcinoma / chromophobe Nierenzellkarzinom

**CEUS:** contrast-enhanced ultrasound / kontrast-mittel gestützter Ultraschall)

**CIT:** cold ischemia time / kalte Ischämie

**CKD:** chronic kidney disease /chronische Niereninsuffizienz

**CN:** cytoreductive nephrectomy / zytoreduktive Nephrektomie

**cPN:** cold ischemia partial nephrectomy

**CSM:** cancer specific mortality / tumorspezifische Mortalität

**CSS:** cancer specific survival / tumorspezifisches Überleben

**CT:** Computertomographie

**CTx:** Chemotherapie

**eNSS:** extended NSS / erweiterte nierenparenchymschonende Chirurgie

**ESRD:** end stage renal disease / terminale Niereninsuffizienz

**EU:** early unclamping

**FVL:** functional parenchymal volume loss / funktioneller Nierenparenchymverlust

**HU:** Hounsfield Units

**HT:** (art.) Hypertonie

**IMDC:** International Metastatic Renal Cancer Database Consortium

**ISUP:** International Society for Urological Pathology

**KHK:** koronare Herzkrankheit

**LAPN:** laparoscopic assisted partial nephrectomy / laparoskopische Nierenteilresektion

**mRCC:** metastasierte Nierenzellkarzinom

**MV:** multivariate (Regression)

**NF:** Nierenfunktion

**NSS:** nephron sparing surgery / nierenparenchymschonende Chirurgie

**OPN:** open partial nephrectomy / offene Nierenteilresektion

**OS:** overall Survival / Gesamtüberleben

**PN:** partial nephrectomy / Nierenteilresektion

**pRCC:** papillary renal cell carcinoma / papilläres Nierenzellkarzinom

**RAAS:** Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

**RAPN:** robotic assisted partial nephrectomy / roboter-assistierte Nierenteilresektion

**RCC:** Renal Cell Carcinoma / Nierenzellkarzinom

**RF:** Raumforderung

**RFA:** Radiofrequenzablation

**RKI:** Robert-Koch-Institut

**RN:** radical nephrectomy / radikale Nephrektomie

## Abkürzungen

**TNM:** Klassifikation von Tumoren anhand ihrer lokalen Ausbreitung bzw. Metastasierung (T = Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors; N = Nodus (lateinisch Nodus lymphoideus = Lymphknoten) Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen; M= Vorliegen von (Fern-)Metastasen)

**UICC:** Union internationale contre le cancer

**UV:** univariate (Regression)

**VHL:** Von Hippel Lindau (- Gen)

**WIT:** warm ischemia time / warme Ischämiezeit

**WHO:** World Health Organization

**zIT:** zero ischemia time / ohne Ischämie

## 2 Einleitung

Das Nierenzellkarzinom ist mit dem Urothelkarzinom, dem Prostatakarzinom, dem Hodentumor und dem Peniskarzinom einer der fünf häufigsten Tumorentitäten in der Urologie. Therapeutisch hat die Nierenteilresektion die radikale Nephrektomie mittlerweile in den meisten Fällen als Standard abgelöst, nicht zuletzt, um dem betroffenen Patienten möglichst viel an funktionellem Nierengewebe zu erhalten. Die chronische Niereninsuffizienz hat viele Ursachen, viele davon sind primäre Erkrankungen, wie zum Beispiel der Diabetes mellitus. Allerdings kann auch postoperativ nach einer Nierenteilresektion eine chronische Niereninsuffizienz entstehen bzw. sich eine bereits präexistierende verschlechtern.

Um die Vorteile einer Operation (kurative Behandlung) gegen mögliche Nachteile (Überlebenszeit- und Lebensqualitätseinschränkungen durch postoperative Komplikationen und Morbidität) evidenzbasiert gewichten und Patienten eine individualisierte Therapieempfehlung anbieten zu können, werden in dieser Arbeit mögliche Patienten-, Tumor- und perioperativ relevante Parameter auf ihren Einfluss bezüglich der Entstehung einer akuten bzw. chronischen Niereninsuffizienz analysiert - mit anderen Worten: Wer profitiert also von einer Operation und wer nicht?

### 2.1 Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom ist mit einem Anteil von 2-3% aller Krebserkrankungen eine seltene Tumorentität<sup>1</sup>. Die Inzidenz ist dabei in der westlichen Welt am höchsten. Während in den letzten 20 Jahren europa- und weltweit die Erkrankungsrate um 2% jährlich angestiegen ist, ließ sich ein Absinken der Inzidenz besonders in skandinavischen Ländern (v.a. in Dänemark und Schweden) beobachten<sup>2</sup>. Laut Robert Koch Institut (RKI) gab es 2010 in Deutschland 14.520 Neuerkrankungen eines malignen Nierentumors (davon 8.950 bei Männern und 5.570 bei Frauen)<sup>3</sup>; auf Europa bezogen standen sich 2012 geschätzt 84.400 Neuerkrankungen 34.400 nierentumorbezogenen Todesfällen entgegen<sup>4</sup>. Die Mortalität des Nierenzellkarzinoms (RCC) ist seit den 1980er Jahren in Schweden und Dänemark bzw. seit den 1990er Jahren in Frankreich, Deutschland, Österreich, den Niederlanden und Italien rückläufig. Dagegen findet sich in anderen europäischen Ländern wie Kroatien, Estland, Griechenland, Irland und der Slowakei nach wie vor eine ansteigende Mortalität<sup>4</sup>.

## Einleitung

Das mittlere Erkrankungsalter des RCC liegt zwischen 68-71 Jahre; Männer sind im Vergleich zu Frauen 1,5x mehr betroffen<sup>3, 5</sup>.

### 2.2 Ätiologie (Risikofaktoren)

Rauchen, Übergewicht und Hypertonie erhöhen das Erkrankungsrisiko von Nierenzellkrebs (Evidenzgrad 2++ nach SIGN)<sup>6-15</sup>.

Raucher bzw. ehemals Rauchende haben laut einer Metaanalyse mit 19 Fall-Kontrollstudien und 5 Kohorten<sup>6</sup> gegenüber Nichtrauchern eine höhere Wahrscheinlichkeit an einem RCC zu erkranken. Dabei wird bei Männern das erhöhte Erkrankungsrisiko auf 54%, bei Frauen auf 22% geschätzt<sup>16</sup>. Zudem gibt es einen klaren Zusammenhang zwischen Dosis und Inzidenz. Wer mehr raucht, erhöht deutlich sein Risiko eines Nierenzelltumors<sup>7, 9, 17</sup>.

Übergewicht, definiert als erhöhter Body Mass Index (BMI) von  $30 \text{ kg/m}^2$ , führt besonders bei Frauen zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko (Frauen um 34% vs. Männer um 24%)<sup>11-14, 16</sup>.

Bluthochdruck wurde – abgegrenzt gegen die Einnahme von Blutdrucksenkern – als Risikofaktor identifiziert<sup>15, 18-21</sup> und eine adäquate Blutdruckkontrolle korreliert mit einem erniedrigten Erkrankungsrisiko eines RCCs<sup>19, 20</sup>. Ebenso erhöht das Auftreten eines RCCs von Verwandtschaft 1. Grades das eigene Erkrankungsrisiko<sup>22, 23</sup>. Weder konnten bestimmte Ernährungsformen bisher als protektiv noch als eindeutige Risikofaktoren identifiziert werden. Ebenso wurde kein direkter Zusammenhang zwischen der Pathogenese eines RCCs und der Exposition bekannter Karzinogene hergestellt<sup>24, 25</sup>. Gemäßigter Alkoholkonsum scheint sich über noch nicht verstandene Mechanismen protektiv auf das Erkrankungsrisiko auszuwirken<sup>26, 27</sup>, wobei das Vermeiden von Zigarettenkonsum und die Gewichtsreduktion im Vordergrund eventueller Präventionsmaßnahmen stehen. Mit dem technischen Fortschritt in der bildgebenden Diagnostik (Ultraschall, CT) ist die absolute Zahl zufällig diagnostizierter RCCs gestiegen und gleichzeitig die Anzahl kleinerer „low-stage“-Tumore<sup>28-30</sup>.

### 2.3 Histologische Subtypen

Das RCC macht 90% aller soliden, malignen Nierenerkrankungen aus<sup>31</sup>. Die häufigsten histologischen Subtypen sind das klarzellige, das papilläre (Typ I und II) und das chromophobe



RCC. Zudem gibt es weitere Nierentumore wie das Sammelrohr-Karzinom, welches aufgrund seines seltenen Vorkommens nicht näher erläutert wird.

#### *Klarzellig (clear cell renal cell carcinoma / ccRCC)*

Das ccRCC präsentiert sich in der Regel als gut umschriebener Tumor ohne Kapsel, innen gelb, mit hämorrhagischen und nekrotischen Anteilen. Ein 3p Chromosomen Verlust ist ebenso zu verzeichnen wie eine Mutation des *Von Hippel Lindau*-Gene (VHL). Auch weitere Tumorsuppressor-Gene scheinen eine Rolle in der Entwicklung des ccRCC zu spielen (SETD2, BAP1 und PBRM1)<sup>32</sup>. Die Prognose des ccRCC ist im Vergleich zum pRCC und chRCC deutlich schlechter – auch respektive TNM (s. Abb. 1) und Grading Stadien<sup>33</sup>. Bei Patienten, die in den Jahren 1989-1998 behandelt wurden, zeigte sich das tumorspezifische 5 Jahres Überleben (5YCSS) gemessen am TNM Stadium wie folgt: I = 91%, II = 74%, III = 67%, IV = 32%<sup>34</sup>.

#### *Papillär (pRCC I / II)*

Das pRCC ist der zweithäufigste Subtyp nach dem ccRCC. Makroskopisch präsentiert sich das pRCC mit einer Pseudokapsel, eher einer weichen Konsistenz und einer gelblich bis bräunlichen Verfärbung. Im Vergleich zum ccRCC zeigt das pRCC ein weniger aggressives Verhalten und somit ein höheres 5YCSS<sup>35</sup>. Daniel et al. 2012 haben gezeigt, dass ein erhöhter Fleischkonsum eine Assoziation mit der Entwicklung eines RCC, insbesondere eines pRCC aufweist<sup>25</sup>.

#### *Chromophobe (chRCC)*

Das chRCC findet seinen Ursprung im kortikalen Sammelrohr und präsentiert sich als blasser, kapselloser, homogener Tumor. Eine Einteilung nach ISUP ist bei ausgeprägter Kernatypien (engl. innate nuclear atypia) nicht möglich. Die Prognose ist gut: 89,3% (5YCSS) und 85,4% (10YCSS)<sup>36</sup>.

#### *Weitere maligne, solide Nierentumore*

Alle weiteren malignen Subtypen machen in ihrer Summe ca. 10-15% aus und sind Teil einer sehr heterogenen Gruppe an Tumorentitäten in Bezug auf Häufigkeit, Grading, Malignitätspotential, Metastasierung und Therapieansätzen<sup>37</sup>.

#### *Benigne Nierentumore*

Mit 3-7% aller soliden Nierentumore ist das Onkozytom ein häufiger, jedoch benigner Nierentumor, wohingegen die Inzidenz bei renalen Raumforderungen < 4cm sogar bis 18%

## Einleitung

liegt<sup>37</sup>. Allein anhand der aktuellen Schnittbildgebung gelingt es (noch) nicht, ihn von einem RCC zu unterscheiden. Entsprechend kann eine Nierenstanzbiopsie zur histologischen Diagnostik und somit für die OP-Indikationsstellung hilfreich sein. Generell gilt für das Onkozytom – wie beim RCC - die operative Entfernung mittels PN oder RN als Therapie der Wahl. Bei einer durchschnittlichen Wachstumsrate <14mm/Jahr kann allerdings auch eine Active surveillance (AS) bei ausgewählten Patienten eine adäquate Therapieoption darstellen<sup>38</sup>. Weitere benigne Raumforderungen der Niere sind z.B. das Angiomyolipom (mesenchymaler Nierentumor, AS als Therapieoption bei niedrigem Entartungspotenzial), metanephrine Nierentumore und benigne Nierenzysten (Bosniak I-II, s. Tab. 1)<sup>39</sup>. Auch auf diese renalen Raumforderungen wird aufgrund ihrer Seltenheit in dieser Arbeit nicht näher eingegangen.

Bosniak Kategorie	Definition	Therapiekonsequenz
I	Flüssigkeitsgefüllte, unsichtbare oder hauchdünne Zystenwand, im Ultraschall Schallverstärkung hinter der Zyste, keine Querwände (Septen), keine Kalkablagerung (Kalzifizierung) in der Zystenwand, keine festen Anteile, in der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie keine Kontrastmittelanreicherung.	keine
II	<i>Benigne, minimal komplizierte Zyste</i> : Wenige, dünne Septen, feine Kalzifizierungen in den Septen oder in der Zystenwand. Dichte (hyperdense) Läsionen: eingedickter, aber immer noch homogener Inhalt, scharf begrenzte Wand, ohne Kontrastmittelaufnahme und ohne Gewebsanteile (Zysten mit eingedicktem Inhalt entsprechend; Blut-Abbauprodukte oder Proteine enthaltend).	keine
IIF	Minimale Verdickung von Zystenwand oder Septen, dicke oder körnige Verkalkungen, noch keine Anteile mit Kontrastmittelaufnahme. Es werden Verlaufskontrollen (Follow-UP) erforderlich, um eine Änderung der Zysteneigenschaften oder ein Wachstum auszuschließen.	Follow-Up für 5 Jahre
III	Verdickung der Zystenwand oder der Septen, unregelmäßig oder körnig, gegebenenfalls mit Kontrastmittelaufnahme im CT. Bei diesem Erscheinungsbild kann eine Malignität nicht ausgeschlossen werden. Es kann sich aber auch um infizierte oder eingeblutete Zysten handeln.	OP oder Active Surveillance
IV	Eindeutig <i>zystisches Malignom (Nierenkrebs)</i> mit irregulären, soliden, kontrastmittelaufnehmenden Gewebsanteilen als Malignitäts-Kriterium.	OP

Tabelle 1 Bosniak Klassifikation von Nierenzysten

## 2.4 TNM Klassifikation und Tumorstadien-Einteilung nach UICC

Das TNM Klassifikationssystem AJCC (American Joint Committee of Cancer) und der UICC (Union internationale contre le cancer) dienen zur international vereinheitlichten Form, maligne Tumore anhand ihrer lokalen Ausbreitung sowie lymphogenen und hämatogenen Metastasen einzuteilen<sup>40</sup>. Die Einteilung fällt je nach Tumorentität sehr variabel aus, sodass sie nicht zum Vergleich zwischen Tumoren verschiedener Organe herangezogen werden kann<sup>41</sup>. Ziel der TNM-Klassifikation ist es, eine Hilfestellung bezüglich der Therapieentscheidungen zu leisten und Informationen über einen potenziellen Tumorprogress (Upstaging) zu geben<sup>40</sup>. Anhand von Präfixen, wie z.B. c(linical; klinisch, radiologisch) und p(athological; nach histopathologischer Untersuchung) werden zudem Informationen über die diagnostische Wertigkeit der jeweils ermittelten TNM-Einteilung gegeben. Die aktuelle Version der TNM des RCC ist der Abb. 1 zu entnehmen. Die UICC überführt verschiedene TNM Konstellationen in eine vereinfachte Stadieneinteilung (Stadium I-IV). Hierbei steht organübergreifend ein höhergradiges Stadium für ein schlechteres Outcome und eine niedrige Überlebenschancen<sup>42</sup>. Beim RCC geht UICC Stadium III entweder mit lokal infiltrierendem Wachstum ohne Kontakt zur Gerota-Faszie oder mit regionärem Lymphknotenbefall (N1) einher, während ein Stadium IV entweder ein Befall der Gerota-Faszie, der ipsilateralen Nebenniere oder in jedem Fall eine Fernmetastase bedeutet.

<b>T = Primärtumor</b>	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Keine Hinweise auf einen Primärtumor
T1	Tumor ≤ 7cm in größter Ausdehnung, auf die Niere beschränkt T1a Tumor ≤ 4 cm T1b Tumor > 4 cm und ≤ 7 cm
T2	Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung, auf die Niere beschränkt T2a Tumor > 7 cm und ≤ 10 cm T2b Tumor > 10 cm
T3	Tumor infiltriert Vene oder perirenales Gewebe, durchbricht jedoch nicht die Gerota-Faszie und infiltriert nicht die ipsilaterale Nebenniere T3a Tumor infiltriert V. renalis oder perirenales/peripelvines Fettgewebe T3b Tumor infiltriert V. cava unterhalb des Diaphragmas T3c Tumor infiltriert V. cava oberhalb des Diaphragmas oder die

## Einleitung

	Wand der V. cava		
T4	Tumor infiltriert oder durchbricht die Gerota- Faszie, kontinuierliche Infiltration der ipsilateralen Nebenniere		
<b>N = regionäre Lymphknotenmetastasen</b>			
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilt		
N0	Keine Hinweise auf regionäre Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastasen in regionärem Lymphknotengebiet		
<b>M = Fernmetastasen</b>			
Mx	Keine Beurteilung von Fernmetastasen		
M0	Keine Hinweise auf Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen gefunden, v.a. Lunge, Skelett, Lymphknoten		
<b>Stadieneinteilung des RCC nach UICC</b>			
<b>UICC</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	<b>N1</b>	
IV	T4,	Jedes N	M0
	jedes T	Jedes N	<b>M1</b>

Abbildung 1 TNM Klassifikation des RCC

## 2.5 Grading

Das Grading System nach WHO/ISUP bezeichnet eine Einteilung der Zellmorphologien in Nierentumoren in Abhängigkeit ihres Degenerationsgrades im Vergleich zum physiologischen Ursprungsgewebes. Es wird von G1 (ähnlich der gesunden Zelle) bis hin zu G4 (stärkst degeneriert) unterschieden<sup>43</sup>. Eine genauere Einteilung mit speziellen histologischen Charakteristika sind in Tab. 2 zu sehen.

Grading	Beschreibung
Grad 1	Nucleoli sind abwesend bzw. unauffällig und basophil bei 400facher Vergrößerung

Grad 2	Nucleoli sind suspekt und eosinophil bei 400facher Vergrößerung und sichtbar, aber nicht prominent bei 100facher Vergrößerung
Grad 3	Nucleoli sind auffällig und eosinophil bei 100facher Vergrößerung
Grad 4	Ausgeprägter Nucleus-Pleomorphismus, vielkernige Riesenzellen und/oder rhabdoide und/oder sarkomatoide Differenzierung

Tabelle 2 WHO / ISUP Grading System für ccRCC und pRCC

## 2.6 Klinik

Das Nierenzellkarzinom wird heutzutage – insbesondere durch die verbesserte und zunehmend ubiquitär verfügbare Schnittbildgebung – am häufigsten als Zufallsbefund und in einem frühen, auf die Niere begrenzten Stadium diagnostiziert. Je nach Literatur befinden sich ca. 17-25% aller Diagnosen jedoch bereits in lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadien und zeigen entsprechende Symptome<sup>44</sup>. Hierzu gehören z.B. Makrohämaturie, die als B-Symptomatik bekannte Trias aus Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust sowie eine Reihe atypischer, oft endokriner Manifestationen, die als paraneoplastische Syndrome bezeichnet werden und sich z.B. durch das Bild einer Gynäkomastie, Cushing Syndrom, Polyzythämie und Hyperkalzämie manifestieren können<sup>45, 46</sup>.

## 2.7 Diagnostik

### *Computertomographie (CT)*

Als diagnostisches Mittel der Wahl bei einer Raumforderung der Niere gilt nach wie vor die Computertomographie (CT). Mit ihrer Hilfe können Aussagen über die lokale Ausbreitung, die anatomische Lage, der Kontakt zu Nierenbeckenhohlsystem und zu den Gefäßen sowie über eine potenzielle loko-regionäre bzw. Fernmetastasierung getroffen werden<sup>47</sup>. Zur Planung einer operativen Entfernung von Nierentumoren erfolgt im Rahmen der CT-Untersuchung eine Kontrastmittel (KM) - Applikation, um die Gefäßversorgung der Niere und des Tumors darzustellen und um anhand der KM-Anreicherung des Gewebes möglicherweise eine Differenzierung zwischen malignen und benignen Raumforderungen realisieren zu können<sup>47</sup>. Grund hierfür ist die variierende Perfusion von unterschiedlichen Tumorentitäten, welche sich mit Hilfe von dynamischen Dichtewerten (*Hounsfield Units / HU*) darstellen lässt. Eine

## Einleitung

abschließende Beurteilung ist diesbezüglich somit nur nach einer mehrphasigen CT-Untersuchung (arteriell, gemischt/venös und Ausscheidungsphase) möglich<sup>48, 49</sup>.

### *Magnetresonanztomographie (MRT)*

Sollte bei Patienten eine Allergie auf jodhaltiges Kontrastmittel bestehen oder aber ein CT aufgrund der Strahlenbelastung kontraindiziert sein, greift man zur schnittbildgebenden Diagnostik auf ein MRT zurück<sup>50</sup>. Bei im CT unklaren Raumforderungen der Niere kann auch zur erweiterten Diagnostik ein MRT durchgeführt werden. Insbesondere bei fraglicher Gefäßinfiltration oder kapselübergreifendem Wachstum von malignen Tumoren kann das MRT hilfreich sein<sup>51, 52</sup>.

### *Sonographie*

Die sonographische Diagnostik von Nierentumoren besitzt im Vergleich zu CT und MRT eine geringere Wertigkeit<sup>53</sup>. Vorteil ist die Nicht-Invasivität und weit verbreitete Verfügbarkeit.

Bei endophytischen Nierentumoren kann die Sonographie sowohl bei der offenen als auch laparoskopischen Nierenteilentfernung dabei helfen, die Lokalisation des Tumors zu identifizieren und somit zum größtmöglichen Erhalt gesunden Nierengewebes beitragen<sup>54</sup>.

Zur Abgrenzung von nicht-perfundierten Raumforderungen (unkomplizierte Nierenzysten) und avitalem Gewebe (z.B. Nierenteilinfarkten) kann eine Kontrastmittel-Sonographie (engl. contrast-enhanced ultrasound / CEUS) herangezogen werden<sup>55, 56</sup>.

### *Biopsie*

Sollte nach erfolgter Diagnostik mittels CT / MRT weiterhin unklar sein, ob eine Raumforderung der Niere eher benigne oder maligne einzuschätzen ist, besteht die Möglichkeit, vor operativer Entfernung zunächst eine Biopsie des suspekten Gewebes zu entnehmen. Auch eine Metastase eines anderen Primum, ein Lymphom oder Gewebe eines entzündlichen Prozesses können somit festgestellt werden und weitere Diagnostik erforderlich machen<sup>57</sup>.

Gerade bei älteren Patienten, bei denen das perioperative Risiko gegenüber der tumorspezifischen Folgen auf Lebensdauer- und Qualität abgewogen werden muss, sollte vor operativer Entfernung von Nierentumoren eine Biopsie in Erwägung gezogen werden. Ein benigner histopathologischer Befund kann hier zu einem observierenden Therapieschema - Active surveillance - führen (s. „small renal mass in the elderly“)<sup>58, 59</sup>.

## 2.8 Therapie

### 2.8.1 Operative Therapie-Verfahren

#### *Radikale Nephrektomie (RN)*

Die RN war lange Zeit die Therapie der ersten Wahl beim RCC. Mit der Zeit haben verschiedene Studien und nicht zuletzt die Metaanalyse von Deng et al. gezeigt, dass die PN bei bis hin zu pT3a RCCs der RN im Gesamtüberleben (Overall survival / OS) und im CSS trotz höherer Rate an positiven Schnittränder (R1-Befunde) nicht unterlegen ist und zudem mit einer verbesserten Nierenfunktion postoperativ einhergeht<sup>60</sup>. Somit ist die NSS zu bevorzugen, sofern es der Tumor und die operativen Rahmenbedingungen erlauben. Ausschlusskriterien für eine PN sind Tumorthromben der Nierenvene oder ein zu kleiner verbleibender Organanteil, um die Nierenfunktion auf dieser Seite zu erhalten. In diesen Fällen ist eine RN indiziert.

#### *Nierenteilresektion (PN)*

In Bezug auf die operative Therapie des lokalisierten RCC stehen die Nierenteilresektion (engl. partial nephrectomy / PN) und die totale / radikale Nephrektomie (RN) zur Wahl. Mehrere retrospektive Studien ebenso wie eine randomisierte, prospektive Studie (bei Patienten mit pT1 Tumoren) haben gezeigt, dass in Bezug auf das tumorspezifische Überleben (engl. cancer specific survival / CSS) keine Unterschiede bestehen<sup>61-65</sup>. Limitiert wird die Aussagekraft dieser Daten durch die Tatsache, dass keine Daten im direkten Vergleich der beiden Operationsverfahren in Hinsicht auf das onkologische Outcome zur Verfügung stehen. Ein wichtiger Aspekt der PN ist die Nierenparenchym-schonende Chirurgie (engl. nephron sparing surgery / NSS). Bei der PN wird gesundes Nierenparenchym erhalten, sodass bei der NSS postoperativ bessere Ergebnisse hinsichtlich der Nierenfunktion erzielt werden<sup>66</sup>. Da eine chronische Niereninsuffizienz (engl. chronic kidney disease / CKD) Einfluss auf das kardiovaskuläre System hat, kann durch NSS potenziell die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen dezimiert werden<sup>67-69</sup>.

Zur Wahl stehen sowohl die offene (OPN) als auch die laparoskopische Nierenteilresektion (LPN) und die heutzutage zunehmend an Bedeutung gewinnende robotisch-assistierte (laparoskopische) Nierenteilresektion (RAPN).

### *Offene Nierenteilresektion (OPN)*

Präoperativ sollte eine CT-Angiographie zur Darstellung der Nierengefäße stattfinden. Der operative Zugang erfolgt über einen Flankenschnitt, die Nierenkapsel wird eröffnet und die Niere mitsamt Nierenhilus dargestellt. Der Hilus wird angezügelt, die Tumor-Parenchym Grenze markiert. Bei Bedarf werden die Nierenarterie und ggfs. -vene passager angeklemmt – man operiert unter ‚warmer Ischämie‘ – und der Tumor wird exziiert (engl. warm ischemia time / wIT; warme Ischämiezeit). Die passagere Ischämie verschafft dem Operateur einen besseren Überblick über das Operationsfeld und hilft dabei, den Tumor präzise exzidieren zu können. Sollte es hierbei möglich sein, auf eine totale Ischämie zu verzichten und lediglich die primär tumorversorgenden Gefäße temporär zu unterbinden, kann das die postoperative Nierenfunktion zudem positiv beeinflussen<sup>70</sup>. Als kritischer Grenzwert der Ischämiezeit bezüglich einer signifikanten Nierenfunktionsverschlechterung wird in der Literatur variabel (20-30min) angegeben<sup>71</sup>. Sollte die Schwelle erwartungsgemäß während einer Operation überschritten werden, gilt es als förderlich, die Niere von außen – zum Beispiel mit Eis oder von innen über die Gefäße oder den Harnleiter zu kühlen, um den organischen Schaden zu reduzieren<sup>72, 73</sup>. Bei Beteiligung von größeren Gefäßen oder des Nierenhohlsystems erfolgt ebenfalls die Resektion der betroffenen Strukturen. Sollte intraoperativ eine Tumorenukleation aufgrund der anatomischen Lage, intraoperativ auftretender Komplikationen, eingeschränkten Sichtverhältnissen oder komplexem Operationsgebiet z.B. aufgrund von Voroperationen nicht möglich sein, kann eine Nierenteilresektion, eine (Ober- / Unter-) Polresektion oder eine radikale Nephrektomie notwendig sein. Nach Entfernung des Tumors wird die Niere schichtweise verschlossen, die Ischämie beendet und die Niere wieder in ihre Kapsel eingebettet. Es folgt ein schichtweiser Wundverschluss, je nach Operation ist die Einlage einer Wunddrainage möglich.



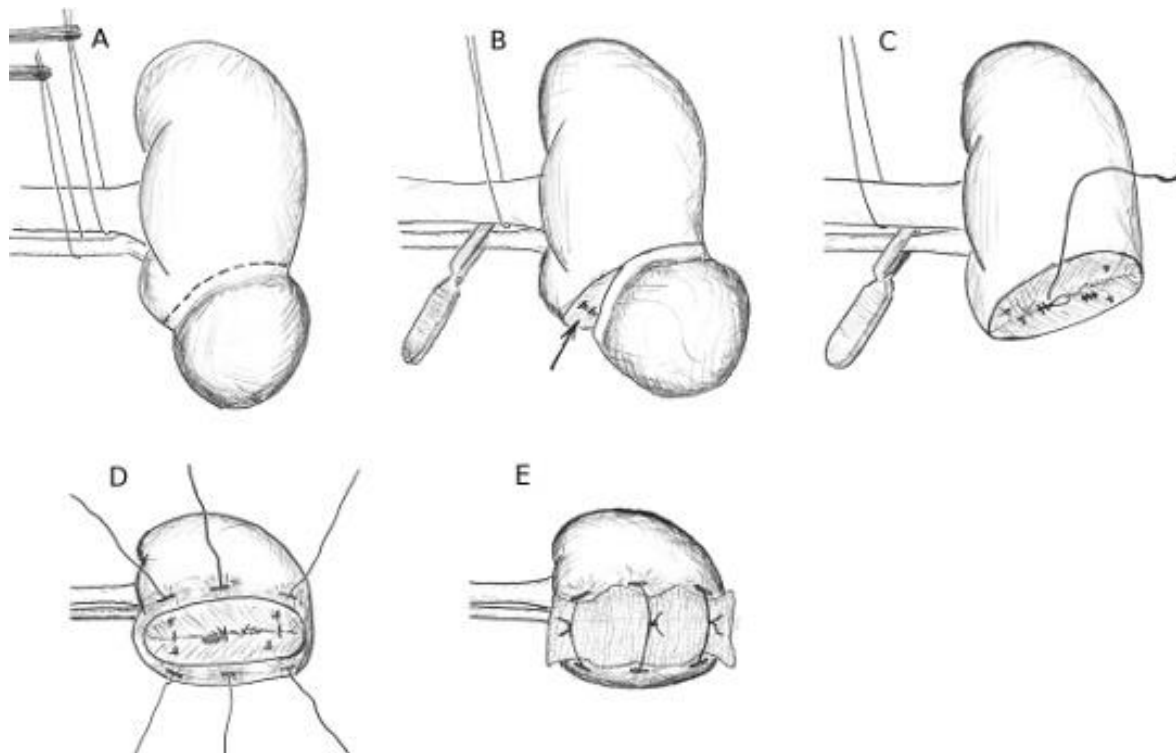


Abbildung 2 Technik der Nierenteilresektion

(A) die Hilusgefäße sind angezügelt, die Tumor-Parenchymgrenze wird mit 5 mm zirkulär umschnitten. (B) Die Nierenarterie wird mit einer Bulldog-Klemme passager geklemmt. Der Tumor wird reseziert und sichtbare Gefäße werden geklippt. (C) Eröffnete Gefäße und das Hohlsystem werden übernäht, die Nierendurchblutung wird wieder freigegeben. (D) Der Nierendefekt wird mit durchgreifenden Nähten und mit der Hilfe von Klips komprimiert. (E) Die durchgreifenden Nähte werden über einem Polster geknotet (z.B. resorbierbare Zellulose oder ein Lappen aus der Nierenfettkapsel)

Mit freundlicher Genehmigung, Dr. Dirk Manski, [www.urologielehrbuch.de](http://www.urologielehrbuch.de)

### Laparoskopische PN / RN

Im Gegensatz zur OPN spricht man bei der LAPN von einem minimal invasiven Operationsverfahren. Man operiert unter Einsatz von kleinen Hautschnitten, unter Zuhilfenahme von Trokaren, die entweder trans- oder retroperitoneal platziert werden können und mit Hilfe einer Kamera und dem Einsatz von CO<sub>2</sub> Gas, ohne dass eine großflächige Eröffnung des Abdomens notwendig wird. Abgesehen von der Verwendung spezieller laparoskopischer Instrumente/Nahtmaterialien ist der Operationsablauf mit der OPN vergleichbar. Gegebenenfalls kommt es zu einer Erweiterung einer der Trokarinzisionen, um den Tumor zu bergen.

### Roboter-assistierte Nierenteilresektion (LAPN/RAPN)

Eine Erweiterung der LAPN ist die roboter-assistierte Nierenteilresektion (RAPN), welche die operativen Möglichkeiten in der minimal invasiven Chirurgie revolutioniert hat, global zunehmend zum Einsatz kommt und als Operationsverfahren der Zukunft nicht mehr wegzudenken ist. Ein Beispiel eines solchen Systems stellt der DaVinci Operationsroboter

## Einleitung

(Intuitive Surgical, California) da, der u.a. im Rahmen der RAPN in dieser Kohorte zum Einsatz gekommen ist. Während die Roboterarme laparoskopisch in den Patienten eingebracht werden, findet ihre Steuerung über eine separate Konsole statt. Vorteile zeigen sich in einer hochauflösenden Kamera und dreidimensionalen Bilddarstellung. Der Operateur sitzt, was zu einer entspannteren Körperhaltung und dadurch zur verbesserten Konzentration und geringeren Ermüdung führt. Unwillkürliche Bewegungen werden durch den Roboter reduziert. Somit stellen roboter-assistierte Verfahren mit Sicherheit viele Vorteile für den Operateur dar. Daten belegen jedoch auch, dass Patienten von den neuartigen Operationstechnologien profitieren. Entsprechende Studien haben gezeigt, dass die Patienten nach RAPN im Vergleich zur OPN schneller mobil waren und somit eine kürzere Hospitalisierungsdauer aufweisen. Bei vergleichbarer Tumorkomplexität profitieren laut Banapour et al. Patienten durch minimal invasive Chirurgie (LPN, RAPN vs. OPN) zudem bezüglich der postoperativen NF, insbesondere bei anatomisch anspruchsvollen Tumorentitäten<sup>74</sup>. Auch ein geringerer intraoperativer Blutverlust konnte verzeichnet werden<sup>75</sup>. Wang et al. unterstützen die These geringer postoperativer Komplikationen nach RAPN (vs. OPN). Allerdings konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Benefit der RAPN hinsichtlich der Nierenfunktion in komplexen Tumoren gezeigt werden (GFR-Reduktion: RPN 8.7 %; OPN: 10 %;  $p = 0.125$ )<sup>76</sup>. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der technologische Fortschritt in den Operationssälen der Zukunft nicht aufzuhalten ist. Abgesehen von der finanziellen Mehrbelastung des Gesundheitssystems durch hohe Anschaffungs- und laufende Kosten überwiegen bei den hier vorgestellten Innovationen evidenzbasiert die Vorteile für Operateur und Patient.

### 2.8.2 Interventionelle Tumorthapien

Neben der PN und RN gibt es weitere Ansätze zur Behandlung von RCC. Diese gelten neben der aktiven Überwachung (active surveillance; AS) besonders bei älteren Patienten mit kleineren, lokalisierten Tumoren (pT1N0M0) als adäquate Therapieoptionen.

#### *Kryotherapie*

Durch perkutanes oder laparoskopisches Herunterkühlen kommt es zur Erfrierung der Tumorzellen und zu ihrem konsekutiven Zellabbau- und Abtransport. Im Hinblick auf OS, CSS, und RFS zeigten beide Ansätze keine signifikanten Unterschiede<sup>77, 78</sup>. Mehrere Studien haben die Kryotherapie mit OPN, RAPN, LAPN verglichen, ein Vorteil der Kryotherapie gegenüber der PN hinsichtlich des onkologischen Outcomes konnte nicht gezeigt werden. Bezüglich der

perioperativen Ergebnisse konnte sich keines der o.g. Verfahren von den anderen abgrenzen<sup>79-83</sup>.

### *Radiofrequenzablation (RFA)*

Auch die RFA kann sowohl perkutan als auch laparoskopisch durchgeführt werden. Eine Metanalyse, die RFA mit verschiedenen OP-Verfahren der PN vergleicht, kam zu dem Schluss, dass RFA mit einem höheren CSS und einer höheren Gesamtmortalität einhergeht. Generell sind die veröffentlichten Studien zum CSS und OS bei kurzen Follow-Up Zeiträumen nur eingeschränkt zu werten<sup>84</sup>. Dem widersprechen einige rezente Arbeiten. Thompson et al., Ramirez et al. Larcher et al. Johnson et al. und Chang et al. kommen zu dem Schluss, dass unter gewissen Voraussetzungen ein vergleichbarer onkologischer Outcome bei PN und RFA zu erwarten ist<sup>85-89</sup>. Weitere ablativ Verfahren wie Mikrowellen-, Laser, oder Hoch-Intensität-Ultraschall (High intensity Ultra Sound / HIFU) existieren, gelten jedoch als experimentelle und (noch) nicht etablierte Verfahren.

### 2.8.3 Active Surveillance (AS)

Active surveillance bedeutet ein beobachtendes Procedere mit regelmäßigen, schnittbildgebenden Kontrollen. Ein operatives Einschreiten bei radiologischem oder klinischem Progress bei weiterhin kurativem Therapieansatz ist das Ziel. AS ist gerade bei älteren Patienten mit Komorbiditäten und kleinen RCC (<4cm) eine adäquate Therapieoption. AS bei „small renal masses in the elderly“ hat laut der Studie von Pierorazio et al. nach einem Follow-Up von 5 Jahren kein minderwertiges tumorspezifisches Überleben (engl. cancer specific survival / CSS) im Vergleich zur operativen Entfernung<sup>90</sup> gezeigt. Watchfull waiting – ein observierendes Abwarten bis zu dem Eintritt einer klinischen Verschlechterung mit einem palliativen Therapieansatz und dem Ziel der Symptomkontrolle darf nicht mit AS verwechselt werden.

## 2.9 Die Nierenfunktion postoperativ bei PN

Wird unmittelbar nach PN ein starker Anstieg der Nierenfunktionsparameter bzw. deutlicher Rückgang in der Urinausscheidung der Patienten beobachtet (min. 1,5-fache Kreatinin-Anstieg bzw. > 0,3mg/dl;  $\geq 0,5\text{ml/kgLG/h}$  über 6-12h nach KDIGO) spricht man von einem ‚akuten

## Einleitung

Nierenversagen' (ANV). Die Häufigkeit für ein ANV nach PN variiert in der Literatur deutlich (9-41%) und ist von vielen verschiedenen Faktoren, u.a. OP-Volumen und -zeit, dem Einsatz von ‚kalter‘ oder ‚warmer‘ Ischämie abhängig<sup>91, 92, 93</sup>. Eine reduzierte Nierenfunktion über einen längeren Beobachtungszeitraum wird als „chronische Niereninsuffizienz“ (CKD) bezeichnet und anhand von KIDGO (s. Tabelle 6 CKD Stadien n. KIDGO (© CKD Guidelines 2012) in Schweregrade eingeteilt. Mehrere Studien untersuchten eine neu aufgetretene CKD (eGFR < 60ml/min postoperativ) bei vorangegangenen nieren-gesunden Patienten. Die Angaben rangieren um die 11% (variierend zwischen 7,8%-21,9%)<sup>94</sup>. Zumeist wurde nicht zwischen PN und RN differenziert, jedoch ein höherer Anteil einer „de novo – CKD“ in der RN-Subgruppe (22,4- 64%) notiert<sup>95-98</sup>. Das Risiko einer ‚de novo – CKD‘ (≥ III) bzw. einem CKD Upstaging (von < IV auf ≥ IV) nach PN rangierte laut Leppert et al. 2018 zwischen 3,7 bis 4,2% und ist ebenfalls von verschiedensten Einflussfaktoren (u.a. Tumorzellen- und Ausbreitung; T1 vs. T2) abhängig<sup>95</sup>. Auch Tatsugami et al. 2012 konnten anhand 99mTC-Szintigraphie in 40% eine unmittelbar reduzierte Nierenfunktion nach PN (OPN, LPN) zeigen. 19,6% der Fälle zeigten auch 3 Monate postoperativ keine Erholung der ipsilateralen Niere<sup>99</sup>. Auch wenn eine direkte Vergleichbarkeit aufgrund fehlender GFR-/Kreatinin-Werte nicht möglich ist, so unterstützen diese Zahlen die bereits präsentierten Prävalenzwerte von ANV und CKD nach PN.

### 2.9.1 Komplikationen der CKD nach PN

Eine im zeitlichen Verlauf stabile, drastische Verschlechterung der Nierenfunktion nach PN (ggfs. nach Konversion zur RN) bis hin zum terminalen Nierenversagen mit Indikation zur (temporären) Hämodialyse ist selten, jedoch eine potenzielle Komplikation, über die Patienten aufgeklärt werden müssen. Ein erhöhtes Risiko für eine vital bedrohliche terminale Niereninsuffizienz (engl. end stage renal disease / ESRD) besteht insbesondere bei Patienten sowohl nach RN als auch in geringerem Maße nach PN bei bereits präoperativ bekannter CKD<sup>100</sup>. Auch Patienten ohne präexistente CKD profitieren laut einer multizentrischen Studie mit 2027 Patienten von Capitanio et al. geringfügig von einer PN (vs. RN; ESRD im 5-10 Jahres Follow-Up 1.5% und 2.5% für PN und 1.9% bzw. 2.7%, für RN respektive; HR 0.8; 95% CI 0.4-1.6)<sup>101</sup>. Auch Lane et al. beschreiben bereits 2008 in ihrer Arbeit über Prädiktoren der NF nach PN steigende Inzidenzraten eines ANV und einer ESRD abhängig vom präoperativen CKD Stadium (ANV für Gesamtkohorte, präoperativ normaler GFR, CKD III und CKD mit 3.6%, 0.8%, 6.2% and 34% und ESRD 2.5%, 0.1%, 3.7% and 36% respektive)<sup>102</sup>. Auffällig ist hier das deutlich

erhöhte Risiko ab CKD IV für ANV und ESRD. Ein Unterschied im tumorspezifischen Überleben (engl. cancer specific survival / CSS) zwischen RN und PN konnte nicht einheitlich gezeigt werden. Für das Gesamtüberleben wiederum (engl. overall survival / OS) wird nach PN (vs. RN) ein Benefit postuliert<sup>67, 94, 98, 103, 104</sup>. Als mögliche Erklärung wird das parenchymschonende Vorgehen der PN mit konsekutiv weniger kompromittierter NF angeführt, auch wenn diese Hypothese in der Literatur umstritten bleibt<sup>67</sup>.

## 2.10 Risikofaktoren für Verschlechterung der NF nach PN

### 2.10.1 Patientenspezifische Charakteristika

Alter, Geschlecht und der metabolische Status (BMI) sowie Komorbiditäten wie Hypertonus und Diabetes mellitus als allgemeine Risikofaktoren wurden ebenso wie die präoperative Nierenfunktion und das Vorliegen einer Einzelniere erhoben. Zur Objektivierung und besseren Vergleichbarkeit wurde zudem nach anästhesiologischem Standard die Morbidität der Patienten anhand des ASA Scores klassifiziert (erstellt und aktualisiert durch American Society of Anesthesiologists zur Beurteilung der Narkosetauglichkeit)<sup>105</sup>.

#### *CKD-assoziierte Komorbiditäten*

Besonders häufig finden sich bei Patienten mit CKD gleichzeitig Komorbiditäten wie art. Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas. Diabetes mellitus oder vielmehr die diabetische Nephropathie als Ursache für eine CKD ist seit langem bekannt und weist global eine hohe Prävalenz auf<sup>106</sup>. Auch die Ursache renal bedingter arterieller Hypertonie (HT) v.a. durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist nichts Neues. Im Bezug zum RCC konnte bis dato der Diabetes mellitus nicht als Risikofaktor der Entstehung jedoch als Prädiktor hinsichtlich des OS und CSS bei Tumorchirurgie bei RCC nachgewiesen werden<sup>107</sup>. Auch die HT stellt sowohl ein Risikofaktor für die Entwicklung eines RCC (s. Ätiologie RCC) als auch in der Entwicklung einer CKD dar<sup>108</sup>. Die Rolle der arteriellen Hypertonie bei Pat. nach PN bei RCC und postoperativen NF wird in die Analyse dieser Arbeit mit aufgenommen. Wie u.a. Richards et al. gezeigt haben, ist ein erhöhter BMI ein unabhängiger Risikofaktor für die Verschlechterung der Nierenfunktion nach PN. Gerade Patienten mit einem BMI > 35kg/m<sup>2</sup> (Adipositas Stadium II, s. Tab. 3) gingen mit einem erhöhten Risiko für ein CKD Stadium ≥ III einher<sup>109</sup>. Der Einfluss von BMI und Adipositas auf die Nierenfunktion ist insofern von großer

## Einleitung

Bedeutung, da es sich - bei guter Compliance – um einen gut modifizierbaren Risikofaktor handelt. Der Impact auf die Nierenfunktion nach PN wird entsprechend in dieser Arbeit untersucht.

WHO Klassifikation von Körpergewicht nach BMI	
Kategorie	Body Mass Index (BMI, kg/m <sup>2</sup> )
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht / Prä-Adipositas	25,0 – 29,9
Adipositas	≥ 30
Grad I	≥ 30-34,9
Grad II	35,0 – 39,9
Grad III	≥ 40

Tabelle 3 WHO Einteilung v. Adipositas anhand des Body Mass Index (BMI)

### Kardiovaskuläre Ereignisse

Sowohl ANV als auch CKD sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse und erhöhen das Risiko der kardiovaskulären Mortalität, unabhängig davon, ob bereits eine präexistente kardiovaskuläre Belastung besteht<sup>110-113</sup>. Eine Hypothese bezieht sich auf ähnliche pathophysiologische Mechanismen in Herz und Niere bei chronischem Umbau und fibrotischen Veränderungen mit Funktionsverlust. Venkatachalam sowie Berk et al. stellen zur Diskussion, ob ein Verringern oder Hinauszögern eines ANV bzw. CKD einen positiven Einfluss auf das kardiovaskuläre System erzielt<sup>114, 115</sup>. Diesen Ansatz verfolgten Go et al. mithilfe der prospektiv angelegten „ASSESS –AXKI“ Studie (engl. ‚Assessment, Serial Evaluation and Subsequent Sequelae of AXKI‘), in der 1100 Patienten mit einem breiten Spektrum an ANV - bedingt durch Hospitalisierung - im Rahmen einer „matched-pair“-Analyse zu einer Kontrollgruppe auf die Nierenfunktion ebenso wie auf kardiovaskuläre Ereignisse untersucht werden<sup>116</sup>. Einerseits konnte Hsu et al. 2019 eine Assoziation zwischen ANV und progredienter Proteinurie zeigen<sup>117</sup>. Anhand der Albumin-Kreatinin Ratio konnte 2020 ebenfalls von Hsu et al. im Modell gemeinsam mit anderen Risikofaktoren (GFR; RR; Patienten-Charakteristika) das erhöhte Risiko einer voranschreitenden CKD bei initial von ANV betroffenen Patienten gezeigt werden<sup>118</sup>. Um die Niere bei bereits nachgewiesenem ANV nicht weiter zu belasten, gibt es bereits etablierte Behandlungsempfehlungen: Prinzipiell gilt es, sofern möglich, alle nephrotoxischen (in der Regel pharmakologischen) Substanzen zu vermeiden. Insbesondere Medikamente aus der Kategorie der ‚nicht steroidalen Antiphlogistika‘ sowie intravenöser Kontrastmittel. Zudem

sollte ein adäquates Therapieschema für Patienten mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie – beides bekannte Risikofaktoren für CKD – angewandt werden. Hierbei wird sowohl der präventive Einsatz von RAAS- Inhibitoren (Renin-Angiotensin-Aldosteron-Hemmern) sowie eine Natrium-arme Diät empfohlen<sup>110, 119, 120</sup>. Dennoch ist der Nutzen einer solchen ‚präventiven‘ Therapie bisher nicht eindeutig bewiesen, sodass die Autoren eine engmaschige Kontrolle dieser Patienten mit ANV bzw. ‚acute on chronic kidney disease‘ empfehlen<sup>110, 121, 122</sup>. Capitanio et al. beschäftigten sich mit der Frage, inwieweit NSS vs. RN das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse senken kann. Es wurden Patienten mit T1a-T1b NO M0 Tumoren und einer GFR > 60ml/min eingeschlossen und auf postoperativ neu aufgetretene Krankheitsbilder wie koronare Herzkrankheit (KHK), Kardiomyopathie, art. Hypertonie, Vaskulopathien, kardiales Versagen, Herzrhythmusstörungen oder zerebrovaskuläre Pathologien hin untersucht. Im Follow-Up Zeitraum bis 10 Jahre konnten signifikante Unterschiede im Auftreten neuer kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden (1, 5 und 10 Jahre mit 5.5%, 9.9%, und 20.2% für NSS Patienten verglichen zu 8.7%, 15.6%, und 25.9% bei den RN Patienten (p=0.001). Auch hier muss als Limitierung die retrospektive Datenerhebung mit nicht auszuschließenden Confounder-Effekten angeführt werden<sup>123</sup>. Zudem fehlt ein Vergleich im Sinne einer ‚matched pair‘ Analyse zu Probanden ohne jegliche Operation der Niere, ggfs. gemessen anhand normaler Inzidenzraten. Somit kann nur eine relative und keine absolute Risikoreduktion gezeigt werden.

### 2.10.2 Perioperative und operative Charakteristika

Bezüglich des OP-Verfahren wurde zwischen OPN, RN, LAPN und RAPN differenziert. Die Erfahrung des Operateurs wurde anhand der Anzahl bereits durchgeführten Operationen graduiert aufgeschlüsselt. Ischämiezeit (min), perioperativer Blutverlust (ml) und postoperative Komplikationen (n. Clavien Dindo) wurden ebenfalls festgehalten.

#### *Ischämie (Art und Länge)*

Das zeitweise Abklemmen der Nierenarterie intraoperativ kann bei allen o.g. OP-Modalitäten der PN bewerkstelligt werden und kommt regelmäßig zum Einsatz. Wie lange jedoch eine Niere geklemmt sein und welche Ischämiezeit somit nicht überschritten werden sollte, ist eine viel diskutierte Frage. Der häufig verwendete Standard von 30min als Obergrenze der empfohlenen Ischämiezeit ist wenig evidenzbasiert. Hakmin Lee et al. haben gezeigt, dass Patienten mit >

## Einleitung

30min Ischämiezeit keine höhere CKD- bzw. MRFD (engl. major renal function deterioration / ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion) im Vergleich zu einer Ischämie <30min zu verzeichnen hatten<sup>124</sup>. Amit R et al. kamen zu dem Schluss, dass jede Minute der Ischämiezeit bei Patienten eine Auswirkung auf die Nierenfunktion hat und bei Patienten mit Einzelniere pro Minute Ischämie mit 6% erhöhtem Risiko für ANV, 7 % erhöhtem Risiko für ein akute terminale Niereninsuffizienz (engl. acute onset end stage renal disease / ESRD) einhergehen<sup>125</sup>. Im Vergleich von OPN zu RAPN hat sich in verschiedenen Studien, u.a. bei Masson-Lecomte et al., kein signifikanter Unterschied der wIT gezeigt <sup>126</sup>. Zusammengefasst lässt sich sagen: Die wIT ist ein wichtiger Prädiktor für die postoperative Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten mit PN und Einzelniere. Allerdings ist bis heute unklar, ob es für die Patienten individuell eine Obergrenze der wIT gibt, um nicht eine ANV, CKD oder gar ESRD zu provozieren. Im Gegensatz dazu steht die „kalte Ischämie / Hypothermie“ (engl. cold ischemia / CI / hypothermia). Kalte Ischämie im Zusammenhang mit PN bedeutet das Herunterkühlen der betroffenen Niere intraoperativ zur Reduktion von ischämischem Gewebeverlust. Dies kann durch Applikation von Kälte (Eis) auf die Organoberfläche oder z.B. über retrogrades (Harnleiter)<sup>127</sup> oder antegrades Einbringen von gekühlter Flüssigkeit geschehen.

Die technische Umsetzung einer CI bei zunehmend verbreiteter minimal-invasiver Operationstechnik (RAPN, laparoskopisch assistierter PN; LAPN) erwies sich zunächst als schwierig. In den letzten Jahren wurden jedoch verschiedene Methoden entwickelt, um die technische Umsetzung diesbezüglich zu erleichtern<sup>128-130</sup>

### *Nephroprotektive Substanzen*

Um den Erhalt der Nierenfunktion bei (kalter/warmer) Ischämie zu optimieren, kam - u.a. auch in dieser Studie bei knapp mehr als jedem zweiten Patienten (54%) - das Diuretikum Mannitol zum Einsatz. Die Verabreichung erfolgte intravenös mit dem Ziel, die renale Aktivität nach dem Unclamping zu fördern. Während die Wirksamkeit von Mannitol an Tieren bereits gezeigt werden konnte, ist der Nutzen in der Humanmedizin weiterhin umstritten<sup>131-133</sup>.

### *Blutverlust*

Ein erhöhter Blutverlust intraoperativ erschwert die Rekonvaleszenz besonders bei älteren, morbidem Patienten. Zudem gibt es Studien, die einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutverlust und einem erhöhten Risiko einer ‚new onset CKD‘ nach PN propagieren<sup>134</sup>. Entsprechend wird mittels blutarmer Operationstechniken (Clamping, minimal invasive



surgery) versucht, den Blutverlust bei gleichzeitig minimaler Ischämie so gering als möglich zu halten.

#### *Erfahrung des Operateurs und intraoperative OP-Techniken*

In einem Review zum Thema „Erhalt der Nierenfunktion nach PN“ durch Marconi et al. werden insbesondere Probanden mit einer vorbestehenden CKD (präexistente GFR  $\leq$  45ml/min) als Risikopatienten für eine Verschlechterung der Nierenfunktion hervorgehoben (– 50% GFR Drop

Präparatvolumen (Länge\*Breite\*Höhe\* $\pi$ /6) – Tumorvolumen

*Formel 1 Berechnung des FVL (© BJU Int. 2012 Oct;110(7):956-60; PMID: 2230049)*

/ Dialyse). Umso wichtiger sind parenchymerhaltende und ischämieschonende OP-Verfahren und -techniken. Hierzu zählen ‚Zero-Ischämie‘, (super) selektives Clamping der tumorversorgenden Gefäße, Minimierung der wIT oder Operationen in Hypothermie und gewebeschonende Renorrhaphien<sup>135</sup>.

#### *Auswirkungen der Resektion des Nierenparenchyms auf die Nierenfunktion*

Im Vergleich zur RN steht bei der NSS der Erhalt der Nierenfunktion durch geringstmögliche Resektion gesunden Nierenparenchyms bei gleichem onkologischem Outcome im Vordergrund. Zur Quantifizierung eben dieses Gewebeverlustes (engl. functional volume loss / FVL) wird annäherungsweise das Tumorvolumen sowie das Präparatvolumen berechnet (s. Formel 1) und voneinander subtrahiert<sup>136</sup>.

Sharma et al. haben bereits den Zusammenhang zwischen der Verringerung der GFR nach PN (2-6 Monate postoperativ) und dem FVL bei Patienten mit Einzelniere zeigen können<sup>137</sup>. Der FVL wird in dieser Arbeit als ein Parameter hinsichtlich der Entwicklung der postoperativen Nierenfunktion bei nierengesunden Patienten nach PN untersucht werden.

#### 2.10.3 Tumorspezifische Charakteristika

Es wurden radiologisch sowie histopathologisch der TNM Status inklusive Grading, das Vorliegen einer R0 Resektion, die Dignität, das Tumorvolumen sowie das Exzidatsvolumen und hieraus resultierend der funktionelle Parenchym-Volumenverlust erhoben. Des Weiteren wurde die anatomische Tumorkomplexität anhand 5 etablierter Nephrometrie-Scores (R.E.N.A.L., NePhRO, PADUA; ABC; C-Index) erhoben.

## Einleitung

### *Nephrometrie*

Mehrere anatomie-basierte Klassifikationssysteme zur Beurteilung der Nierentumorkomplexität (R.E.N.A.L., NePhRO, PADUA, ABC, C-Index) sind bereits etabliert und hinsichtlich perioperativer Parameter bei OPN, LPN und RAPN eingehend in multiplen Studien untersucht worden. Beziehungen u.a. zwischen Nephrometrie-Scores und Operationsdauer, Krankenhausaufenthalt, Ischämiezeiten, Blutverlust sind bereits gut dokumentiert. Bezüglich ihrer prädiktiven Wertigkeit hinsichtlich der NF im kurz- mittel und langfristigen Follow-Up nach PN zeigt sich die Datenlage nicht suffizient und in den vorliegenden Analysen inhomogen. Einige Studien suggerieren eine Korrelation zwischen steigenden Werten einzelner Nephrometrie-Scores (R.E.N.A.L.<sup>138-140</sup>, C-Index<sup>141, 142</sup>, NePhRO<sup>143</sup>) und reduzierter NF nach PN, andere können diese These nicht unterstützen (RENAL<sup>144, 145</sup>, PADUA und C-Index<sup>145</sup>). Umso relevanter erschien es, gezielt diesen Aspekt mit in die Auswertung aufzunehmen.

### 2.11 Fragestellung der Promotionsarbeit:

Die Nierenteilresektion ist heutzutage Standard in der Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms. Häufig kommt es vor, dass nierengesunde Patienten nach der Operation langfristig mit einer chronischen Niereninsuffizienz und den damit einhergehenden Komplikationen und Risiken für kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und Ereignissen leben müssen. Eine postoperativ neu aufgetretene CKD  $\geq$  III bringt ein höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko mit sich. Patienten sind im Einzelfall nach PN mit einem niedrigeren OS im Vergleich zum äquivalenten CSS konfrontiert, während das RCC möglicherweise unbehandelt oder unter aktiver Überwachung keinen Einfluss auf das OS des Patienten gehabt hätte.

Im Setting einer Nierenteilresektion können - wie zuvor beschrieben - verschiedenste Variablen Einfluss auf die Nierenfunktion haben – unmittelbar postoperativ ebenso wie auf lange Sicht. Um Prädiktoren zu identifizieren, die Information über die NF postoperativ liefern, wurde für diese Arbeit eine Studie durchgeführt, in die 238 Patienten nach PN aufgenommen wurden. Die Analyse erfolgte retrospektiv gezielt nach patienten-, tumor-, und operationsspezifischen Charakteristika. Eine Schnittstelle der beiden letzten Einflussgrößen stellt die perioperative Risikostratifizierung anhand von Nephrometrie-Scores dar, die anhand der anatomischen Tumorkomplexität eine Bewertung der peri- und postoperativen Resultate nach PN/RN

erlauben. Zudem erfolgte eine prospektive Nachsorge, um die Nierenfunktion und das onkologische Outcome zu erfassen.

Mit Hilfe, welcher dieser Kriterien sich einfach und zuverlässig eine reduzierte Nierenfunktion nach PN stratifizieren lässt, ist die zentrale Frage dieser Arbeit. Welche Parameter präsentieren sich als nephroprotektiv? Welche Konstellationen sprechen für eine operative Therapie, welche dagegen? Wer profitiert von einem beobachtenden Procedere? Die Auswertung erfolgt mit dem Ziel, Patienten evidenzbasiert über die Vor- und Nachteile einer PN beraten zu können und partizipativ zu einer für den Patienten individuell passenden Therapieentscheidung zu gelangen.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign

Initial umfasste die Studienkohorte 238 Patienten, die primär zur PN bei Verdacht auf RCC geplant waren und zwischen 2008 und 2015 in der Abteilung für Urologie an der Universitätsklinik Mannheim operiert wurden.

Einschlusskriterien für die Studie waren: Malignitätsverdacht einer renalen Raumforderung, Operabilität des Patienten, durchgeführte Nierenteilresektion, postoperative Angaben über ‚akutes Nierenversagen‘ (ANV / AKI), postoperatives Follow-Up von min. 6 Monaten.

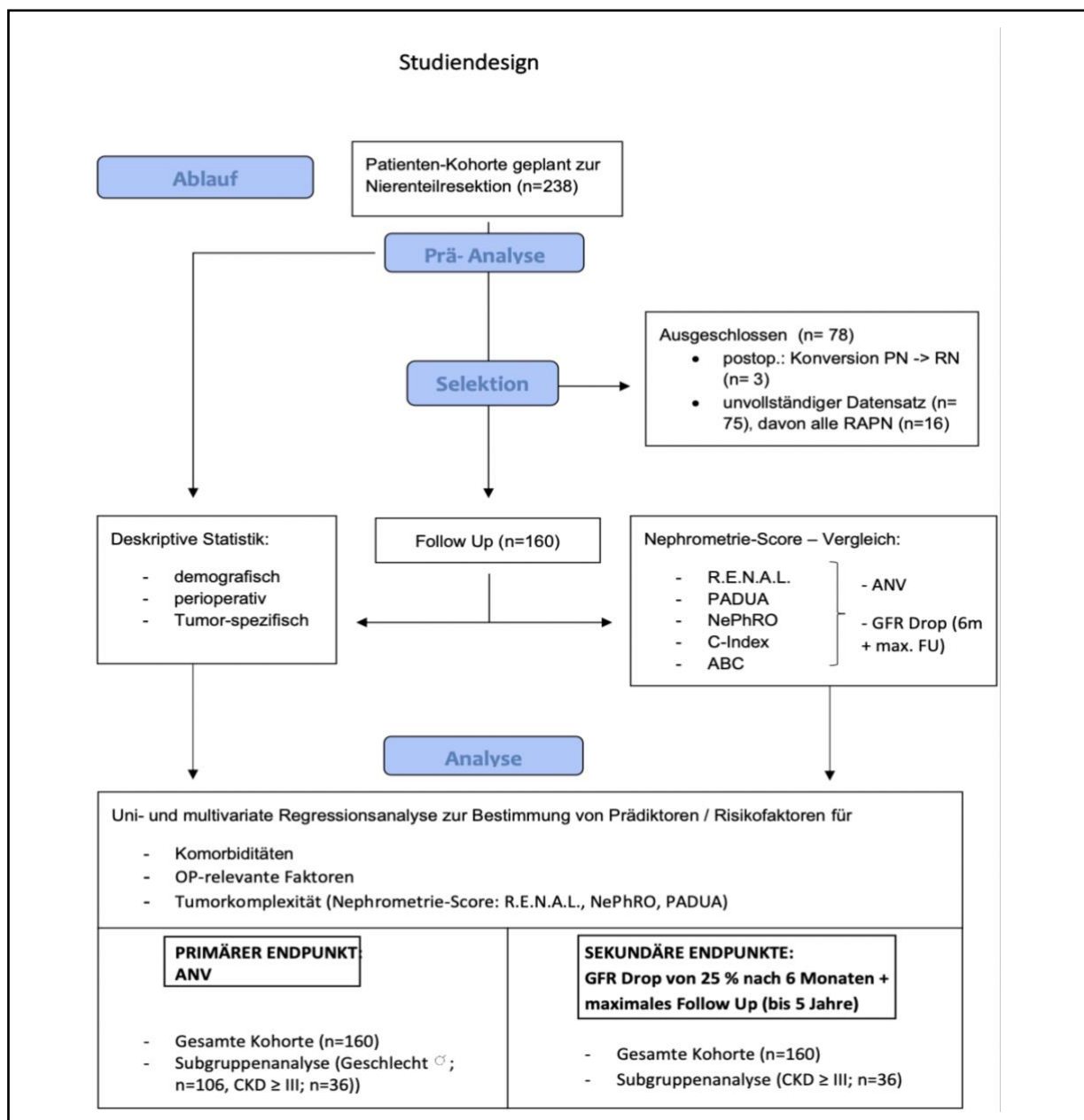


Abbildung 3 Studiendesign

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit unvollständigem Follow-Up.

### 3.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Als Grundlage für die Dissertation wurden zur o.g. Kohorte die Patientenakten, Anästhesieprotokolle, Operationsberichte und histopathologische Befunde ausgewertet und in pseudoanonymisierter Form mithilfe von Microsoft® Excel® 2016 tabellarisch gesammelt. Das Bildmaterial, welches zur Risikostratifizierung mittels nephrometrischer Auswertung verwendet wurde, stammt sowohl aus dem Institut für klinische Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikum Mannheim als auch aus anderen Zentren und aus dem niedergelassenen Bereich. Die Klassifizierung der Tumore anhand in dieser verwendeten Dissertation verwendeten Nephrometrie Scores wurde sowohl von einem Radiologen als auch Urologen durchgeführt.

Intraoperativ: die Erfahrung des Operateurs gemessen anhand der Anzahl der bereits durchgeführten Operationen (in dem Fall: OP) wurde in dieser Studie als Variable in die uni- und multivariate Analyse mitaufgenommen.

Komplikationen (Clavien-Dindo): wie bei allen Operationen sind auch bei der PN peri- und postoperative Komplikationen möglich. Um die postoperativen Komplikationen zu vereinheitlichen und somit besser vergleichbar zu machen, haben Clavien, Dindo et al. 2004 diesbezüglich eine Klassifikation etabliert, die bis heute global Verwendung findet<sup>146</sup> (s. Tab. 4). Für die Erhebung der Komplikationen in dieser Studie wurde mit der Einteilung nach Clavien Dindo gearbeitet.

Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien und Dindo	
Grad	Bedeutung
I	jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, die keiner pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedarf. dazugehörig: Antiemetika, Antiphlogistika, Diuretika, Analgetika, Elektrolytsubstitution und Physiotherapie
II	pharmakologischer Bedarf, der von Grad I abweicht; u.a. Bluttransfusionen, Antibiotika, totale parenterale Ernährung

<b>III</b>	Indikation zur chirurgisch, endoskopisch oder radiologischen Intervention...
<b>IIIa</b>	... in Lokalanästhesie
<b>IIIb</b>	... in Vollnarkose
<b>IV</b>	Vitalbedrohliche Komplikation mit intensivpflichtiger Betreuung und ...
<b>IVa</b>	... singulärem Organversagen
<b>IVb</b>	... Multiorganversagen
<b>V</b>	Tod

### 3.3 Follow-Up

Eine prospektiv Nachsorge der Patienten wurde mittels standardisierter Fragebögen (s. Anhang 1) über das eigene Zentrum bzw. die behandelnden Fachärzte für Urologie in der Niederlassung sowie den Hausärzten durchgeführt. Hierfür wurde ein positives Votum der zuständigen Ethik-Kommission eingeholt (2014-811R-MA). Das Follow-Up reicht von 6 Monaten bis 5 Jahre ab OP (Durchschnitt 25,6 Monate).

### 3.4 Onkologische Nachsorge

Zum einen wurde im Rahmen der onkologischen Nachsorge erhoben, ob und wann diese mit und ohne Schnittbildgebung erfolgt sei, ob ein Auftreten von Tumorrezidiven, Metastasen oder Zweitmalignomen registriert wurde und ob der Patient mittlerweile (ggfs. an seiner Tumorerkrankung) verstorben sei.

### 3.5 Primärer Endpunkt: ANV

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das akute Nierenversagen (ANV / engl. acute kidney injury / AXKI) nach KDIGO gewählt. Für Patienten mit min. ANV Stadium I postoperativ während des stationären Aufenthalts galt der primäre Endpunkt als erfüllt.

#### 3.5.1 Nierenfunktion

Nach einer PN gilt es zu überprüfen, ob die Nierenfunktion des Patienten sich postoperativ kurz- und auch langfristig signifikant verschlechtert. Dafür wurde zunächst eine Baseline – also ein repräsentativer 24-48 Stunden präoperativer Ausgangswert des Kreatinins und der GFR über den Hausarzt oder bereits während des stationären Aufenthalts des Patienten ermittelt. Anschließend wurde die Nierenfunktion sowohl kurz nach Operation in der Klinik als auch in

regelmäßigen Abständen meist durch den für die onkologische Nachsorge zuständigen, niedergelassenen Urologen, Hausarzt oder Internisten erhoben. Falls möglich wurde die Nierenfunktion zudem in einem Zeitraum von ca. 6 Monaten postoperativ festgehalten, um einen Überblick über die Nierenfunktion in einem definierten postoperativen Zeitraum überblicken zu können. Das Follow-Up reichte bis zu 60 Monaten postoperativ.

### 3.5.2 Messung der prä- und postoperativen Nierenfunktion (Kreatinin, GFR)

Die Nierenfunktion wird einerseits anhand des Kreatinin-Wertes (mg/dl) gemessen, andererseits in Form der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in ml/min angegeben, also der Menge an Harn, die von beiden Nieren gemeinsam pro Minute produziert wird.

Kreatinin ist ein Abbauprodukt von Kreatin, welches in der Energieversorgung des Muskels benötigt wird. Da Kreatinin von der Niere primär glomerulär ausgeschieden wird und i.d. R. nicht in größeren Mengen aktiv sezerniert bzw. rückresorbiert wird, eignet es sich als relativ konstanter Marker zur Bestimmung der Nierenfunktion.

Für die Dissertation wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR; ml/min) anhand der MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) - modifizierten Cockcroft-Gault Formel aus den Kreatinin-Werten (s. Formel 2).

$$\text{GFR} = 175 \text{ (bzw. 186)} \times \text{SKr}^{-1,154} \times \text{A}^{-0,203}$$

Bei Frauen wird der Wert zusätzlich mit 0,742 multipliziert, bei schwarzer Hautfarbe mit 1,212.

SKr = Serum-Kreatinin [mg/dL]

A = Alter [Jahre]

*Formel 2 MDRD-Formel zur GFR Berechnung*

Kommt es zum akuten Nierenversagen oder einer chronischen Niereninsuffizienz (engl. chronic kidney disease / CKD), spiegelt sich das im Kreatinin-Wert wider. Allerdings haben auch nicht-renale Faktoren Einfluss auf den Kreatinin-Wert, wie z.B. erhöhte/erniedrigte Muskelmasse, Exsikkose, fleischreiche Kost, geringe / starke körperliche Aktivität, Schwangerschaft oder Laborartefakte durch Beeinflussung der Messmethode. Es gibt verschiedene Messmethoden, wie z.B. die Jaffé-Reaktion (Farbreaktion mit Photometrie sowie die etwas genauere spezifisch-enzymatische Methode oder Isotopenverdünnungs-Massenspektrometrie. Aufgrund von

Schwankungen des Kreatinin-Wertes über den Tag kann zur genaueren Bestimmung auch eine 24h Sammelharn-Messung durchgeführt und die Kreatinin-Clearance mittels folgender Formel (3) berechnet werden:

$$Cl(Krea)[ml/min] = \frac{U(Krea) \times U(Vol)}{S(Krea) \times 1440}$$

Cl(Krea) = Kreatinin Clearance (ml/min), U(Krea) = Kreatinin-Konzentration im Harn (mg/dl), S(Krea) = Kreatinin-Konzentration im Serum (mg/dl) und U(Vol) = Urinvolumen in ml in 24 h (= 1440 min)

Formel 3 24h-Kreatinin-Clearance

Wichtig ist zu wissen, dass sich Kreatinin Wert und GFR nicht linear zueinander verhalten, sodass es einen sogenannten „Kreatinin-blinden Bereich“ (s. Abb. 4) und erst bei bereits deutlich reduzierter GFR das Kreatinin stark ansteigt.

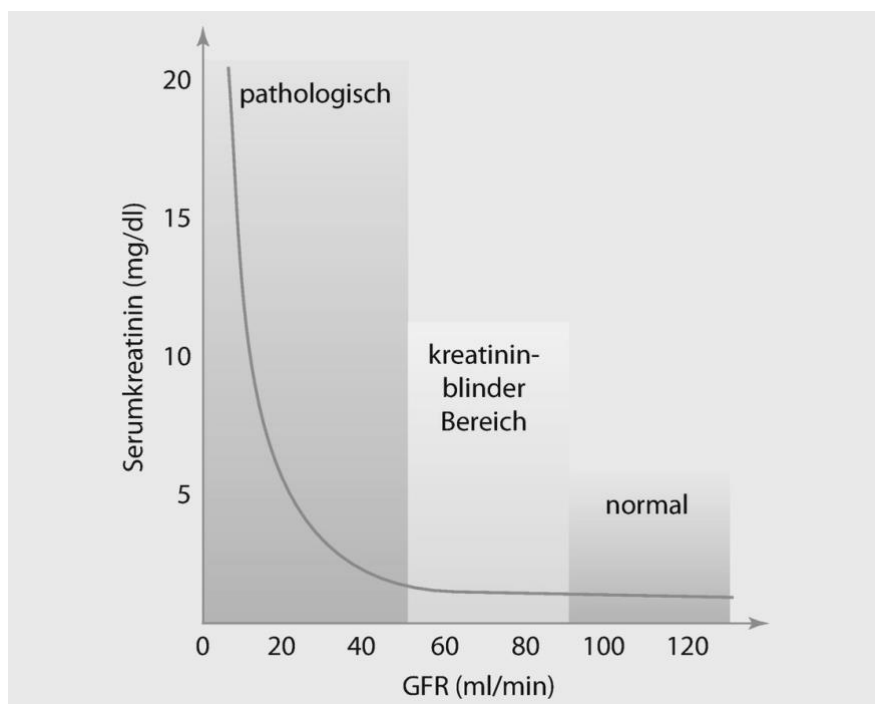


Abbildung 4 Zusammenhang zwischen Kreatinin und GFR mit „Kreatinin-blindem Bereich“ (© Springer eBook)

### 3.5.3 Akutes Nierenversagen / ANV

ANV stellt ein Risiko für Patienten nach RN, aber auch nach PN da. Bekannte Risikofaktoren eines ANV nach PN/ RN sind u.a. Alter, männliches Geschlecht und höhergradige CKD Stadien<sup>148</sup>. In der Tabelle 5 ANV Stadien (n. KDIGO) sind die Stadien nach KIDGO aufgeführt.



Stadien Einteilung des ‚Akuten Nierenversagen‘		
Stadium	Serum Kreatinin	Urin-Ausscheidung
1	1,5-1,9fach der Baseline <b>ODER</b> Anstieg $\geq 0,3\text{mg/dL}$ ( $\geq 26,5\mu\text{mol/L}$ )	$<0,5\text{ml/kg/h}$ über 6-12h
2	2,0-2,9fach der Baseline	$<0,5\text{ml/kg/h}$ für $\geq 12\text{h}$
3	3,0fach der Baseline <b>ODER</b> Anstieg $\geq 4,0\text{mg/dL}$ ( $\geq 353,6\mu\text{mol/L}$ ) <b>ODER</b> Beginn einer Nierenersatztherapie <b>ODER</b> Bei Patienten $>18$ Jahren: Absinken der GFR $<35\text{ml/min}$ auf $1,73\text{m}^2$	$<0,3\text{ml/kg/h}$ für $\geq 24\text{h}$ <b>ODER</b> Anurie $\geq 12\text{h}$

Tabelle 5 ANV Stadien (n. KDIGO)

Um Prädiktoren für das ANV zu detektieren und zugleich die Relevanz des ANV im Vergleich zu weiteren Prädiktoren und Risikofaktoren für eine verringerte NF postoperativ beurteilen zu können, wurde sie bei den Patienten postoperativ anhand der Definition der KDIGO erfasst und als primären Endpunkt für die weitere statistische Auswertung ausgewählt.

### 3.6 Sekundärer Endpunkt: GFR Drop $\geq 25\%$ 6 Monate nach PN und im Langzeit-Follow-Up

Sekundäre Endpunkte der Studie waren die Nierenfunktion mit einem GFR Drop von min. 25% im Vergleich zu präoperativ im intermediären Überwachungszeitraum von ca. 6 Monate postoperativ und im Langzeit-Follow-Up ( $\bar{x}$  25,6 Monate).

Die ‚Gesamt-Nierenfunktion‘ nach PN bei gesunder kontralateraler Niere wird auf ca. 90% (80% der operierten Niere und 10% Kompensation durch die kontralaterale Niere) im Vergleich zu präoperativ geschätzt<sup>149</sup>. Eine Studie von 660 Patienten mit PN bei Einzelniere unterstützt diese Vermutung. Der Rückgang der Nierenfunktion lässt sich auf den Verlust an gesundem, funktionellen Nierenparenchym und durch die unvollständige Erholung der intraoperativen Ischämie des Gewebes erklären<sup>150</sup>. In der Literatur sind verschiedene Faktoren in Bezug auf die NF nach PN bereits bekannt und im Weiteren anhand aktueller, relevanter Ergebnisse vorgestellt. Die hier durchgeführte Studie hat Anlehnung an diese Parameter gefunden und diese weiterentwickelt bzw. weitere Einflussfaktoren mit in die Analyse aufgenommen.

### 3.6.1 Chronische Niereninsuffizienz (CKD)

Die chronische Niereninsuffizienz wird laut KDIGO (**K**idney **D**isease: **I**mproving **G**lobal **O**utcomes) wie folgt definiert: „CKD steht für eine Nierenschädigung oder einer glomerulären Filtrationsrate von  $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$  für mindestens 3 Monate oder länger, unabhängig der Ursache“<sup>147</sup>. Eine ausführliche Darstellung ist in Abb. 5 gezeigt.

Definition der CKD:	
1.	Nierenschädigung für $\geq 3$ Monate, definiert durch strukturelle oder funktionelle Anomalitäten der Niere, mit oder ohne bereits Einschränkung der GFR, die jedoch eine Reduktion der GFR zur Folge haben können und sich wie folgt manifestieren können: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pathologische Anomalitäten</li> <li>- Marker der Nierenschädigung im Blut und/oder Urin</li> <li>- radiologische Anomalitäten</li> </ul>
2.	GFR - Reduktion $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$ für $\geq 3$ Monate mit oder ohne Nierenschädigung

Abbildung 5 CKD Kriterien (Levey et al; Kidney Int, 2005)

Das Besondere an der Einteilung der CKD nach Stadien ist, dass CKD Grad I einer normalen / hohen GFR entspricht (s. Tab. 6) Grad I (und auch II) bei normaler bzw. leicht eingeschränkter Filtrationsrate sind nicht behandlungswürdig und somit nicht relevant für diese Arbeit. Kritisch zu betrachten sind Patienten mit einem CKD Stadium  $\geq$  III (GFR  $>60\text{ml/min}$ ), insbesondere mit häufig assoziierten Komorbiditäten wie art. Hypertonus, Diabetes mellitus und Adipositas. Auch renale Anämie, Hyperparathyreoidismus, Hyperurikämie, Hypophosphatämie, erhöhtes Homocystein und erniedrigtes HDL-Cholesterin sind typischerweise assoziiert mit zunehmender CKD<sup>151</sup>.

CKD Stadien nach GFR		
GFR Kategorie	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Definition d. Nierenfunktion
G1	$\geq 90$	normal/hoch
G2	60-89	leicht eingeschränkt
G3a	45-59	leicht bis mäßig eingeschränkt
G3b	30-44	mäßig bis stark eingeschränkt
G4	15-29	stark eingeschränkt
G5	$<15$	Nierenversagen

Tabelle 6 CKD Stadien n. KIDGO (© CKD Guidelines 2012)

Ab CKD  $\geq$  III besonders kombiniert mit Albuminurie erhöht sich das Progressionsrisiko der CKD (s. Tab. 7) zunehmend. Das macht häufige Kontrollen notwendig und erfordert die Optimierung von Übergewicht sowie derangierten Blutdruck- und Blutzuckerwerten<sup>152, 153</sup>. Das Risiko für

kardiovaskuläre Ereignisse und terminales Nierenversagen bis hin zur Hämofiltration steigt und hat Einschränkungen der Lebensqualität des Patient bis hin zu vitaler Bedrohung zur Folge<sup>112</sup>.

Hilfestellung zur Frequenz des Monitorings / Jahr anhand von GFR und Albuminurie				Persistierende Albuminurie		
				Kategorien, Definition und Wertebereich		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht	mäßig erhöht	stark erhöht
<30mg/g <3mg/mmol	30-300mg/g 3-30mg/mmol	>300mg/g >30mg/mmol				
GFR Kategorien (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) Definition und Wertebereich	G1	normal / hoch	≥ 90	1 falls CKD	1	2
	G2	leicht eingeschränkt	60-89	1 falls CKD	1	2
	G3a	leicht bis mäßig eingeschränkt	45-59	1	2	3
	G3b	mäßig bis stark eingeschränkt	30-44	2	3	3
	G4	stark eingeschränkt	15-29	3	3	4+
	G5	Nierenversagen	<15	4+	4+	4+

Tabelle 7 KIDGO CKD Guidelines 2012

### 3.7 Präoperative Risikostratifizierung anhand anatomischer Tumorkomplexität

#### Nephrometrie beim RCC

Wie in den EAU Guidelines 2019 des RCC beschrieben, dienen die etablierten Nephrometrie-Scores R.E.N.A.L., PADUA, NePhRO, C-Index und ABC zur Objektivierung und Standardisierung von renalen Raumforderungen. Ziel hierbei ist es, Therapieentscheidungen zu erleichtern, perioperatives Outcome und postoperative Prognosen, z.B. der Nierenfunktion n.

Nierenparenchym schonender Chirurgie (nephron sparing surgery / NSS) besser vorhersagen zu können und verschiedene operative sowie ablative Verfahren besser miteinander vergleichen zu können<sup>39</sup>. Die Nephrometrie-Scores in ihrer Entwicklung fanden ursprünglich Anlehnung an die chirurgisch-relevante anatomische Einteilung der Lebersegmente bei Teilresektionen bzw. Transplantationen. Eine Bedingung der Nephrometrie-Scores musste das

## Material und Methoden

Beinhalten von konsistenten und reproduzierbaren Merkmalen sein bei gleichzeitiger geringer Intra- und Inter-Observer-Variabilität, sodass die Verwendung gleichermaßen von Radiologen und Chirurgen einfach durchzuführen ist<sup>154</sup>. Die Reproduzierbarkeit und geringe Inter-Observer Variabilität wurde bereits durch Kutikov et al. Beobachtet<sup>154</sup> und konnte u.a. durch Kriegmair et al. Validiert werden<sup>155</sup>.

### 3.7.1 R.E.N.A.L.

Der R.E.N.A.L. Nephrometrie Score ist auf 5 essenziellen und reproduzierbaren anatomischen Charakteristika aufgebaut. 4 davon werden 1-3 Punkte zugewiesen, während das 5. Merkmal mittels Suffix a (= anterior / zur Vorderseite hin) und p (= posterior zur Rückseite hin) die Lage des Nierentumors in Hinblick auf die koronare Mittellinie der Niere angibt. Die einzelnen Komponenten setzen sich - als Akronym- zusammen aus:

**R**(adius) = max. Durchmesser des Tumors in cm: 1 Punkt = <4cm; 2 Punkte

= 4-7cm; 3 Punkte = >7cm), **E**(xophytisch/endophytic properties of the tumor) = Lage des Tumor in Bezug auf die Nierenoberfläche: 1 Punkt = Tumor  $\geq$  50% exophytisch, 2 Punkte = < 50% exophytisch, 3 Punkte = 100% endophytisch, **N**(earness of tumor deepest portion to the collecting system or sinus) = Nähe des Tumors zum Nierenhohlsystem oder Nierensinus in mm: 1 Punkt =  $\geq$  7mm, 2 Punkte = 4-7mm, 3 Punkte =  $\leq$  4mm, **A**(nteriore) oder **P**(osteriore) Lage, **L**(ocation relative to the polar line) = Lokalisation des Tumors in Bezug auf die Ober-/Unterpollinien (s. Abb. 6): 1 Punkt = Tumor exkl. Im Ober-/ Unterpole, 2 Punkte = Tumor überschreitet eine Pollinie, 3 Punkte = >50% des Tumors überschreitet eine Pollinie / Tumor überschreitet die renale Tumor exkl. zwischen den Pollinien.

Ein Suffix h(ilar) kann dem Score angefügt werden, wenn der Tumor im Kontakt zur Hauptnierenarterie/-vene steht. Die Tumor-Komplexität wird im R.E.N.A.L-Score in niedrig (4-6 Pkt.), mittelgradig (7-9 Pkt.) und hoch (>9 Pkt.) angegeben.

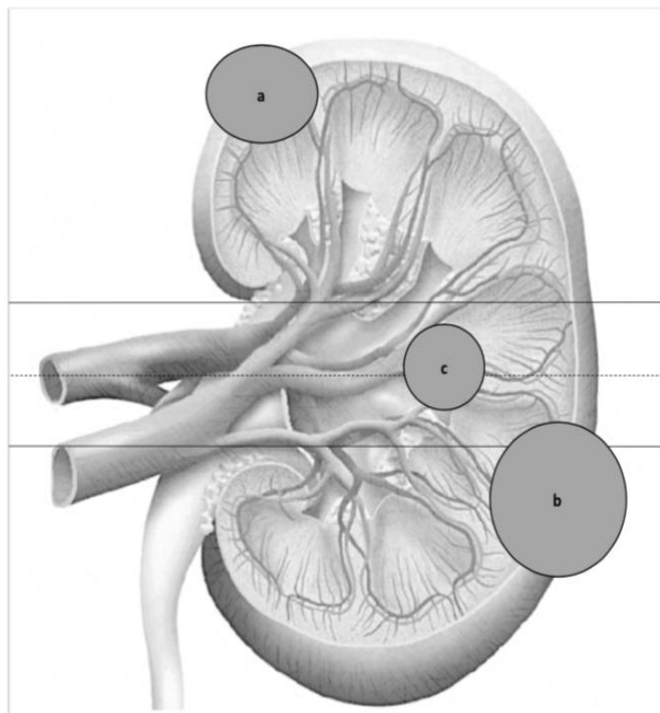


Abbildung 6 Darstellung verschiedener Nierentumore bzgl. der ‚Pollinien‘ (R.E.N.A.L.-Score)

R.E.N.A.L.			
	1 Pkt.	2 Pkt.	3 Pkt.
(R)adius; maximaler Durchmesser in cm	$\leq 4$	$> 4$ aber $< 7$	$\geq 7$
(E)xophytisch/endophytisch	$\geq 50\%$	$< 50\%$	vollständig endophytisch
(N)ähe d. Tumor zum Sinus/Hohlsystem in mm	$\geq 7$	$> 4$ aber $< 7$	$\leq 4$
(A)nterior/posterior	keine Punktevergabe, „a“, „p“ oder „x“ werden vergeben		
(L)okalisation bzgl. Pol-Linien; „h“ = Tumor berührt Hauptarterie/-vene	(a) vollständig über der oberen oder unter der unteren Pol-Linie	(b) Läsion überquert Pol- Linie	(c) $> 50\%$ der Läsion überquert eine Pol- Linie <b>oder</b> Läsion quert die axiale Mittellinie der Niere <b>oder</b> Läsion ist vollständig zwischen den Pol- Linien

Tabelle 8 R.E.N.A.L. Score

### 3.7.2 C-Index

Der C(entrality)-Index beschreibt die anatomische Komplexität einer renalen RF anhand des Quotienten aus c (Abstand zwischen dem Mittelpunkt der Niere und des Tumors) und r (Radius des Tumors). Die Ermittlung hierfür wurde anhand von CT-Bildern (Messung und Multiplikation der benötigten Schichten bei bekannter Schichtdicke) und mathematisch durch den Satz des Pythagoras ermittelt. Ein Kernaspekt hierbei ist die zunehmende Komplexität durch abnehmenden C-Index (Größe des Tumors und Nähe zum Nierenmittelpunkt nehmen zu).<sup>156</sup>

Somit nimmt die anatomische Komplexität – im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Nephrometrie-Scores - bei steigendem C-Index ab.

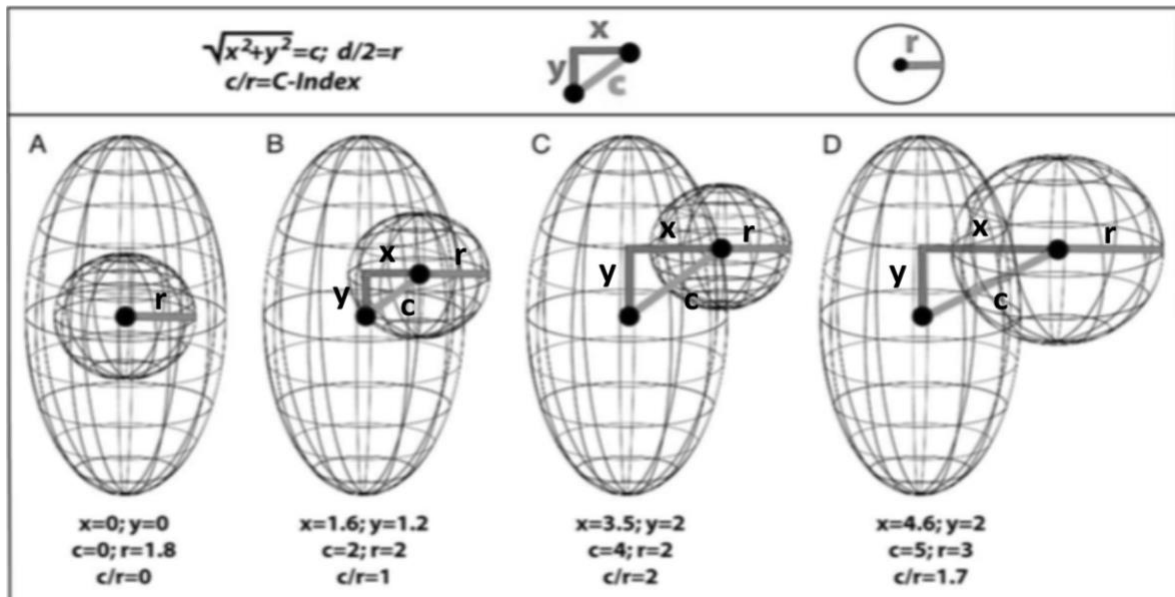


Abbildung 7 Ermittlung des C-Index (© 2010 by American Urological Association Education and Research, Inc.)

$c$  = Hypotenuse des Dreiecks mit den Seiten X, Y. C-Index wird ermittelt aus dem Quotienten aus  $c/r$

### 3.7.3 NePhRO

Der „Zonal NePhRO“ Score basiert auf 4 anatomischen Komponenten – jeweils mit max. 3 Punkten –, deren Summe die Komplexität des Tumors quantifiziert. Auch in diesem Fall beschreibt der Name des Score als Akronym die verschiedenen Parameter:

**Ne**(earness to collecting system) = die anatomische Nähe zum Hohlsystem aufgeteilt in 1 Punkt = Tumor mit Kontakt zum Nierencortex, 2 Punkte= Tumor

im Kontakt zum Nierenmark, 3 Punkte= Tumor im Kontakt zum Nierenhohlsystem bzw. dem Nierensinus, **Ph**(ysical location of the tumor in the kidney) = die Lokalisation des Tumors in der

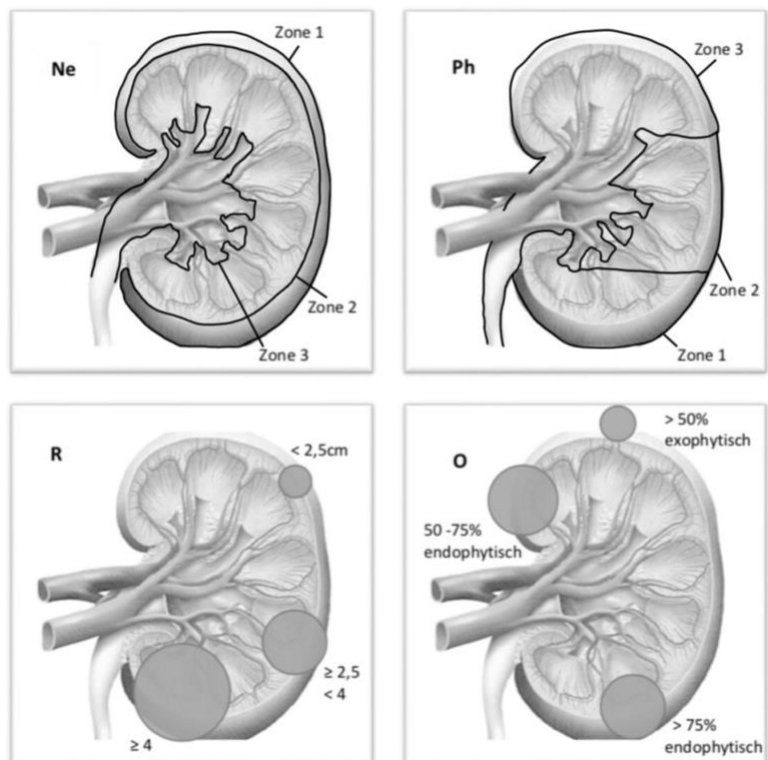


Abbildung 8 NePhRO Score

Niere aufgeteilt: 1 Punkt = Untere Pole, 2 Punkte = mittleres Nierendrittel ohne Kontakt zum Hohlsystem, 3 Punkte = Oberer Pole bzw. Kontakt zum Nierenhohlsystem, **R**(adius) = max. Durchmesser in cm: 1 Punkt = <2,5cm, 2 Punkte = 2,5 – 4cm, 3 Punkte = >4cm; **O**(rganization of the tumor) = Lage des Tumor im Bezug auf die Nierenoberfläche: 1 Punkt = Tumor > 50% exophytisch, 2 Punkte = Tumor 50-75% endophytisch, 3 Punkte = >75% endophytisch. Es erfolgt die Risikostratifizierung in niedrig (4-6 Punkte), mittel (7-9 Punkte) und hoch (10-12 Punkte) <sup>157</sup>.

NePhRO-Score			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3
<b>Ne</b> (arness; Nähe zum Hohlsystem)	Läsion in Kontakt mit Nierenkortex	Läsion in Kontakt mit Medulla	Läsion in Kontakt mit Hohlsystem oder quert den Sinus
<b>Ph</b> (ysical Zones; Lokalisation bzgl. Nierenpole)	Untere Pole, unterhalb des Hohlsystem	Lateral ohne Kontakt zum Hohlsystem	Oberer Pole oder mit Kontakt zum Hohlsystem
<b>R</b> (adius; Durchmesser in cm)	< 2,5cm	≥ 2,5 cm aber < 4cm	≥ 4cm
<b>O</b> (rganization; exo- vs endophytisch)	> 50%	50-75% endophytisch	> 75% endophytisch
<b>Punkte</b>	1	2	3
<b>Risikostratifizierung</b>	niedrig = 4-6 Pkt.	mäßig = 7-9 Pkt.	hoch = 10-12 Pkt.

Tabelle 9 NePhRO-Score

### 3.7.4 Padua

Der Padua Score bedient sich 6 Parametern mit Punkten von 4x Punkten von 1-2 und 2x Punkten von 1-3. In diesem Score steht das Akronym PADUA (*Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) classification of renal tumours*) generell beschreibend für die präoperative Einschätzung und Beurteilung von Nierentumoren. Die Parameter setzen sich wie folgt zusammen aus: Lokalisation (im Bezug auf die Nierenpole): 1 Punkte = Ober-/Untere Pole, 2 Punkte = im mittl. Nierendrittel, Exophytisch/Endophytisch: 1 Punkt = ≥ 50% exophytisch, 2 Punkte = <50% exophytisch, 3 Punkte = 100% endophytisch; Tumorlokalisation zum medialen / lateralen Nierenrand: 1 Punkt = laterale Lage, 2 Punkte = mediale Lage; Nierensinus beteiligt : 1 Punkt =nein, 2 Punkte = ja; Hohlsystembeteiligung: 1 Punkt = nein, 2 Punkte = ja; max. Tumordurchmesser in cm: 1 Punkt = ≤ 4cm, 2 Punkte = 4,1-7cm, 3 Punkte = >7cm; es können zudem die Suffices a(nterior) bzw. p(osterior) für die

entsprechende Lage des Tumors im Bezug auf die koronare Mittellinie der Niere angefügt werden<sup>158</sup>.

Padua-Score	
Anatomische Besonderheiten	Score
<b>Longitudinal (Pol-bezogene) Lokalisation (vgl. R.E.N.A.L.)</b>	
Ober-/Unterpole	1
zwischen den Pol-Linien	2
<b>Exophytisch</b>	
≥ 50%	1
< 50%	2
<b>Endophytisch</b>	
	3
<b>Sinusbeteiligung</b>	
nein	1
ja	2
<b>Hohlsystembeteiligung</b>	
nein	1
ja	2
<b>Tumorgröße (cm)</b>	
≤ 4	1
> 4 und < 7	2
≥ 7	3
„a“ oder „p“ kann zur anterioren bzw. posterioren Spezifizierung angefügt werden.	

*Tabelle 10 Padua Score*

### 3.7.5 ABC

Der ABC-Score wählt einen gefäß-bezogenen Ansatz: A(rterial) B(ased) C(omplexity) Score. Basierend auf der Hypothese, dass die NF nach PN abhängig von der Anzahl der zu verödenden Gefäße ist, werden renale Raumforderungen (RF) nach dem ABC Score in 3 Kategorien (- je nach vermuteter art. Kalibergröße in Tumornähe) eingeteilt: 1 Punkt = Tumor im Nierencortex / Interlobulär und Arcuatae-Arterien, 2 Punkte = Tumor ausgehend oder im Kontakt stehend mit Nierenmark (renal medulla) bzw. die Mark-Papillen-Grenze überschreitend / Interlobär-Arterien betroffen, 3 Punkte = Tumor in Richtung Hohlsystem bzw. in den Sinus (Suffix: S) bzw. Nierenhilus (Suffix: h) reichend / Segmentarterien betroffen (s. Abb. 9)<sup>159</sup>.



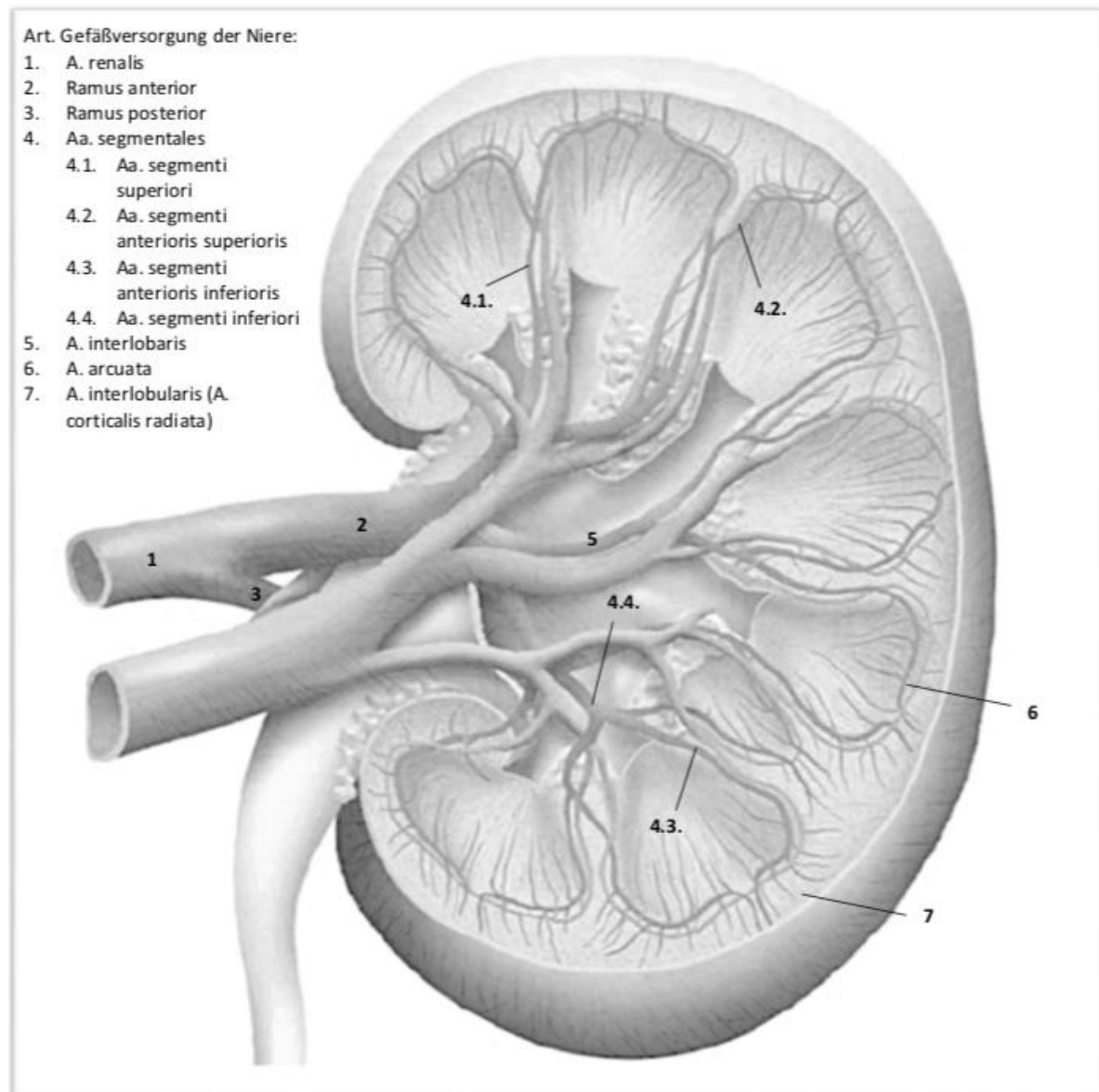
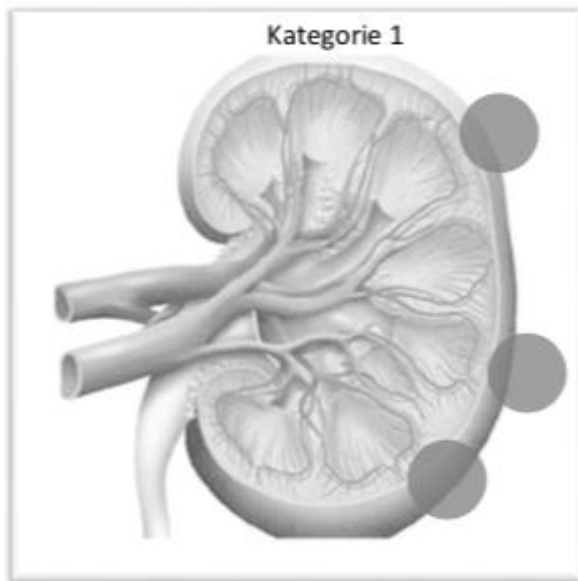
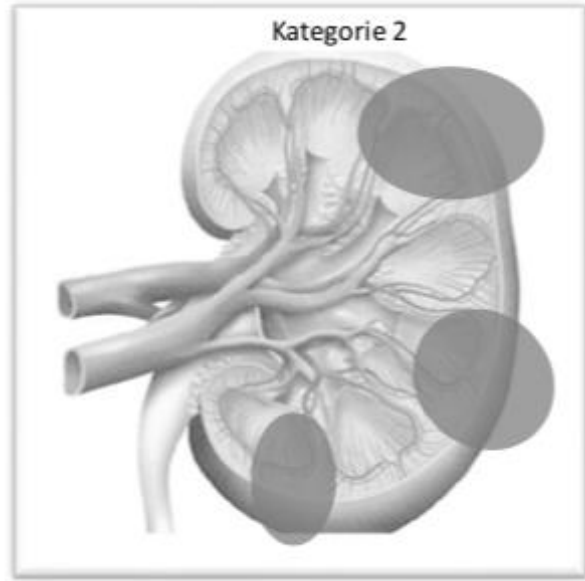


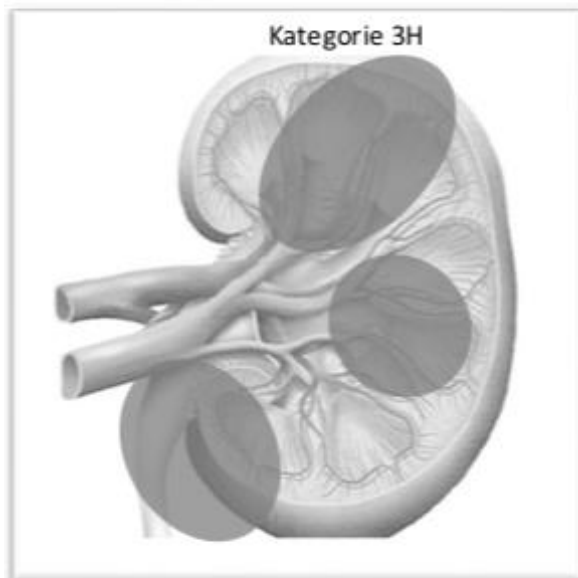
Abbildung 9 arterielle Gefäßversorgung der Niere



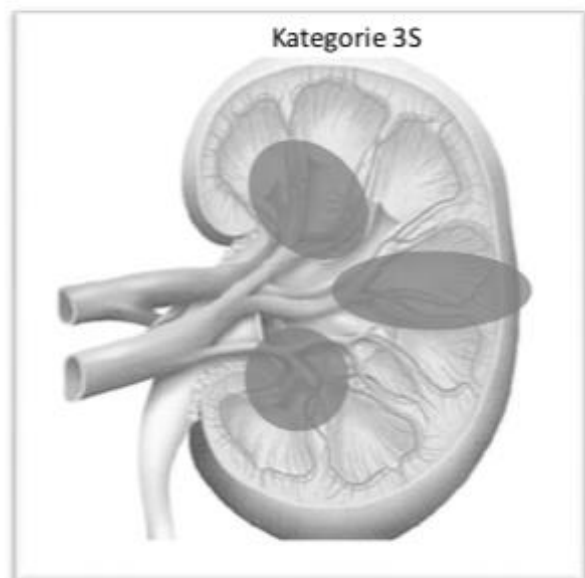
*Tumor involviert nur den Nierenkortex bzw. die Interlobular- und Arcuata-Arterien*



*Tumor ausgehend oder übergreifend auf die Medulla, somit Erreichen der Papillen-Mark Grenze und Kontakt zu den Interlobär-Arterien*



*Tumor in der Nähe oder mit Kontakt zum Nierenhilus*



*Tumor mit Kontakt zum Hohlraum und den Segmentarterien*

*Abbildung 10 ABC Score*

### 3.8 Literaturrecherche

Um die im Anschluss präsentierten Ergebnisse mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft vergleichen zu können, wurde eine Literaturrecherche mit <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> durchgeführt. Des Weiteren wurden aktuelle Leitlinien u.a. zur Beschreibung des

Nierenzellkarzinoms (Epidemiologie, Histologie, Klinik, Diagnostik, Therapie) und der Klassifikation der primären und sekundären Endpunkte herangezogen (ANV, CKD).

### 3.9 Statistische Analyse

Die Studie umfasst 238 Patienten. Für die deskriptive Statistik erfolgte die Berechnung der absoluten und relativen Häufigkeiten, von Median, Mittelwert, Minima und Maxima unter der Zuhilfenahme von Kreuztabellen. Fehlende Parameter werden im Ergebnisteil mit MD (engl. missing data: n=x bzw. in % zur Relativierung) angegeben. Vor der uni- bzw. multivariaten Analyse wurde der Datensatz auf Patienten mit fehlenden relevanten Parametern und weitere Patienten mit fehlender Kausalität bezüglich der Fragestellung (z.B. intraoperative Eskalation von PN zu RN) gesondert bereinigt. Unterschiede in der Patientencharakteristik wurden für kategoriale Variable mit dem exakten Fisher-Test (für binomiale Variable) sowie dem Chi<sup>2</sup>-Test getestet und für kontinuierliche Variable mit dem T-Test (bei Normalverteilung) bzw. dem Wilcoxon Rangsummentest analysiert. P-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant interpretiert. Für univariate Odds Ratios wurde der Wald-Test angewandt. Für den Aufbau des multivariaten logistischen Modells wurde ein Backward-Verfahren angewandt mit einem kritischen Alpha-Wert von 0,05. Dabei wurde bei Variablen mit zwei Ausprägungen (binomiale Variable) der Wald-Test und bei mehr als zwei Ausprägungen der Likelihood-Ratio Test angewandt. Alle Berechnungen wurden mit Stata Version 17 (StataCorp, 4905 Lakeway Dr., College Station, TX 77845, USA) durchgeführt. Als primären Endpunkte der univariaten Regressionsanalyse wurde das Auftreten eines akuten Nierenversagens (mind. Grad I nach AXKIN /KDIGO) postoperativ während des stationären Aufenthalts gewählt. Als sekundäre Endpunkte wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion postoperativ von min. 25% der GFR (vgl. zu präoperativ) in einem Follow-Up nach 6 Monaten sowie zum aktuell verfügbarsten Zeitpunkt während der Datenerhebung (max. 5 Jahre postoperativ) herangezogen.

#### 3.9.1 Subgruppenanalyse

Männliche Patienten haben bekanntermaßen ein erhöhtes Risiko für ANV nach Nephrektomie und Nierenteilresektion<sup>148, 160</sup>. Um das Geschlecht als unabhängigen Einflussfaktor gesondert zu analysieren, wurde eine Subgruppenanalyse der männlichen Patienten mit und ohne ANV

## Material und Methoden

nach PN durchgeführt. Des Weiteren ist bekannt, dass eine reduzierte GFR präoperativ einen Einfluss auf die Entstehung eines ANV haben kann und ein ANV mit einer statistisch signifikanten Verschlechterung der NF nach PN einhergeht<sup>110, 161, 162</sup>. Entsprechend wurde die Subgruppe der Patienten mit präexistenter CKD  $\geq$ III und mit/ohne ANV nach PN gesondert ausgewertet, um potenzielle Risikofaktoren in dieser besonders exponierten Subgruppe zu identifizieren. Im Anschluss wurden die jeweiligen Ergebnisse der Subgruppenanalyse denen der Gesamtkohorte gegenübergestellt.

Die Ergebnisse der logistischen Regression der gesamten Kohorte sowie der Subgruppen sind unter Angabe von Odds Ratio, Konfidenz Intervall und p-Wert tabellarisch in den Tabellen 11-18 aufgeführt. Weiter gilt es zu beachten, dass die Patienten mit Einzelnieren zwar mit in die Analyse aufgenommen, jedoch aufgrund der geringen Fallzahl gesondert markiert wurden.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Klinische Charakteristika der Studienkohorte

#### 4.1.1 Patientencharakteristika

Eingeschlossen in die Studien waren zunächst 238 Patienten. 161 Männer (67,6 %) und 77 Frauen (32,4%). Das mittlere Alter betrug 64 Jahre [19-87]. Der BMI lag im Durchschnitt bei 27,8 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm$  4,94 SD, n=237; [17,3-57,3]). 14,9% der Patienten waren laut WHO Klassifikation für Adipositas normalgewichtig (BMI 18,5-24,9), 14,3% mit einer Prä-Adipositas (BMI 25-30), 46% mit Adipositas Grad I (BMI 30-34,9), 23% mit einer Adipositas Grad II (BMI >35); s. Abb. 11.

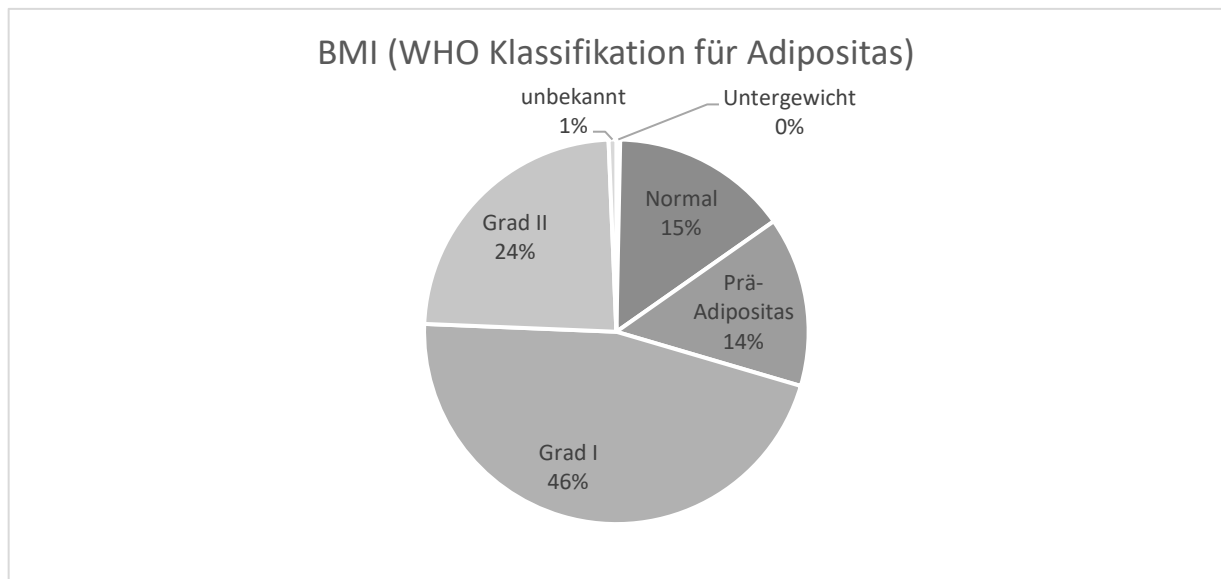


Abbildung 11 Verteilung der Kohorte nach BMI

23 Patienten (9,7%) waren zum Zeitpunkt der Operation bereits mit Diabetes mellitus erkrankt. Bei 128 (53,8%) war ein arterieller Hypertonus bekannt. Bezüglich der Verteilung der präoperativen Nierenfunktion, klassifiziert anhand der CKD-Stadien, darf auf die Abb. 12 verwiesen werden. Hinsichtlich des präoperativen anästhesiologischen Risikos wurden 18 Patienten (7,6%) mit ASA I, der Großteil mit ASA II (n=151; 63,4%) und ca. ein Viertel mit ASA III (n=66; 27,7%) klassifiziert (s. Abb. 13).

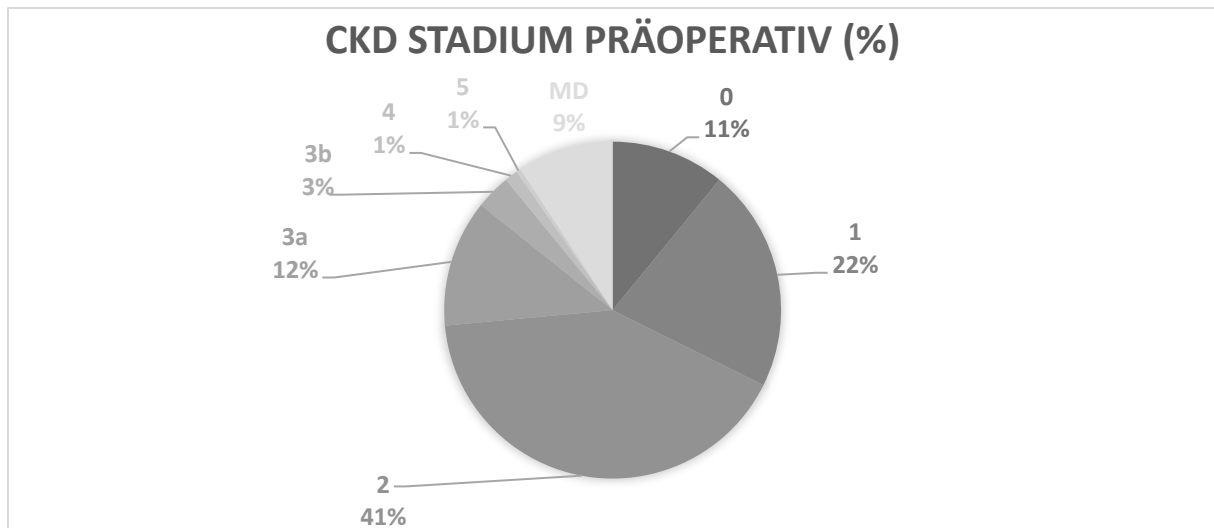


Abbildung 12 CKD Stadien präoperativ

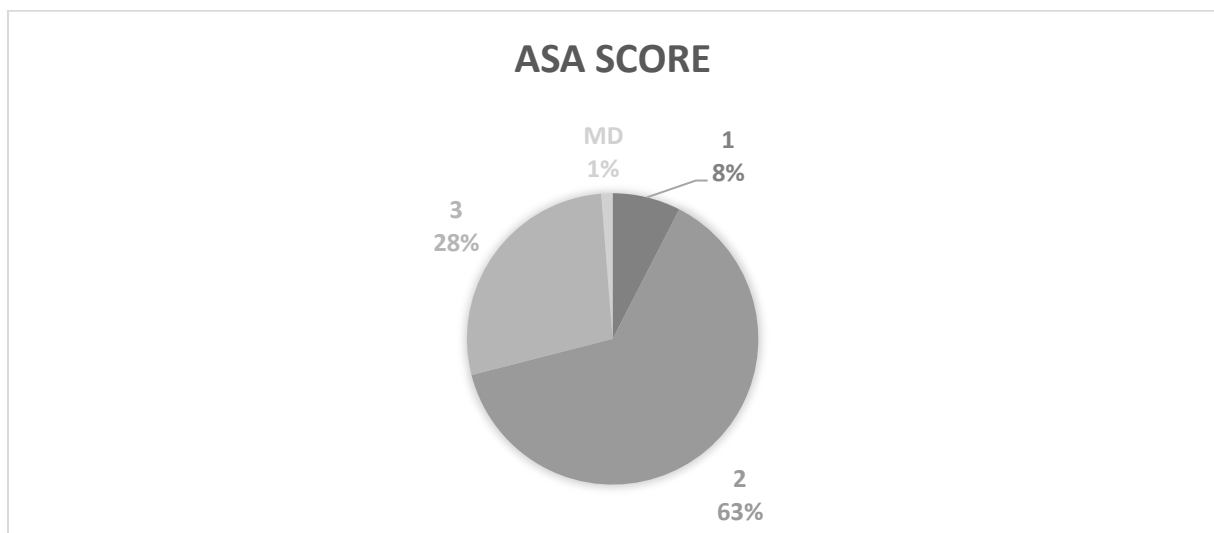


Abbildung 13 ASA Score -Einteilung präoperativ

#### 4.1.2 Perioperativ

Es wurden insgesamt 219 (92%) OPN und 16 (6,7%) RAPN durchgeführt. 3 Patienten (1,3%) wurden nephrektomiert (MD 0,32%). 17-mal (7,1%) hatte der Operateur die jeweilige OP zuvor weniger als 50, 73-mal (30,7%) bereits 50-150 und der Großteil (62,2%) über 150-mal die OP dieser Art durchgeführt. Die Operationsdauer der OPN betrug durchschnittlich 145,6min ( $\pm 53,36$ ), die der RAPN 173,9min ( $\pm 32,7$ ) und die RN 111,2min ( $\pm 28,7$ ). Der Blutverlust der OPN betrug im Median 281ml und bei der RN 216ml. Insgesamt wurde 77,3% (n=184) der Patienten unter Ischämie operiert (73,8% OPN vs. 93,75% RAPN). Die Ischämiezeit lag bei 19,6 min ( $\pm 9,4$ ) bei der OPN und 14,9min ( $\pm 5,9$ ) bei der RAPN. Das resezierte Gesamtvolumen betrug durchschnittlich 101,48ccm (102,1cmm OPN vs. 30,1 RAPN vs. 295,40 RN). Das Tumolvolumen

kam im Mittel auf 55,25ccm (56,77ccm OPN vs. 19,09 ccm vs. 83,71ccm RN). Somit wurde durchschnittlich 46ccm ‚gesundes‘ Nierenparenchym entfernt, wobei deutliche Schwankungen je nach durchgeführter OP zu verzeichnen waren (45,3ccm OPN vs. 11ccm RAPN vs. 211,7ccm RN). Postoperativ wurde bei 12% der Patienten (12,6% OPN vs. 20% RAPN vs. RN 37%) eine Bluttransfusion durchgeführt. Die Komplikationen (n. Clavien und Dindo) betragen: 0 = 47,5% (n=113), I = 22,7% (n=54), III = 11,3% (n=27), 4= 2,5% (n=6), und MD = 1,3% (n=3). Bei 63 Patienten (26,5%) war unmittelbar ein ANV, bei 6 Patienten (2,5%) im Follow-Up nach 6 Monaten ein CKD Upstaging auf  $\geq$  II postoperativ zu verzeichnen, wohingegen eine generelle Verschlechterung des CKD Stadium bei 29 Patienten (12,2%) postoperativ auftrat. Im Median waren die Patienten für 7,5 Tage hospitalisiert (OPN 7,5 vs. RAPN 6,1 vs. RN 7,4).

#### 4.1.3 Tumorcharakteristika

Die Auswertung der tumorspezifischen Charakteristika ergab Folgendes: Im Bezug auf das histologische Ergebnis ergaben sich 184 (77,3%) maligne und 54(22,7%) benigne Läsionen. Maligne Histologien: 68% eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms, 21,3% papilläre und 6,3% chromophobe Nierenzellkarzinome. Die restlichen 4,2% verteilten sich auf weitere maligne Pathologien. Mehr als die Hälfte der Pathologien ergaben ein G2 Befund (56%, vs. G1=42% und G3=2%). 131 Tumore (55%) befanden sich zum Zeitpunkt der OP noch in einem pT1-Stadium (TNM). Ca. 15% waren bereits bei pT2 (n=35). Die restlichen wiesen ein höhergradiges pT-Stadium auf. 97,5% der malignen Tumore konnten R0 reseziert werden (R1 = 2,5%). In *Tabelle 11* zeigen sich die erhobenen Nephrometrie-Scores - sofern sinnvoll - unterteilt nach einer Risikostratifizierung in niedrig / *low*, mittel / *intermediate* und hoch/ *high* sowie die Mediane [MIN-MAX] bzw. Durchschnittswerte ( $\pm$  SD). Beim R.E.N.A.L. zeigte sich ein Median von 7 Pkt. (4-11). Mit einem Punktwert von 4-6 Punkten wurden 84 Tumore (35,3%) als low risk eingeschätzt. Zwischen 7-9 Punkten erhielten 119 Tumore und wurden somit als intermediate risk eingestuft.  $\geq$  10 Punkte bekamen 17 Tumore zugewiesen und galten somit als high risk. Der NePhRO Score ergab im Median 8 Pkt. [4-12] und ergab somit Großteils für die untersuchten Tumore ein intermediäres Risiko. Gemessen an der anatomischen Tumorkomplexität waren laut dem NePhRO ca. 1/5 mit einem niedrigen Risiko (n=48; 20,2%), fast die Hälfte (47%; n=111) mit einem mittleren Risiko und 28% (n=68) mit einem hohen Risiko verbunden. Laut dem PADUA Score bekamen die Tumore im Median 8 Pkt. [6-14] und ein gutes Drittel lag somit auch hier im mittleren Risikobereich (36%; n=86). 31,1% (n=74) befanden sich im niedrigen

## Ergebnisse

Risikosektor und 28,6% (n=68) im Hochrisikobereich. Für die anderen beiden Scores (C-Index, ABC) sind bis dato keine Subgruppeneinteilung hinsichtlich einer Risikostratifizierung bekannt. Der C-Index lag im Mittel bei 2,88 ( $\pm 2,01$ ) und der ABC-Score im Median bei 2 [1-4]

	R.E.N.A.L.	NePhro	PADUA	C-Index	ABC
Low risk 4-6 Pkt	35,3% (n=84)	20,2% (n=48)	31,1% (n=74)	-	-
Intermed. risk 7-9 Pkt.	50% (n=119)	47% (n=111)	36,1% (n=86)	-	-
High risk $\geq 10$ Pkt	7,1% (n=17)	28,2% (n=67)	28,6% (n=68)	-	-
MD	7,6% (n=18)	5% (n=12)	4,2% (n=10)	-	-
<b>Total</b> Median[MIN-MAX] Durchschnitt( $\pm$ SD)	<b>7 [4-11]</b>	<b>8 [4-12]</b>	<b>8 [6-14]</b>	<b>2,88 (<math>\pm 2,01</math>)</b>	<b>2 [1-4]</b>

Tabelle 11 Übersicht der verschiedenen Nephrometrie-Scores

Aufgrund der geringen Fallzahl und Nicht-Erfüllen des Studien-Kriteriums einer PN wurden die Patienten mit RAPN (n=16) sowie Konversion zu Nephrektomie (n=3) und weitere 59 Patienten mit inkomplettem klinischen Follow-Up von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Somit bezieht sich die uni- und multivariate Regression (n=160) ausschließlich auf Patienten mit OPN, was zu einer besseren Interpretierbarkeit der Ergebnisse führt.

### *Nephrometrische Risikostratifizierung*

Mit dem Ziel, den oder die unter den erhobenen Nephrometrie-Score(s) zu identifizieren, der/die als Surrogatparameter für den Einfluss der anatomischen Tumorkomplexität in Bezug auf die postoperative NF dienen können, wurden zunächst alle 5 Scores (R.E.N.A.L.; NePhRO, PADUA, C-Index, ABC) einer univariaten Analyse bezüglich des primären und der sekundären Endpunkte unterzogen. Das Ergebnis ist in der Tabelle 12 dargestellt. In der Auswertung dieser Kohorte konnte lediglich der R.E.N.A.L. im high risk Bereich ( $\geq 10$  Pkt.) mit einem signifikant höheren Risiko für ein ANV in Verbindung gebracht werden (OR 9,3;  $p=0,04$ ). Die statistische Korrelation des C-Index mit dem Auftreten des ANV lässt sich klinisch nicht erklären, es muss hierbei vermutlich von einem zufälligen Zusammenhang ausgegangen werden. Der Padua Score, ABC Score und der NePhRO Score konnten nicht mit dem ANV in Verbindung gebracht werden, ebenso wie alle verwendeten Scoring Systeme in Bezug auf die langfristige Entwicklung



der Nierenfunktion nach PN. Dies galt sowohl für die Gesamtkohorte als auch die sich anschließenden Subgruppenanalysen.

	UNIVARIATE ANALYSE								
	ODDS RATIO	95% CI	P-value	ODDS RATIO	95% CI	P-value	ODDS RATIO	95% CI	P-value
<b>Gesamte Kohorte (n=160)</b>	<b>Risiko für ANV postoperativ nach PN</b>			<b>Risiko für 25% - GFR Drop postoperativ nach PN im Follow Up v. 6 Monaten</b>			<b>Risiko für 25% - GFR Drop postoperativ nach PN max. Follow Up (bis 5 Jahre)</b>		
Renal (vs. ≤ 6 Pkt) intermed risk(7-9 Pkt) <b>high risk (≥ 10 Pkt)</b>	1,32 9,3	0,56-3,1 1,11-78,2	0,523 <b>0,04</b>	1,32 1	0,56-3,1 -	0,523 -	1,32 1	0,56-3,1 -	0,523 -
Nephro (vs. ≤ 6 Pkt) Intermed. risk (7-9 Pkt) high risk (≥10 Pkt)	1,17 1,36	0,41-3,31 0,43-4,32	0,77 0,6	1,17 1,36	0,41-3,31 0,43-4,32	0,77 0,6	1,17 1,36	0,41-3,31 0,43-4,32	0,77 0,6
Padua (vs. ≤6) high risk ≥ 10 Pkt	2,29	0,99-5,3	0,051	1,91	0,64-5,7	0,246	1,91	0,64-5,7	0,246
C-Index (vs. ≤1,7) 1,7-2,3 <b>2,3-3,3</b> ≥3,3	0,5 0,39 0,41	0,2-1,25 0,15-1 0,17-1,1	0,139 <b>0,048</b> 0,066	1,35 1,2 1,32	0,4-4,54 0,33-4,32 0,36-4,77	0,624 0,780 0,672	0,45 0,75 1,06	0,1-2,0 0,18-3,1 0,28-4,04	0,297 0,693 0,927
ABC (vs. 1) 2 3 4	0,46 0,87 0,91	0,15-1,41 0,27-2,73 0,267-3,1	0,174 0,815 0,879	0,73 1,11 0,67	0,17-3,13 0,27-4,62 0,13-3,4	0,674 0,885 0,626	1,16 2,49 2,96	0,12-11,2 0,28-21,8 0,32-27,7	0,895 0,411 0,341

Tabelle 12 Nephrometrie Score – Risikostratifizierung

## 4.2 Prädiktoren für ANV

### 4.2.1 Gesamtkohorte

Zunächst wurde die gesamte Kohorte auf das postoperative Auftreten eines akuten Nierenversagen (ANV) hin untersucht (s. Tab. 13). Anschließend wurde eine Subgruppenanalyse für männliche Patienten bzgl. ihres Geschlechts als Risikofaktor sowie für Patienten mit einem CKD Stadien > II präoperativ durchgeführt. In der univariaten Analyse für die gesamte Kohorte zeigten sich das männliche Geschlecht (OR 4,8; p<0,001), ein EVL > 11,425 ccm (OR 2,76; p= 0,034) bzw. >26,53 (OR 3,17; p= 0,017), ein Blutverlust > 500ml (OR 4,01; p= 0,008) sowie ein Hochrisikotumor n. R.E.N.A.L. (OR 9,3; p= 0,04) als Variablen mit einem

## Ergebnisse

signifikanten erhöhten Risiko für das Auftreten eines ANV postoperativ, wohingegen sich eine benigne Histologie (OR 0,284; p=0,002) als protektiv zeigte.

	UNIVARIANTE ANALYSE			MULTIVARIANTE ANALYSE		
	ODDS RATIO	95% CI	P-value	ODDS RATIO	95% CI	P-value
<b>Gesamte Kohorte (n=160)</b>	<b>Risiko für ANV postoperativ nach PN</b>					
Alter > 65 Jahre	1,5	0,84-2,95	0,158			
Geschlecht: männlich	4,8	2,38-9,76	<b>&lt;0,001</b>	5,17	2,25-11,92	<b>&lt;0,001</b>
Adipositas	1,49	0,72-3,09	0,285			
Einzelniere*	5,8	0,7-48,46	0,103	8,16	0,5-132,78	0,141
Benigne Histologie	0,284	0,13-0,64	<b>0,002</b>	0,42	0,16-1,09	0,074
pT Stadium (vs. pT1)						
2	2,16	0,82-5,66	0,117			
≥ 3*	3,98	0,47-35,48	0,216			
GFR >60ml/min präoperativ	0,48	0,22-1,07	0,073			
EVL** (vs. < 4,975ccm)						
> 11,425 (50% Q)	2,76	1,08-7,1	<b>0,034</b>			
> 26,53	3,17	1,24-8,63	<b>0,017</b>			
OP-Skills >3 (>150 OPs)	1,34	0,67-2,67	0,41	1,94	0,83-4,53	0,126
Blutverlust > 500ml	4,01	1,43-11,28	<b>0,008</b>	4,85	1,19-19,7	<b>0,027</b>
Clavien Dindo						
II (vs. 0)	1,18	0,47-3,0	0,72			
> II (vgl. 0)	1,23	0,47-3,2	0,68			
Renal high risk (≥10 Pkt)	9,3	1,11-78,2	<b>0,04</b>	13,9	1,38-140,5	<b>0,025</b>
Nephro high risk (10 Pkt)	1,83	0,74-4,58	0,192			
Padua high risk (≥10 Pkt)	2,29	0,99-5,3	0,051			
Ischämiezeit > 30min	2,48	0,92-6,68	0,071			
ASA Score ≤ 2	0,53	0,26-1,06	0,071			
* geringe Fallzahl (n<10)						
** Excisional Volume Loss						

Tabelle 13 Uni- und multivariate Regression: ANV - Gesamte Kohorte

In der multivariaten Analyse zeigten sich weiterhin das männliche Geschlecht (OR 5,17; p< 0,001), der perioperative Blutverlust > 500ml (OR 4,85; p= 0,027) und die anatomische ‚high risk‘ Tumorkomplexität n. R.E.N.A.L (OR 13,9; p= 0,025) als Risikofaktor.

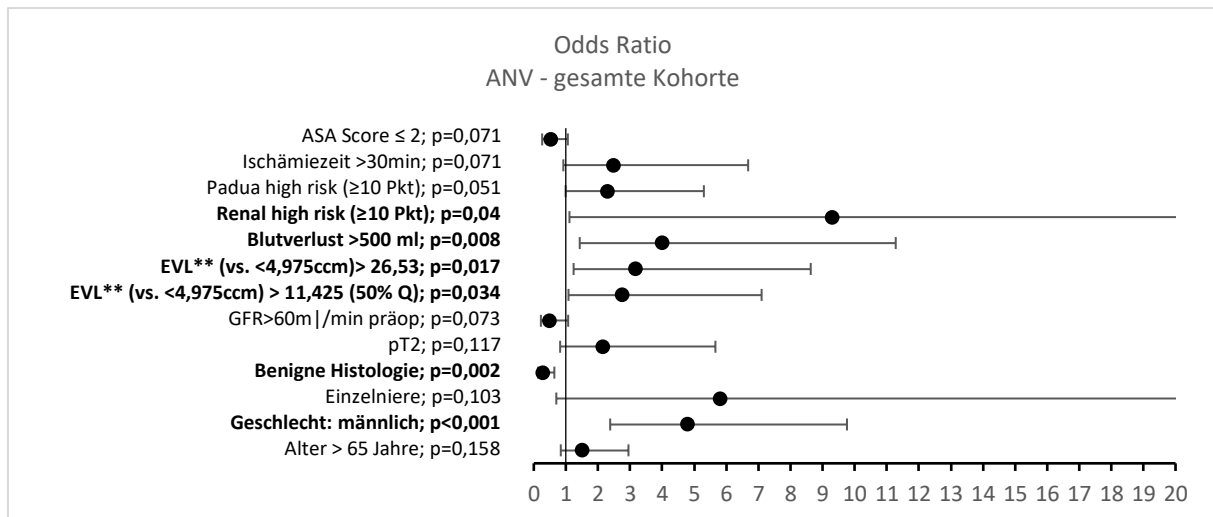


Abbildung 14 Forest Plot: Odds Ratio – ANV – gesamte Kohorte

In der Abb. 14 sind die Odds Ratio für das ANV der gesamten Kohorte angezeigt. Zur übersichtlicheren Darstellung wurde die X-Achse limitiert (bzgl. des CI v. R.E.N.A.L. high risk und Einzelniere s. Tabelle 13).

#### 4.2.2 Subgruppenanalyse

##### *Risikofaktor ‚Mann‘*

In der Subgruppenanalyse bzgl. des Risikofaktors ‚Mann‘ im Zusammenhang mit einem postoperativen ANV n. OPN zeigten sich sowohl in der uni- als auch multivariaten Analyse bei männlichen Patienten ein erhöhter perioperativer Blutverlust (>500ml; UV: 4,71; p=0,047; MV: OR 9,92; p=0,02) mit einem deutlich signifikant erhöhten Risiko für ein ANV.

##### *Präexistente CKD (≥ III)*

In der Subgruppe der Patienten mit einer präoperativen GFR < 60ml/min konnte erneut das männliche Geschlecht (OR 6,11; p= 0,036) als Risikofaktor identifiziert werden. Protektiv zeigten sich die benigne Histologie (OR 0,07; p=0,006).

Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich als Risikofaktor das männliche Geschlecht (OR 22,1; p=0,023).

## 4.3 Prädiktoren für eine mittelfristige Verschlechterung der Nierenfunktion

Als sekundären Endpunkt wurde zunächst erneut die gesamte Kohorte auf eine Verschlechterung der postoperativen Nierenfunktion von min. 25% bzgl. der präoperativen GFR hin einer Regressionsanalyse unterzogen, jeweils zum Zeitpunkt 6 Monate nach Operation und anschließend zum spätesten Zeitpunkt des Follow-Up (max. 5 Jahre). Auch hier erfolgte eine Subgruppenanalyse der Patienten mit min. CKD Stadium  $\geq$  III präoperativ. Die Ergebnisse sind für das mittel- und langfristiges Follow-Up in den *Tabellen 14-17* dargestellt.

	UNIVARIATE ANALYSE			MULTIVARIATE ANALYSE		
	ODDS RATIO	95% CI	P-value	ODDS RATIO	95% CI	P-value
<b>Gesamte Kohorte (n=160)</b>	<b>Risiko für 25% - GFR Drop postoperativ nach PN im Follow-Up v. 6 Monaten</b>					
Alter > 65 Jahre (vs. < 65 J.)	1,9	0,79-4,63	0,15			
Geschlecht: männlich	1,1	0,44-2,74	0,84			
Adipositas Grad I (vs. 0)	0,69	0,24-1,97	0,485			
Einzelniere*	3,5	0,79-15,91	0,15			
benigne Histologie (vs. maligne)	0,67	0,21-2,1	0,49			
pT Stadium (vs. pT1)						
2	1,15	0,33-3,93	0,82			
$\geq$ 3*	6,33	1,14-35,1	<b>0,035</b>	10,47	1,56-70,29	<b>0,016</b>
CKD $\leq$ II präoperativ	0,44	0,18-1,11	0,084	0,51	0,2-1,29	0,155
EVL** (vs. < 4,975ccm)						
> 11,425 (50% Q)	1	0,32-3,11	1			
> 26,53	0,61	0,17-2,12	0,43			
OP Skills (vs. $\leq$ 50)						
(> 150 OPs)	1,68	0,59-4,8	0,329			
Blutverlust > 500ml (vs. 0)	1,43	0,10-0,27	0,521			
Clavien Dindo						
II (vs. 0)	1,29	0,4-4,19	0,67			
> II (vgl. 0)	1,44	0,44-4,7	0,55			
Renal (vs. $\leq$ 6 Pkt)						
- intermediate risk (7-9 Pkt)	1,58	0,61-4,12	0,35			
high risk ( $\geq$ 10 Pkt)	1,86	0,33-10,57	0,49			
Nephro (vs. $\leq$ 6 Pkt)						
- intermediate risk (7-9 Pkt)	1,3	0,39-4,44	0,65			
high risk ( $\geq$ 10 Pkt)	1,8	0,51-6,51	0,35			

	UNIVARIATE ANALYSE			MULTIVARIATE ANALYSE		
	ODDS RATIO	95% CI	P-value	ODDS RATIO	95% CI	P-value
Padua high risk $\geq 10$ Pkt (vs. $\leq 6$ )	1,45	0,52-4,00	0,47			
Ischämiezeit > 30min (vs. <30min)	2,2	0,77-6,26	0,143			
ASA Score $\leq 2$ (vs. > 2)	0,65	0,27-1,58	0,345			
ANV	2,85	1,07-7,6	<b>0,036</b>	2,24	0,77-6,6	0,147

\* geringe Fallzahl (n<10)  
\*\* Excisional Volume Loss

Tabelle 14 Uni- und multivariate Regression: GFR Drop 25% - Follow-Up 6 Monate - gesamte Kohorte

#### 4.3.1 Gesamtkohorte

Für eine Verschlechterung der Nierenfunktion postoperativ von min. 25% der GFR unter dem präoperativen Ausgangsniveau zeigten sich in der univariaten Analyse für die gesamten Kohorte ein pT Stadium  $\geq$  III (OR 6,33; p=0. Für die multivariate Regression zeigte sich ebenfalls ein pT Stadium  $\geq$  III (OR 10,47; p=0,016) als Risikofaktor. Der Forest Plot in Abb. 15 zeigt die Odds Ratio für die gesamte Kohorte bzgl. eines GFR Drop von min. 25% im Beobachtungszeitraum 6 Monate postoperativ. (Bzgl. des CI v. pT  $\geq$  III s. Tabelle 14.)

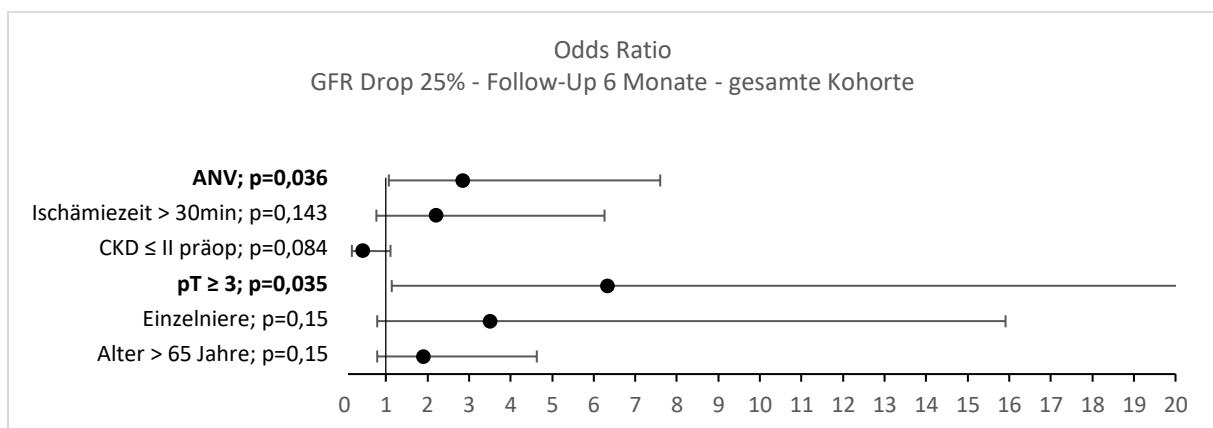


Abbildung 15 Forest Plot: Odds Ratio – GFR Drop 25% - mittelfristiges FU – gesamte Kohorte

#### 4.3.2 Subgruppenanalyse

##### Präexistente CKD ( $\geq$ III)

Anschließend wurde die Subgruppe derjenigen Patienten mit einer relevanten präexistenten CKD ( $\geq$  III) genauer untersucht.. Als eindeutiger Risikofaktor in dieser Subgruppe zeigt sich

## Ergebnisse

sowohl in der uni- als auch der multivariaten Analyse eine Ischämiezeit > 30min (UV: OR 10; p=0,021; MV: OR 8,7; p= 0,048). Das Auftreten eines ANV spielte in dieser Subgruppe keine signifikante Rolle.

### 4.4 Prädiktoren für eine langfristige Verschlechterung der Nierenfunktion

#### 4.4.1 Gesamtkohorte

Als zweiten sekundären Endpunkt der Studie wurde ein Langzeitvergleich der Patienten hinsichtlich einer Verschlechterung der Nierenfunktion (GFR Drop 25%) im Beobachtungszeitraum von maximal 5 Jahren durchgeführt. In der univariaten wie auch multivariaten Analyse präsentierte sich für die gesamte Kohorte das Auftreten eines ANV (UV: OR 4,11; p= 0,032; MV: OR 3,71; p=0,048) als signifikante Risikofaktor für eine langfristig eingeschränkte Nierenfunktion (vgl. vor OP).

#### *Gemeinsame Risikofaktoren für ANV und CKD*

Die Tabelle 17 Vergleich ANV vs. mittel-/langfristiges - gesamte Kohorte stellt die als signifikant ermittelten Risiko – bzw. protektiven Faktoren in Bezug auf ANV, GFR Drop von 25% nach 6 Monaten bzw. im maximalen Follow-Up gegenüber. Für alle primären Endpunkte zeigen sich das Alter > 65 Jahre und ein pT Status  $\geq$  II als signifikante Risikofaktoren, während eine GFR > 60ml/min präoperativ sich durchgehend als protektiv manifestiert.

#### 4.4.2 Subgruppenanalyse

##### *Präexistente CKD ( $\geq$ III)*

In der uni- und multivariaten Analyse für die Patienten mit bereits signifikantem CKD Stadium präoperativ ( $\geq$  III) setzt sich der Trend bezüglich einer Ischämiezeit > 30min als Risikofaktor für eine langfristige eingeschränkte Nierenfunktion fort. Ein signifikanter Einfluss konnte im Vergleich zum mittelfristigen Follow Up nicht gezeigt werden (UV: OR 6,5; p=0,055; MV: OR 7,38; p= 0,063). Im Subgruppenvergleich der Patienten mit präexistenter CKD  $\geq$  III präoperativ (n=36) sind in der Tabelle 15 Subgruppenvergleich (CKD  $\geq$ III) v. ANV vs. NF im mittel-/langfristigen FU die Ergebnisse der univariaten Analyse bzgl. der des primären bzw. der zwei sekundären Endpunkte (ANV; GFR Drop 25% n. 6 Monaten + max. FU) aufgeführt.

CKD $\geq$ III präoperativ (n=36)	ANV OR; CI; p-Wert	GFR Drop 25% - FU 6m OR; CI; p-Wert	GFR Drop 25% max. FU OR; CI; p-Wert
Geschlecht: männlich	6,11; 1,13-33,2; <b>0,036</b>	1; - ; -	1; - ; -
benigne Histologie	0,07; 0,01-0,47; <b>0,006</b>	0,36; 0,038-3,4; 0,370	0,52; 0,05-5,13; 0,579
EVL (vs. < 4,975ccm) > 11,425 (50% Q) > 26,53	3,5; 0,43-28,4; 0,241 5; 0,64-39,06; 0,125	0,125; 0,01-1,52; 0,103 0,33; 0,05-2,24; 0,258	0,375; 0,027-5,17; 0,464 1; 0,13-7,89; 1
OP-Skills (vs. < 50) $\geq$ 150	0,213; 0,02-1,95; 0,172	1; - ; -	2,3; 0,24-9,95; 0,475
Clavien Dindo (vs. <0) II > II (vs. 0)	0,66; 0,11-4; 0,648 1,125; 0,14-8,99; 0,912	2,57; 0,36-18,3; 0,722 1,5; 0,16-13,75; 0,720	5,71; 0,52-62,7; 0,154 3,33; 0,25-45,1; 0,365
Ischämiezeit > 30min (vs. <30min)	2,5; 0,26-24,38; 0,430	10; 1,42-70,3; <b>0,021</b>	6,5; 0,96-44,14; 0,055

Tabelle 15 Subgruppenvergleich (CKD  $\geq$ III) v. ANV vs. NF im mittel-/langfristigen FU

Während männliche Patienten mit einem erhöhten Risiko für ANV bei CKD  $\geq$  III präoperativ assoziiert sind, haben diese Faktoren auf die Nierenfunktion im weiteren Follow-Up keinen Einfluss gezeigt. Ebenso wenig setzt sich der protektive Faktor einer benignen Histologie für ANV auf eine reduzierte GFR in der mittel- und langfristigen Nachsorge fort. Die erhöhte Ischämiezeit als Risikofaktor in der Subgruppe der bereits präoperativ Nieren geschädigten Patienten im mittelfristigen Beobachtungszeitraum kann aufgrund der 95%CI und fehlender Signifikanz bzgl. ANV and Langzeit-CKD nur eingeschränkte klinische Bedeutung beigemessen werden.

#### Präexistente CKD ( $\geq$ III) als Risikofaktor

Im Langzeitvergleich der gesamten Kohorte zur Subgruppe mit CKD  $\geq$  III präoperativ lassen sich folgende Unterschiede feststellen. Eine benigne Histologie und ein ASA Score  $\leq$  II scheinen sich bei den Patienten mit CKD  $\geq$  III langfristig nicht protektiv auszuwirken (OR 0,52; p=0,579 bzw. OR 1,67; p=0,554). Die für die gesamte Kohorte identifizierten Risikofaktoren wie Tumorgröße bzw. -ausbreitung (pT  $\geq$ III; OR 1,24; p= 0,835) und ein postoperatives ANV (ASA  $\leq$  II - OR 5,1; p=,0436) scheinen keine und höhergradige, perioperative Komplikationen ( $\geq$  II n. Clavien Dindo; II: OR 5,71; p=0,154; III: OR 3,33; p=0,365) nur eine eingeschränkte Rolle in der Subgruppe der Patienten mit CKD  $\geq$  III präoperativ zu spielen. Eine Erklärung hierfür könnte jedoch auch die eingeschränkte Fallzahlgröße (n=36) sein. Patienten > 65 Jahre haben nach dieser Studie sowohl bei bereits präexistenter CKD  $\geq$  III präoperativ als auch in der gesamten Kohorte kein weiter erhöhtes Risiko für eine langfristig signifikant eingeschränkte Nierenfunktion (OR 0,65; p= 0,654 vs. OR 2,58; p=0,09 respektive).

## Ergebnisse

### Rekonvaleszenz der Nierenfunktion im Verlauf

Betrachtet man die erhobenen Parameter dieser Studie wird in der Tabelle 16 deutlich, dass nur zwischen dem Auftreten eines ANV und einer langfristigen Einschränkung der Nierenfunktion ein statistischer Zusammenhang gezeigt werden konnte. Die Daten suggerieren zudem einen protektiven Trend bei weiblichen, jüngeren (<65), Nieren gesunden (CKD<II) Patienten. Die Signifikanzschwelle hierfür wurde jedoch nicht erreicht. Dasselbe gilt auch für die Existenz einer benignen Raumforderung als protektiven Faktor. Höhergradige Komplikationen während oder unmittelbar nach der OP ( $\geq$  II n. Clavien Dindo) waren laut dieser Studie weder mit dem Auftreten eines ANV noch einer weiteren Einschränkung der Nierenfunktion assoziiert.

	UNIVARIANTE ANALYSE			MULTIVARIANTE ANALYSE		
	ODDS RATIO	95% CI	P-value	ODDS RATIO	95% CI	P-value
<b>Gesamte Kohorte (n=160)</b>	<b>Risiko für 25% - GFR Drop postoperativ nach PN max. Follow-Up (bis 5 Jahre)</b>					
Alter > 65 Jahre (vs. < 65 J.)	2,58	0,86-7,68	0,09			
Geschlecht: männlich	1,25	0,42-3,76	0,69			
Adipositas Grad I (vs. 0)	0,88	0,27-2,87	0,834			
Einzelniere*	1,21	0,14-10,51	0,86			
benigne Histologie (vs. maligne)	0,2	0,03-1,63	0,135			
pT Stadium (vs. pT1)						
2	1,6	0,45-5,68	0,47			
$\geq 3^*$	4,39	0,70-27,42	0,114			
CKD $\leq$ II präoperativ	0,36	0,13-1,04	0,058	0,426	0,146-1,24	0,118
EVL** (vs. < 4,975ccm)						
> 11,425 (50% Q)	1,52	0,34-6,9	0,58			
> 26,53	1,61	0,36-7,33	0,53			
OP Skills (vs. $\leq 50$ )						
(> 150 OPs)	1,3	0,4-4,24	0,657			
Blutverlust > 500ml (vs. 0)	1,2	0,32-4,56	0,785			
Clavien Dindo						
II (vs. 0)	2,58	0,71 – 9,38	0,149			
> II (vgl. 0)	2,87	0,78-10,51	0,111			
Renal (vs. $\leq 6$ Pkt)						
intermediate risk (7-9 Pkt)	0,97	0,326-2,88	0,956			



	UNIVARIATE ANALYSE			MULTIVARIATE ANALYSE		
	ODDS RATIO	95% CI	P-value	ODDS RATIO	95% CI	P-value
high risk ( $\geq 10$ Pkt)	2,21	0,38-12,89	0,379			
Nephro (vs. $\leq 6$ Pkt)	2,29	0,47-11,04	0,304			
intermediate risk (7-9 Pkt)	1,95	0,36-10,72	0,442			
high risk ( $\geq 10$ Pkt)						
Padua high risk $\geq 10$ Pkt (vs. $\leq 6$ )	2,15	0,6-7,7	0,875			
Ischämiezeit > 30min (vs. <30min)	2	0,59-6,80	0,263			
ASA Score $\leq 2$ (vs. > 2)	0,48	0,17-1,34	0,162			
ANV	4,11	1,13-14,94	<b>0,032</b>	3,71	1,01-13,63	<b>0,048</b>
* geringe Fallzahl (n<10)						
** Excisional Volume Loss						

Tabelle 16 Uni- und multivariate Regression: GFR Drop 25% - Follow-Up max. - gesamte Kohorte

Die Abb. 16 zeigt den Forest Plot der Odds Ratio der gesamten Kohorte im maximalen Beobachtungszeitraum (max. 5 Jahre) bzgl. eines GFR Drop von min. 25% (bzgl. des CI v.  $\geq pT3$  s. Tabelle 16).

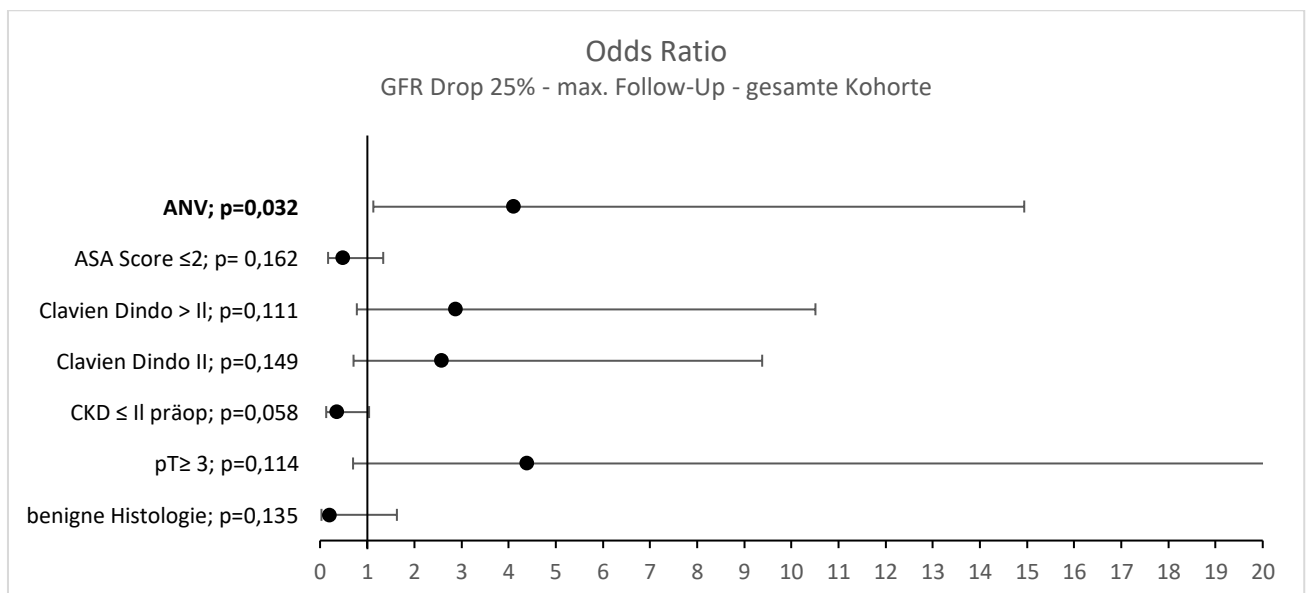


Abbildung 16 Forest Plot: Odds Ratio – GFR Drop 25% - max. Follow-Up – gesamte Kohorte

#### ANV als Prädiktor für CKD

Das Auftreten eines ANV zeigt sich sowohl im mittel- als auch langfristigen Vergleich mit einem erhöhten Risiko für eine reduzierte Nierenfunktion. Ein erhöhtes EVL ebenso wie ein erhöhter

## Ergebnisse

intraoperativer Blutverlust (> 500ml) und eine gesteigerte Tumorkomplexität (high risk n. Padua u. R.E.N.A.L.) zeigen eine Korrelation mit dem Auftreten eines ANV jedoch keinen Einfluss auf einen signifikanten GFR Abfall im Verlauf.

Gesamte Kohorte (n=160)	ANV OR; CI; p-Wert	GFR Drop 25% - FU 6m OR; CI; p-Wert	GFR Drop 25% max. FU OR; CI; p-Wert
Alter > 65 Jahre (vs. < 65 J.)	1,5; 0,84-2,95; 0,158	1,9; 0,79-4,63; 0,15	2,58; 0,86-7,68; 0,09
Geschlecht: männlich	4,8; 2,38-9,76; <b>&lt;0,001</b>	1,1; 0,44-2,74; 0,84	1,25; 0,42-3,76; 0,69
Einzelniere*	5,8; 0,7-48,46; 0,103	3,5; 0,79-15,91; 0,15	1,21; 0,14-10,51; 0,86
benigne Histologie (vs. maligne)	0,284; 0,13-0,64; <b>0,002</b>	0,67; 0,21-2,1; 0,49	0,2; 0,03-1,63; 0,135
pT Stadium (vs. pT1)			
2	2,16; 0,82-5,66; 0,117	1,15; 0,33-3,93; 0,82	1,6; 0,45-5,68; 0,47
≥ 3		6,33; 1,14-35,1; <b>0,035</b>	4,39; 0,70-27,42; 0,114
CKD ≤ II präoperativ	0,48; 0,22-1,07; 0,073	0,44; 0,18-1,11; 0,084	0,36; 0,13-1,04; 0,058
EVL (vs. < 4,975ccm)			
> 11,425 (50% Q)	2,76; 1,08 - 7,1; <b>0,034</b>	1; 0,32-3,11; 1	1,52; 0,34-6,9; 0,58
> 26,53	3,17; 1,24-8,63; <b>0,017</b>	0,61; 0,17-2,12; 0,43	1,61; 0,36-7,33; 0,53
Blutverlust > 500ml (vs. 0)	4,01; 1,43-11,28; <b>0,008</b>	1,43; 0,10-0,27; 0,521	1,2; 0,32-4,56; 0,785
Clavien Dindo > II (vs. 0)	1,23; 0,47-3,2; 0,68	1,44; 0,44-4,7; 0,55	2,87; 0,78-10,51; 0,111
Renal (vs. ≤ 6 Pkt) high risk (≥ 10 Pkt)	9,3; 1,11-78,2; <b>0,04</b>	1,86; 0,33-10,57; 0,49	2,21; 0,38-12,89; 0,379
Padua high risk (vs. ≤ 6) ≥ 10 Pkt	2,29; 0,99-5,3; 0,051	1,45; 0,52-4,00; 0,47	2,15; 0,6-7,7; 0,875
Ischämiezeit > 30min (vs. <30min)	2,48; 0,92-6,68; 0,071	2,2; 0,77-6,26; 0,143	2; 0,59-6,8; 0,263
ASA Score ≤ 2 (vs. > 2)	0,53; 0,26-1,06; 0,071	0,65; 0,27-1,58; 0,345	0,48; 0,17-1,34; 0,162
ANV	-	2,85; 1,07-7,6; <b>0,036</b>	4,11; 1,13-14,94; <b>0,032</b>

Tabelle 17 Vergleich ANV vs. mittel-/langfristiges - gesamte Kohorte

## 5 Diskussion

### 5.1 Einleitung

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden eingebettet in die Erkenntnisse aktueller Studien. Die Inhomogenität der Zielsetzung (postoperative Komplikationen und Outcome, Ischämiezeit, Nierenfunktion, NSS etc.) und stark variierende Studienformate (retrospektiv vs. prospektiv, OP-Modalität: OPN vs. LAPN vs. RAPN und OP-Volumen: RN VS. PN) der jeweiligen Arbeiten lassen nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit zu. Die Auswertung der einzelnen Parameter wird in gleichbleibender Abfolge wie bereits in der Einleitung nach patienten-, operations- und tumorspezifischen Charakteristika präsentiert.

#### 5.1.1 Patientenspezifische Charakteristika

##### *Komorbiditäten*

Der Einfluss von bereits bestehenden Komorbiditäten der Patienten, wie z.B. Diabetes mellitus oder art. Hypertension auf die Nierenfunktion wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zabell et al. proklamieren 2018 in ihrer Arbeit bzgl. Einzelnieren einen präoperativ existenten Diabetes als prognostisch negativen Marker für die postoperative Nierenfunktion<sup>163</sup>. Kim et al. untersuchten 2019 in einer matched-pair-Analyse bei Patienten mit bzw. ohne DM (Ratio 1:3) den Einfluss eines Diabetes mellitus auf ANV nach LPN/RAPN (n. 884). DM konnte als signifikanten Risikofaktor e. ANV n. LPN/RAPN gezeigt werden ( $p < 0,001$ ). Zudem ergaben sich ein erhöhter HbA1c ( $> 7\%$ ; OR 4,59) sowie das männliche Geschlecht und eine Ischämiezeit  $> 25$ min als weitere unabhängige Prädiktoren für ein ANV<sup>164</sup>. Während sich in der hier vorgestellten Studie kein Zusammenhang zwischen ANV und DM herstellen ließ, konnte eine Ischämiezeit  $> 30$ min und das männliche Geschlecht ebenfalls als Prädiktoren für ANV identifiziert werden. Bezüglich des Zusammenhangs zwischen NSS bzw. RN und neu aufgetretenem HT und anderen kardiovaskulären Events wurde von Capitanio et al. 2019 eine Studie (n=898) veröffentlicht. Während 38% unmittelbar n. RN einen *de novo* HT entwickelten, so waren es nach NSS nur 10% in den ersten 6 Monaten postoperativ. Für weitere kardiovaskuläre Events zeigte sich sowohl nach NSS als auch RN eine mit der Zeit steigenden Tendenz, ohne dass signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt wurden<sup>165</sup>. Die Ergebnisse in dieser Arbeit lieferten keinen Hinweis auf einen Zusammenhang

## Diskussion

zwischen einem präexistenten Hypertonus und einem erhöhten Vorkommen an ANV oder einer langfristigen Nierenfunktionseinschränkung nach PN.

### *PN bei Einzelniere*

In der hier durchgeführten Studie ließ die geringe Fallzahl ( $n < 10$ ) keine valide Aussage über Patienten mit Einzelniere als Risiko für ANV oder CKD-Upstaging zu. Confounder-Effekte wie z.B. bereits stattgefundene Adaptationsmechanismen der Einzelniere mit Hyperperfusion und Hyperfiltration sorgen für eine erschwerte Vergleichbarkeit zu Studienergebnissen bei Patienten mit zwei (funktionalen) Nieren<sup>163</sup>. Ein Beispiel dafür liefern Kasiske et al 2013 in ihrer Arbeit über ‚Nieren-Lebendspenden‘, die eine GFR-Reduktion von 28% bei den Donatoren nach Spende und nicht die vielleicht erwartete Reduktion um 50% gezeigt hat,<sup>151</sup>. Zhu et al. zeigten 2020 zudem in ihrer Arbeit über PN bei Patienten mit Einzelniere ( $n=87$ ) das erhöhte Risiko eines ANV (59,8% der Kohorte postoperativ; n. KDIGO) nach PN in Abhängigkeit d. Ischämiezeit ( $p=0,003$ ), OP-Zeit ( $p=0,001$ ) und Blutglukose-Spiegel ( $p=0,049$ )<sup>166</sup>. Eine der wohl größten Kohorten ( $n=400$ ) von Patienten mit Einzelniere und OPN wurde von Fergany et al. 2006 publiziert und kann somit als aussagekräftige Referenz angesehen werden. Alle Operationen wurden von ein und demselben Chirurgen durchgeführt. 46% der Patienten präsentierten sich bereits präoperativ mit einer CKD  $\geq$  III. In einem durchschnittlichen Follow-Up von 44 Monaten wurde sowohl das CSS (5- bzw. 10 CCS 89% bzw. 82%. respektive) als auch die NF untersucht. Die unmittelbar postoperative Nierenfunktion konnte in 99,5% erhalten werden. Zwei Patienten entwickelten frühzeitig dialysepflichtige ESRD. Weitere 18 Patienten kamen nach durchschnittlich 3,6 Jahren postoperativ hinzu. Das Patientenalter, EVL, das Fehlen einer gesunden kontralateralen Niere bzw. das Vorliegen einer kontralateralen Schrumpfniere sowie die Zeit zur kontralateralen Nephrektomie zeigten einen Einfluss auf die Nierenfunktion. Als Fazit kann eine OPN bei Patienten mit Einzelniere unter optimalen perioperativen Bedingungen bzgl. des CSS und der NF als relativ sicher angesehen werden. Welchen Einfluss die hier vorhandene Expertise des Operateurs spielt, kann schlussendlich nicht geklärt werden<sup>167</sup>. Der geringe Datensatz dieser Studie schließt sich jedoch der Aussage von Fergany et al. (2006) an, dass im Langzeitvergleich eine Einzelniere allein kein signifikanter Risikofaktor für eine relevante CKD nach (O)PN darstellt.

### 5.1.2 Perioperative Charakteristika

#### *NSS vs. RN*

Weitgehend unumstritten gilt, dass Patienten in Bezug auf die Nierenfunktion von einer *nephron-sparing-surgery zur Behandlung von lokal begrenzten RCC* im Vergleich zur radikalen Nephrektomie profitieren<sup>150, 168</sup>. Tagagi et al. zeigten 2011 den signifikanten Unterschied der postoperativen Nierenfunktion im Follow-Up von bis zu 60 Monaten bei Patienten mit bereits chronisch geschädigter Nierenfunktion (CKD Stadium IIIb) bei PN vs. RN<sup>169</sup>. In dieser Arbeit wurde aufgrund der geringen Fallzahl und eingeschränkten Vergleichbarkeit von der weiteren Analyse der RN abgesehen, sodass in dieser Studie diesbezüglich keine Vergleichsdaten vorliegen. Vielmehr wurde in dieser Studie der Fokus auf die patienten-, sowie tumorspezifischen und perioperativen Einflussfaktoren der (O)PN in Hinblick auf die postoperative Nierenfunktion gelegt. In der Arbeit konnte kein direkter Vergleich zw. (O)PN und RN angestrebt werden, da die Patienten mit Konversion zu RN aufgrund zu geringer Fallzahl aus der weiteren Analyse eliminiert wurden.

#### *EVL / NSS*

Ein steigendes EVL konnte in dieser Arbeit mit einem erhöhten Risiko für ANV sowohl für die gesamte Kohorte (> 50%IQ: OR 2,76; p=0,034 und > 75% IQ: OR 3,17; p=0,017) korreliert werden. Eine Verbindung zu einer nachhaltig signifikant reduzierten Nierenfunktion (vgl. zu vor der OP) konnte im Follow-Up (GFR Drop 25% 6m bzw. max. Follow-Up) nicht bewiesen werden. Eine direkte Korrelation zwischen EVL und der mittel- bzw. langfristigen NF n. PN lässt sich bisher ebenso wenig in der Literatur finden. Es gibt jedoch den etwas allgemeiner gehaltenen Vergleich zwischen NSS und PN, der ersteren eine nephroprotektive Komponente attestiert: NSS im Vergleich zu RN in Hinsicht auf OS, CSS, PFS und der NF war Ziel einer Arbeit von Kalogirou et al. in 2016 (n=256, matched pair PN vs. RN). Neben einem signifikant höheren 10-Jahre OS (77% vs. 63%, p=0,002) und PFS (82,9% vs. 57,4%, p<0,001) zeigte sich die PN ebenfalls in Bezug auf die NF der RN deutlich überlegen (GFR 68,2ml/min vs. 40m6ml/min 24 Monaten n. OP)<sup>170</sup>. Antonelli et al. haben anhand einer retrospektiven Analyse von 3457 Patienten mit RN oder PN bei pT1-2 Tumoren einen antiproportionalen Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion (eGFR) und der CSM darstellen können. Auch wenn hier zahlreiche weitere, nicht ersichtliche Faktoren eine Rolle spielen und die retrospektive Analyse als Limitierung

## Diskussion

angesehen werden muss, so lassen auch diese Ergebnisse auf die Wichtigkeit einer NSS im Rahmen einer operativen Nierentumor-Operation schließen<sup>171</sup>.

### *Erfahrung des Operateurs*

Ein signifikanter Zusammenhang bzgl. der primären Endpunkte (ANV, GFR Drop 25% 6m + max. FU) konnte in der gesamten Kohorte bei unterschiedlicher chirurgischer Expertise nicht gezeigt werden. Ein protektiver Trend (OR 0,213;  $p=0,172$ ) durch einen erfahreneren Operateur zeichnete sich in der Subgruppe der Patienten mit bereits präoperativ deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (CKD  $\geq$  III) im Hinblick auf das Risiko für ein ANV aus. In der aktuellen Literatur finden sich keine vergleichbaren Studien mit identischen Endpunkten. Es gibt jedoch Daten zu Komplikationsraten und perioperativem Outcome insbesondere bei der RAPN. Mottrie et al. untersuchten 2010 bei 62 Patienten prospektiv die Lernkurve eines Operateurs bei RAPN hinsichtlich WIT, Blutverlust, perioperativen Outcome (OP-Dauer, Komplikationen, onkologische Nachsorge) und der NF in mittelfristigem Follow-Up (3-6 Monate). Bezüglich der WIT und der OP-Dauer konnten im Verlauf (die ersten 30 Fälle vs. den Rest) signifikante Verbesserungen gezeigt werden ( $p < 0,001$ ), während die Zahl der positiven Absetzungsränder konstant bei ca. 2% blieb und die postoperative Nierenfunktion nach 3 Monaten sich nicht signifikant unterschied (81.17 ml/min vs. 80.5 ml/min respektive)<sup>172</sup>. In der Arbeit von Larcher et al 2018 konnte mittels multivariater Analyse gezeigt werden, dass die Lernkurve bei RAPN bezüglich der Ischämiezeit ab 150 Operationen eine Plateauphase erreicht, wohingegen sich ein linearer Zusammenhang zwischen Erfahrung und dem Ausbleiben höhergradiger postoperativer Komplikationen feststellen ließ. Ein Einfluss auf R0-Resektionen durch steigende absolvierte Operationszahlen scheint laut der Arbeit nicht zu bestehen<sup>173</sup>. Unklar bleibt der Einfluss der Lernkurve des Operateurs und auf die Nierenfunktion oder der Einfluss der Komplikationsrate auf dieselbige. Auch wenn eine Vergleichbarkeit zwischen RAPN und OPN nur bedingt möglich ist, so stützen die hier erwähnten Studien die Ergebnisse dieser Studie in der Hypothese, dass die Erfahrung des Operateurs ab einem Zeitpunkt von 3 Monaten nach OP keinen direkten Einfluss mehr auf die Nierenfunktion zu haben. Maurice et al. 2016 zeigten in ihrer Arbeit über Prädiktoren für EVL (n=880 PN, retrospektiv) einen Zusammenhang zwischen der steigenden Fallzahl (PN) eines Chirurgen und einem erhöhten EVL. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Resektion zunehmend komplexerer Tumore bei wachsendem Erfahrungsschatz sein. Weiter wurden das Alter und Geschlecht, Patienten mit Einzelniere, die

Tumorgröße, endophytisches Tumorwachstum, intraoperativer Blutverlust, die OP-Art (OPN vs. RAPN) und höhergradige Blutungen mit einem höheren EVL assoziiert<sup>174</sup>. Peyronnet et al. untersuchten 2018 den Zusammenhang zwischen den Klinik- und Chirurgen-bezogenen Fallzahlen (allerdings RAPN!) und dem Trifecta aus komplikationsfreiem Outcome, Ischämiezeit < 25min und einem R0 Status. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zu Kliniken mit > 45-70 Fälle/Jahr, während die steigende Kasuistik des einzelnen Chirurgen zwar signifikant mit einer höheren R0-Rate sowie einer verringerten Ischämiezeit und Komplikationsrate einherging jedoch bzgl. des primären Endpunkt (alle 3 Konditionen des Trifecta mussten erfüllt sein) eine untergeordnete Rolle spielte<sup>175</sup>. Dagenais et al. widmeten sich 2019 ebenfalls der Frage, welchen Einfluss der einzelne Chirurg im Vergleich zu den Patientencharakteristika auf das peri- und postoperative Outcome nach PN hat. In einer retrospektiven Studie von 1461 Patienten ergaben sich Operateur-bezogene Unterschiede bzgl. OP- und Ischämiezeit, EVL, der Rate an positiven Absetzungsrändern (R0 vs. R≥1), Hospitalisierungsdauer, Komplikationsrate n. Clavien Dindo und 30 Tage Wiederaufnahme-Frequenz. Bzgl. eines CKD Upstaging oder einer signifikanten GFR-Reduktion konnte keine Korrelation hergestellt werden<sup>176</sup>. Somit wird aktuell in den meisten Studien kein direkter Zusammenhang zwischen der NF und der Erfahrung des Operateurs hergestellt. Lediglich dritte Variablen wie Ischämiezeit, EVL oder Blutverlust korrelieren sowohl mit der Expertise als auch mit der Nierenfunktion.

### *Ischämie*

Bereits 2009 beschreiben Becker et al. in ihrem Review zu Ischämie bei PN die „20min-Schwelle“ für warme Ischämie und optimaler Weise eine Dauer von „35min“ bei kalter Ischämie (wobei situativ bis zu 2h toleriert werden können) um den ischämischen Schaden auf das gesunde Restparenchym zu minimieren<sup>177</sup>.

### *Warme Ischämie (engl. warm ischemia / WI)*

Die NF korreliert mit NSS (also erhaltendem Gewebe); d. h. temporäre Ischämie bis zu einer Länge von ca. 25min scheint keine höhergradige Rolle zu spielen. Die Nephrone, die erhalten werden können, erlangen ihre vollständige Funktionalität zurück<sup>178</sup>. Die Ergebnisse in dieser Arbeit kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer warmen Ischämiezeit . 30min sowohl für das Auftreten eines ANV als auch für

## Diskussion

eine um min. 25% verschlechterte Nierenfunktion (GFR) im mittleren und langfristigen Beobachtungszeitraum gezeigt werden (WIT > 30min; ANV: OR 2,48;  $p=0,071$  bzw. GFR Drop25% n. 6 Monaten: OR 2,2;  $p=0,143$  und Langzeit-FU: OR 2;  $p=0,263$ ).

Diese Hypothese wird u.a. von Mir et al. anhand einer Studie unterstützt, in der die prä- und postoperative Nierenfunktion mit radiographisch ermitteltem Parenchymverlust bei PN mit warmer, kalter und ohne Ischämie (engl. „zero-ischemia“) untersucht wurden<sup>179</sup>. Interessant war hierbei die Tatsache, dass bei Patienten mit einer präexistenten CKD $\geq$  III relativ gesehen im gleichen Maße eine Erholung der NF zu verzeichnen war wie bei Patienten mit einer Baseline-GFR >60ml/min (n=155, Vergleich 2 Monate prä- vs. 4 und 12 Monate postoperativ; R.E.N.A.L. Score 8, n=64 kalte Ischämie (CIT 27min), n=91 mit limitierter warmer Ischämie (WIT 20min), GFR der operierten Nieren 80%, Gewebserhalt 83%, Erholung v. Ischämie 95% (kalte Ischämie 100%, limitiert warme Ischämie 92%) über alle präoperativen GFR-Subgruppen der operierten Niere hinweg vergleichbar<sup>179</sup>. Hung et al. zeigten 2013, dass sich bei sinkenden (Warm) Ischämiezeiten (36,31,14, 0min) bei minimalinvasiver PN und konstantem NSS die Nierenfunktion entsprechend erholt (80%, 79%, 89%, and 91% respektive). Auch hier lässt sich erkennen, dass der Einfluss der Ischämiezeit (sofern unter Hypothermie oder in der Dauer limitiert) nur einen marginalen Einfluss auf die NF hat<sup>180</sup>. U.a. Gill et al. (2018) konnten zeigen, dass mit einem frühen Ende der Ischämie (engl. early unclamping / EU) nach Setzen der ersten Parenchymnähte (31 vs. 14min WIT) eine signifikante Verbesserung der NF (80% vs. 89% respektive) erreicht werden kann<sup>181, 182</sup>. Einen zusätzlichen Benefit bei PN ohne Ischämie (eng. Zero Ischemia / zIT) im Vergleich zu EU konnten Hung et al. nicht zeigen (NF 89% EU vs. 91% zIT)<sup>180</sup>. Thompson et al. hingegen konnten in ihrer Arbeit 2012 eine 2,3x erhöhtes Risiko für ‚de novo‘ CKD IV bei einer warmen Ischämiezeit > 25min zeigen<sup>183</sup>. Allerdings bezieht diese Studie sich auf Patienten mit Einzelniere (n=362) und die durchschnittliche GFR präoperativ betrug 61ml/min. Von den 226 Patienten mit GFR > 30ml/min 38 (17%) entwickelten new onset CKD IV im Follow-Up nach PN. In der multivariaten Analyse zeigte sich die WIT ( $p=0,21$ ) gemeinsam mit GFR präoperativ ( $p=0,09$ ) und dem konservierten Anteil der Niere in Korrelation mit dem Auftreten eines ANV, während lediglich die letzten beiden sich ebenfalls signifikant für ein *new onset* CKD IV erwiesen (jeweils  $p=0,01$ ). Somit muss auch hier die Assoziation zwischen WIT und langfristigen sich weiter verschlechternder Nierenfunktion gezielt im Kontext bei Patienten mit Einzelniere und bereits höhergradigem CKD Stadium betrachtet werden<sup>183, 183</sup>. Ein eindeutiger Schwellenwert, nach dessen Überschreitung bei einer (warmen) Ischämie eine irreversible



Ischämie auftritt, ist nach wie vor nicht eindeutig definiert. Einflussfaktoren wie z.B. Patientencharakteristika können hier einen Einfluss haben<sup>177</sup>.

#### *Kalte Ischämie / Hypothermie (engl. cold ischemia / CI)*

In dieser Arbeit wurde die Anwendung von kalter Ischämie bei PN nicht dezidiert ausgewertet. Die aktuelle Datenlage zeigt jedoch, dass sich gerade bei längeren Ischämiezeiten eine induzierte Hypothermie nephro-protectiv auswirken kann. Novick und Uzzo untersuchten den Effekt von cPN bis 1983 und kamen zu dem Schluss, dass Hypothermia angewendet werden sollte, wurde von einer Ischämiezeit >30min ausgegangen. Die Daten von nahezu vollständiger renaler Rehabilitation nach Nierentransplantation unter Hypothermie sowie weitere Arbeiten zu cPN unterstützen diese These<sup>133, 179, 183, 184</sup>. Bertolo et al. postulieren 2018 anhand einer Match-Pair Analyse von Patienten mit *warm*- bzw. *cold*-ischemia RAPN (wRAPN vs. cRAPN) bei hoch-Risiko-Patienten (GFR <60ml/min; bereits vormalig erfolgte PN; mehrere Tumore oder Einzelniere) eine verbesserte NF nach cRAPN ab dem 3. Monat des Follow-Up (insgesamt bis 12 Monate postoperativ)<sup>185</sup>. Die Ischämiezeit (i.d. R: engl. warm-ischemia time / WIT) wird als unabhängiger Confounder zur Tumorkomplexität und abhängiger Confounder für die Nierenfunktion angesehen<sup>186</sup>. Ein ‚superselektives Abklemmen‘ (eng. ‚super selective clamping‘) der lokalen Nierengefäße intraoperativ hat in mehreren Studien im Vergleich zu normalem ‚Clamping‘ d. Arterie renalis keinen langfristigen Benefit bezüglich der Nierenfunktion gezeigt<sup>149, 180, 187</sup>. Kawamura et al. untersuchten 2018 eine Kohorte von 262 Patienten, welche einer off-clamp partial nephrectomy, also einer Nierenteilresektion ohne Ischämie unterzogen wurden. Ziel der Studie war das Auftreten einer ANV postoperativ, die damit zusammenhängenden Prädiktoren und den Einfluss auf die mittelfristige (37 Monate) NF zu untersuchen. 8% ANV Grad I ((lt. AKIN Kriterien) wurden verzeichnet, wobei eine höhergradige ANV nicht auftrat. Das ANV als Risikofaktor für eine mittelfristige Verschlechterung der GFR (<25% d. Baseline) konnte nicht festgestellt werden, als Prädiktoren wurde der Diabetes mellitus und fortgeschrittenes Alter ermittelt.

#### *ANV postoperativ*

Einerseits fungierte das ANV in dieser Studie als primärer Endpunkt. Des Weiteren sollte sein Einfluss auf die NF im Follow-Up untersucht werden. Xu et al. identifizierten 2020 in ihrer Arbeit (n=1111) in einer multivariaten Regression die RN (vs. PN, OR 3,57; p<0,001), Aspirin-Einnahme

## Diskussion

(OR 1,79; p=0,008), art. Hypertonie (OR 1,41; p=0,004), erhöhte Triglyceride (OR 1,26; p=0,024) und eine erhöhte ALP (OR 1,75; p=0,034) als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines ANV nach PN bzw. RN. Zudem konnten sie zeigen, dass Patienten mit einer präoperativen GFR > 60ml/min (vgl. <60ml/min; OR 0,41; p=0,004) weniger anfällig für das Auftreten eines ANV waren<sup>160</sup>. Martini et al. zeigten 2019 einen Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, BMI, einem präexistenten Diabetes mellitus, der präoperativen Nierenfunktion (GFR) und dem R.E.N.A.L. Score und dem Auftreten von ANV nach RAPN<sup>188</sup>. Rajan et al. konnten 2016 in einer Studie mit 1955 Patienten und PN folgende potenziell modifizierbare Faktoren mit Einfluss auf ein ANV nach PN identifizieren: längere OP-Dauer, art. Hypertonie, um 10 min längere Ischämiezeit und warme (im Vergleich zu kalter) Ischämie<sup>189</sup>. Schmid et al. brachten 2014 in einer Arbeit über PN bzw. RN bei insgesamt 3320 Patienten Adipositas (OR 2,24; p=0,04), neurovaskuläre Komorbidität (OR 5,29; p<0,001), CKD ≥ II (II: OR 10; p=0,03 bzw. III: OR 26,49; p=0,02) , RN (vs. PN; OR 2,87; p=0,02) und OPN (vs. LPN; OR 2,18; p=0,04) in einen signifikanten Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für ANV nach PN bzw. RN<sup>190</sup>.

In dieser Arbeit konnten mehrere signifikante Risikofaktoren für das ANV nach PN identifiziert werden: männliches Geschlecht (OR 4,8; p<0,001), Einzelniere (OR 5,8; p=0,002), ein EVL ≥ 26,53 (OR 3,17; p=0,017), ein Blutverlust > 500ml (OR 4,01; p=0,008), und R.E.N.A.L. high risk (≥ 10 Pkt, OR 9,3; p=0,04). Protektiv hingegen zeigte sich eine benigne Histologie (OR 0,284; p=0,002. Bei Patienten mit präexistenter CKD ≥ III waren ebenfalls die männlichen Patienten (OR 6,11; p=0,036) einem besonderen Risiko für ein ANV ausgesetzt, während sich auch hier ein gutartiger histologischer Befund (OR 0,07; p=0,006) als protektiv auswirkte. Somit konnten einige Risikofaktoren identifiziert werden, welche sich teils in anderen Studien (GFR, R.E.N.A.L., wIT, Alter, Geschlecht<sup>160, 189, 190</sup>) ebenfalls wiederfinden lassen.

### *ANV als Prädiktor für CKD Upstage?*

Ob das ‚Akute Nierenversagen‘ postoperativ nach PN langfristig mit einer eingeschränkteren Nierenfunktion assoziiert ist, wird kontrovers diskutiert. Chawla et al. 2014 gehen von einer Korrelation aus<sup>191, 192</sup>, während andere Studien (Kawamura et al 2018, Zabell et al. 2018) keinen Zusammenhang feststellen konnten<sup>92, 163</sup>. Wie in einem Review von Antonelli et al. (2020) gezeigt, variiert die Inzidenzrate nach PN stark (9-41%)<sup>91</sup>. Chawla et al. heben in ihrer Arbeit (2014) besonders den engen Zusammenhang zwischen ANV und CKD hervor. Zum einen wird die präexistierende CKD neben erhöhtem Alter und Diabetes mellitus mit Abstand als der

wichtigste Risikofaktor ein ANV zu entwickeln benannt<sup>191</sup> und durch weitere Studien zusätzlich belegt<sup>193-195</sup>. Ob die Länge des postoperativen ANV auf die Erholung der Nierenfunktion Auswirkungen hat, wurde von Bravi et al. untersucht und 2019 veröffentlicht. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit vs. ohne ANV bzgl. einer 90% Rückkehr verglichen zur präoperativen glomerulären Filtrationsrate (30% vs. 61%). Zudem konnte in der Studie gezeigt werden, dass Patienten mit ANV > 3d postoperativ ebenfalls mit einer durchschnittlich schlechteren Nierenfunktion ein Jahr postoperativ und einem höheren Anteil an CKD Upstaging einhergehen<sup>161</sup>. Bei Einzelniere ist der Impact auf die langfristige Entwicklung einer CKD einfacher zu untersuchen. Es bleibt jedoch unklar, ob bereits ein adaptiver Prozess der Einzelniere stattgefunden hat, sodass keine linearen Rückschlüsse auf Pat. mit gesunder kontralateraler Niere gezogen werden können<sup>191</sup>.

In einigen Studien konnte wiederum der Zusammenhang von ANV und dem erhöhten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden<sup>192, 196, 197</sup>. Weitere Studien aus anderen chirurgischen Disziplinen konnten ebenfalls einen direkten Zusammenhang zwischen der Dauer der ANV und Langzeit-Mortalität von herz- und gefäßchirurgischen Eingriffen zeigen<sup>192, 198</sup>. Es wird postuliert, dass das ANV als ein prognostischer Faktor für die langfristige NF nach PN betrachtet werden kann. Es bedarf jedoch noch einer einheitlichen, klareren Definition des ANV<sup>199</sup>. Viele Definitionen des ANV wie z.B. durch RIFLE, AKIN oder die KDIGO Kriterien beziehen sich sehr stark auf das Kreatinin im Serum, was die Frage einer Überdiagnostik v. ANV offen lässt. Der Anstieg des Serum-Kreatinin postoperativ wird zunächst einmal dem Verlust an gesundem Nierenparenchym und der Ischämie des Gewebes während der Operation zugeschrieben<sup>91</sup>. Becker et al. implizieren mit ihrer Arbeit von 2009 eine multifaktorielle, komplexe Genese eines postoperativen ANV, bei dem u.a. die Tumorgröße und -lage sowie die Art und Dauer der Ischämie mit in Betracht gezogen werden müssen<sup>177</sup>. Wie die Nierenfunktion sich postoperativ nach PN und ANV erholt, hängt maßgeblich von der renalen Konstitution des Patienten präoperativ ab. Bei einer erhöhten Prävalenz von bereits bestehender Hypertonie- oder diabetisch bedingter CKD zum Diagnosezeitpunkt eines RCC bei oftmals älteren Patienten sind die Kompensationsmöglichkeiten der Niere entsprechend reduziert<sup>200</sup>. Am Kreatinin-Wert alleine das Ausmaß eines ANV festzumachen erschien auch Zhang et al. (2016) zu wenig, weshalb sie im Rahmen einer Studie das S-Kreatinin mit dem Volumenverlust nach PN korrelierten und zeigen konnten, dass ihre neue Definition von ANV-Stadien (Vergleich prä- zu postoperativem S-Kreatinin korreliert mittels PVL) eine prognostische Bedeutung in Hinsicht

auf die Erholung der Nierenfunktion postoperativ ergab; etwas, das mittels der aktuellen ANV Definition nicht gezeigt werden konnte<sup>201</sup>. Bravi et al. publizierten 2019 zudem eine Arbeit mit 1893 Patienten und T1N0M0 Tumor, in der das Auftreten von ANV bis 7 Tage postoperativ und die Nierenfunktion mittels 1-Jahres Follow-Up auf drei primäre Endpunkte untersucht wurde: 1. Bis 90% von präoperativ. Ausgangs-FGR, %-Abfall von präoperativ Ausgangs-GFR und CKD Upstaging. Das ANV wurde nach den Rife Kriterien definiert. In den Ergebnissen zeigten sich 20% Pat. mit ANV postoperativ. Von diesen erholte sich bei 30% der Patienten (vgl. 61% ohne ANV,  $p < 0,0001$ ) die Nierenfunktion bis auf min. 90% des präoperativen Ausgangsniveau. Ein CKD Upstage war bei 51% (vgl 23% ohne ANV,  $p < 0,0001$ ) zu verzeichnen. In der multivariaten Analyse stand das ANV bei allen Endpunkten mit einer schlechteren NF ein Jahr postoperativ dar. Insbesondere ein ANV anhaltend  $> 3$  Tage postoperativ zeigte sich prognoseführend. Ein CKD Upstage bei ANV  $> 3$  Tage ergab sich bei 67% (95% CI: 55%,78%) im Vergleich zu 47% bei ANV  $< 3$  Tage (95%CI: 40%, 52%). Hieraus ergab sich eine Steigerung des absoluten Risikos eines CKD Upstage bei ANV  $> 3$  Tage von 21% (95%CI: 8%, 34%). In ihrem Resümee plädieren Bravi et al. für eine Integration der ANV-Dauer in die Definition des ANV zur Optimierung der Risikostratifizierung.

Über die These von Bravi et al., dass sowohl die Dauer als auch der Schweregrad des ANV die Nierenfunktion langfristig beeinflussen<sup>161</sup> konnte in dieser Studie aufgrund von fehlenden Informationen keine Aussage getroffen werden. Es zeigte sich jedoch in der gesamten Kohorte bzgl. des Auftreten eines ANV ein deutlich erhöhtes Risiko für eine signifikante Reduktion der Nierenfunktion (GFR Drop 25%) sowohl im mittel- (OR 2,85;  $p=0,036$ ) als auch im langfristigen Follow-Up (OR 4,11;  $p=0,032$ ). Für die Patienten mit bereits präexistenter CKD  $\geq$  III konnte dieses nicht nachgewiesen werden.

### *PN vs. Active Surveillance*

Patel et al. beschäftigten sich 2017 in einem Review und einer Meta-Analyse mit der Frage, inwieweit sich die NF nach RN, PN, thermischer Ablation (TA) und Active surveillance bei lokalisierten RCCs unterscheidet. Zur Analyse wurden 58 Publikationen herangezogen. Ein GFR Drop von 10ml/min konnte zwischen RN und PN beobachtet werden, ebenso ein höheres Risiko der RN für ein CKD Upstage  $\geq 3$  sowie für ESRD im Vergleich zur PN (RR 2,56, CI 95% 1,13 vs. 1,66). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der NF zwischen PN und Active Surveillance (GFR Drop: -1,9ml/min vs. -0,5ml/min) konnte ebenso wenig gezeigt werden<sup>202</sup> wie ein

signifikant höheres Risiko für ESRD im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen (0,4%-2,8%)<sup>203</sup>. Es muss jedoch erwähnt werden, dass der Review von Patel et al. nur zwei Studien enthält, die sich mit dem Vergleich von AS und RN (Lane et al.) und AS mit RN, PN und TA (Danzig et al.) befassen haben.

### 5.1.3 Tumorspezifische Charakteristika

#### *Nephrometrie*

Die Ergebnisse der etablierten Nephrometrie-Scoring Systeme - insbesondere R.E.N.A.L., NePhRO und PADUA - bezüglich Aussagekraft hinsichtlich der anatomischen Tumorkomplexität sind in der Literatur umstritten. Eingeschränkt werden die Scoring-Systeme in ihrer Anwendung durch ihren komplexen Aufbau<sup>204</sup>. Ähnliche Kriterien bzgl. Lage, Größe und anatomische Topografie sowie die nicht immer eindeutige Interpretation von radiographischem Bildmaterial machen es dem Nutzer nicht leicht und schmälern potenziell die Aussagekraft dieser Tools. Für eine universale Anwendung muss zudem eine Reproduzierbarkeit gewährleistet sein. Hierfür wurden die Scores auf ihre Inter- und Intraobserver-Variabilität untersucht. Bei intradisziplinärer Anwendung von PADUA und R.E.N.A.L. konnte von Spaliviero et al. in ihrer Arbeit 2015 kein signifikanter Unterschied innerhalb einer Abteilung bei Kollegen mit unterschiedlichem Erfahrungsstand gezeigt werden<sup>205</sup>. Eine andere Studie von Kolla et al. ergab für den R.E.N.A.L. Score eine zufriedenstellende Interobserver-Variabilität (3. Observer;  $k=0.95$  (R),  $0.86$  (E),  $0.76$  (N),  $0.84$  (A), und  $0.73$  (L) respektive)<sup>206</sup>. Bei Monn et al. zeigten sich bzgl. des R.E.N.A.L. eine bessere Interobserver-Variabilität unter Radiologen ( $k=0.42-0.85$ ) vgl. zu Urologen ( $0.36-0.86$ ), die besten Ergebnisse wurden jedoch interdisziplinär (z.B. über ein Tumorboard,  $k=0.41$  bis  $0.84$ ) erzielt<sup>207</sup>. Eine externe Validierung wurde für den NePhRO von Kriegmair et al. durchgeführt. Der Score korrelierte bei OPN mit der Komplikationsrate (OR  $1,25$ ;  $p=0,014$ ), der wIT ( $p=0,007$ ), postoperativen GFR-Abfall ( $p=0,049$ ) und der Eröffnung des Hohlsystems (OR  $1,72$ ;  $p<0,001$ )<sup>143</sup>. Der R.E.N.A.L. wurde 2013 von Long et al. validiert. In dieser Arbeit zeigte sich mit steigendem Score eine erhöhte Konversionsrate von PN zu RN (moderate risk OR  $3,5$ ;  $p=0,01$ ; high risk OR  $6,7$ ;  $p=0,005$ ). Zudem zeigte sich der R.E.N.A.L. als Prädiktor für wIT ( $p=0,03$ ) und Konversionsrisiko zu RN ( $p=0,008$ ), wohin gegen keine Korrelation zur postoperativen Nierenfunktion ( $p=0,84$ ) oder dem Auftreten höhergradiger Komplikationen ( $p=0,91$ ) gezeigt werden konnte.<sup>144</sup> Draeger et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Arbeit

über PN den PADUA Score auf seine Vorhersagekraft bzgl. des perioperativen Outcome. Zu der Komplikationsrate konnte keine Korrelation hergestellt werden, jedoch zur OP-Dauer und der wIT. Teilte man die Gruppen in  $PADUA \geq 8$  vs.  $<8$  ein, ergab sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Schweregrad der Komplikationen (OR 5,4;  $p < 0,003$ )<sup>145</sup>. Bzgl. ihrer Wertigkeit auf die Konversionsrate von PN zu RN wurden R.E.N.A.L. und PADUA in der Arbeit von Dahlkamp et al. 2019 verglichen. Hierbei zeigte sich insbesondere ein high risk Score n. PADUA ( $\geq 10$  Punkte) mit einem signifikant höheren Risiko einer Konversion von PN zu RN (OR 10,98;  $p < 0,001$ )<sup>208</sup>. Einige Arbeiten untersuchten die für diese Arbeit relevante Korrelation zwischen Nephrometrie-Systemen und der NF nach PN. Veccia et al. veröffentlichten 2019 einen Review (51 Studien) mit dem Ziel, die Datenlage hinsichtlich etablierte Nephrometrie Scores und ihrer prädiktiven Wertigkeit auf das perioperative Outcome nach PN zu veranschaulichen. Dort konnte u.a. gezeigt werden, dass sich in mehreren Studien ein Bezug von R.E.N.A.L. (sowohl linear;  $p = 0,006$ , als auch in Risikogruppen klassifiziert;  $p = 0,001$ ) zur eGFR postoperativ herstellen ließ. Lineare und Hoch-Risiko-Werte des R.E.N.A.L. sowie des PADUA Score korrelierten zudem mit wIT ( $p = 0,006$  und  $p = 0,001$  R.E.N.A.L. und  $p = 0,001$  für PADUA)<sup>139</sup> Ein aktueller Review (Juli 2021; 13 Studien 1496 Patienten) von Hu et al. mit ähnlicher Zielsetzung hoben den Zusammenhang zwischen R.E.N.A.L., PADUA (Anm.: Publikation-Bias) und am stärksten des C-Index mit der absoluten Veränderung der eGFR postoperativ hervor (absolut change of eGFR - ACE;  $r = -0.29 [-0.48, -0.10]$ ,  $p < 0.05$ ) Für die Ischämiezeit, perioperativen Blutverlust, Operationszeit und Hospitalisierungsdauer wurden ebenfalls prädiktive Korrelationen aller drei Scores beschrieben Auch hier kamen die Autoren zu dem Schluss, dass aufgrund der Heterogenität der Scoring-Systeme und der verfügbaren Studien weitere groß angelegte prospektive Studien sinnvoll erschienen<sup>141</sup>. Eine weitere Studie von 2021 ( $n = 78$ ) erstellt durch Karamik et al. weist in der univariaten Analyse ebenfalls den Bezug von C-Index zum prozentualen Absinken der GFR postoperativ nach ( $p = 0,037$ ). Für R.E.N.A.L. und PADUA konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden. Multivariat zeigte sich lediglich die wIT als prädiktiv für die NF.<sup>142</sup> Weitere Studien mit dem Fokus auf den R.E.N.A.L. – Score (Basu et al. 2019 und Zhou et al. 2017) konnten wiederum nebst dem Bedarf an intraoperativer Ischämie und perioperativen Blutverlust einen Zusammenhang zur Verschlechterung der postoperativen Nierenfunktion herstellen (Zhou, low vs. intermediate vs. high risk R.E.N.A.L.;  $\chi^2 = 6,206$ ;  $p = 0,045$ )<sup>209, 210</sup>. Der Trend der prädiktiven Diskrepanz hinsichtlich der postoperativen GFR wurde für den R.E.N.A.L. ebenfalls kategorisch (low vs. high) und linear für den C-Index durch

Sugiura et al. 2016 in einer weiteren Studie bestätigt.<sup>140</sup> Auch in einer größeren, retrospektiven Studie von Wang et al. 2018 (n=337, pT1-2NOMO, LPN/RAPN) zeigt ein erhöhtes Risiko für eine  $\geq 25\%$  GFR-Reduktion (sowohl short- als auch longterm) bei steigendem R.E.N.A.L.-Score ebenso wie eine verringerte Wahrscheinlichkeit für eine sich stabilisierende Nierenfunktion<sup>211</sup>. In dieser Arbeit konnten Tumore mit hoher Komplexität n. R.E.N.A.L. ( $\geq 10$  Pkt.) mit einem erhöhten Risiko für ein ANV nach PN gezeigt werden (OR 9,3; p=0,04). Für die NF im Follow-Up konnte in dieser Arbeit - im Gegensatz zu den zuletzt angeführten Vergleichsstudien - keine prädiktive Aussage getroffen werden

### *Benigne Histologie*

In dieser Studie zeigt sich ein benigner histologischer Befund protektiv gegenüber dem Auftreten von ANV (OR 0,284 p=0,002) sowohl in der Gesamtkohorte, als auch bei den Patienten mit präexistentes CKD  $\geq$  III (OR 0,07; p=0,006). In der aktuellen Literatur ließen sich keine Studien mit direkt vergleichbaren Endpunkten finden. Bauman et al. 2017 untersuchten in ihrer Arbeit die Inzidenz, Prädiktoren und der perioperative Outcome benigner Läsionen nach PN bei Verdacht eines RCC. Hierbei waren gutartige Raumforderungen mit einer verkürzten OP-Zeit (p<0,001), weniger Blutverlust (p<0,001) assoziiert, während keine Unterschiede in der Komplikations- oder Transfusionsrate festgestellt werden konnten. Ein niedriger R.E.N.A.L. Score (p=0,007) und niedriger BMI (p=0,02) sowie ein niedriges präoperatives Kreatinin(p=0,04) zeigten sich prädiktiv für einen benignen histologischen Befund<sup>212</sup>. Nandan et al. veröffentlichten 2020 eine Studie über den Outcome von RAPN bzw. RN benigner Histologien. Insgesamt wurden 2944 Fälle analysiert, wobei sich 543 benigne und 2401 maligne Raumforderungen ergaben. Benigne Raumforderungen waren mit dem weiblichen Geschlecht (p<0,001), geringerem BMI (p<0,001), kleinerem Tumolvolumen (p<0,001) niedrigerem R.E.N.A.L. Score (p<0,001), einer geringeren Rate an hilären Tumoren (p=0,001), höherem pT-Stadium (p<0,001), einer geringeren Rate an RN (p<0,001) und einer geringeren 30 Tage – Rehospitalisierungsrate assoziiert<sup>213</sup>. Kaushik et al. publizierten 2013 eine Arbeit mit dem Ziel das Gesamtüberleben und *new on set* CKD IV nach PN bzw. RN bei benignen Raumforderungen zu untersuchen. Die Ergebnisse stützen die bereits gezeigten Vorteile der PN verglichen zur RN hinsichtlich OS (p=0,032, max. Follow-Up 15 Jahre) und dem neuen Auftreten von CKD IV (p<0,001)<sup>214</sup>. Den Einfluss eines benignen Befundes hinsichtlich der NF allein bei (O)PN wurde nicht differenzierter erläutert. Zusammenfassend kann gesagt werden,

dass bisher wenig Langzeitdaten zur NF bei benignen Raumforderungen nach PN vorliegen und weitere Studien notwendig sind. Der retrospektive Aufbau als möglicher Confounder lässt sich nicht variieren, da prospektive Studien nach histologischer Sicherung aufgrund der Abänderung des Therapieschemata (zumeist AS) in den meisten Fällen nicht möglich sind.

### 5.2 Limitierung

Ein Großteil der erhobenen Daten wurden retrospektiv erhoben und unterliegen somit den damit verbundenen Bias. Zudem handelt es sich um eine single-center Studie mit geringer Fallzahl, weshalb eine externe Validierung der erzielten Ergebnisse mittels - falls möglich randomisierter- prospektiver, multizentrischer Studien notwendig ist. Des Weiteren muss eine CKD über 3 Monate bestehen damit Definition erfüllt ist. Das Follow-Up wurde jedoch – zumeist durch die nachbehandelnden Hausärzte oder niedergelassenen Urologen mit unregelmäßigen stichprobenartigen Kreatinin Kontrollen durchgeführt. Somit ist die Aussagekraft der einzelnen Werte – auch durch mögliche tagesabhängige Schwankungen –eingeschränkt und Einflüsse wie z.B. durch Trinkmenge, körperliche Verfassung, kurzfristige Einnahme nephrotoxischer Medikamente etc. bleiben unbekannt. Ebenso ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse im maximalen Beobachtungszeitraum eingeschränkt. Während für alle Patienten Follow-Up Daten für den Moment 6 Monate nach OP vorliegen, variieren die Daten in der weiteren Nachsorge bzgl. ihres Erhebungsabstandes zum OP-Zeitpunkt (von 1-5 Jahre postoperativ). Somit fand die weitere Nachsorge nicht zu einheitlichen Zeitpunkten statt, was ihre Vergleichbarkeit reduziert. Die in der deskriptiven Datenerhebung vorkommenden RAPN wurden ebenfalls nach der Vorerfahrung der Operateure ausgewertet. Diese wurde jedoch nur Anhand der bereits durchgeführten OPN klassifiziert. Laparoskopische Vorerfahrung wurde diesbezüglich nicht detailliert erhoben. Eine weitere Limitierung, welche schlussendlich allen Observationsstudien obliegt, sind potenzielle Confounder-Einflüsse durch (un-) bekannte Variablen, welche einen Einfluss auf die hier vorgestellten Ergebnisse genommen haben könnten.



### 5.3 Ausblick

#### 5.3.1 Biomarker als unabhängige prognostische Prädiktoren für CKD-Upstaging

Mehrere Studien haben bereits Prädiktoren für die NF nach PN untersucht. Hierbei wurden – analog zu dieser Arbeit – sowohl Patienten- und tumorspezifische Charakteristika ebenso wie peri- und postoperative Merkmale miteinbezogen und analysiert.

Aktuell sind im Serum neben dem Kreatinin keine validen weiteren Biomarker bekannt, um ein ANV realistischer abbilden oder prognostizieren zu können. Hierfür wird weitere Forschung von Nöten sein. Bis dahin birgt der Ansatz von Bravi et al. die Dauer des ANV mit in die Interpretation als Prognosefaktor aufzunehmen ein vielversprechendes und leicht umzusetzendes Tool<sup>199</sup>. Takagi et al. suggerierte 2012 in ihrer Arbeit die LDH (Laktatdehydrogenase) und das ANV postoperativ als unabhängige Prädiktoren für eine Nierenfunktionseinschränkung (>25% d. Baseline) in einem Beobachtungszeitraum von 3-6 Monate nach OPN<sup>215</sup>. Foster et al. untersuchten u.a. das KIM-1 (kidney injury molecule 1) auf seine Signifikanz bzgl. Terminaler Niereninsuffizienz hin. Nach Anpassung an GFR-Baseline (gekoppelt an Albumin/Kreatinin Ratio) und Alter konnte eine erhöhte Messbarkeit bei ESRD Patienten festgestellt werden. Eine Signifikanz hinsichtlich des KIM-1 als kontinuierlicher Prädiktor der GFR konnte nicht gezeigt werden<sup>216</sup>. In einem Review von Antonelli et al 2020 bzgl. Biomarker als Prädiktoren für ANV wurden das Cystatin C und das Neutrophile Gelatinase-assoziierte Licocalin im Harn (NGAL) als 3-24h vor Kreatinin Anstieg im Serum bzw. im Harn nachweisbar hervorgehoben<sup>91</sup>. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 und insulin-like growth factor binding protein 7 - zwei Zellzyklus-Terminierungs-Marker – zeigten bei Bihorac et al. 2014 ebenfalls prognostische Fähigkeiten bezüglich eines ANV nach PN<sup>217</sup>. Die klinische Anwendbarkeit ist noch nicht eindeutig geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen. In einem anderen Review von Bahler et al. 2016 wird zudem das Kidney injury molecule-1 (KIM-1) im Zusammenhang mit ischämischer oder nephrotoxischer Nierenschädigung genannt. KIM-1 wurde bei Foster et al. 2015 mit terminalem Nierenversagen (engl. end stage renal disease / ESRD) in Verbindung gebracht während NGAL keine signifikante Assoziation zeigte<sup>216</sup>.

Im Kontext der assoziierten chron. Nierenfunktionseinschränkung durch postoperatives ANV nach PN könnte ein frühzeitiger Nachweis von validen Biomarkern mit der Möglichkeit einer zeitnahen Nephro-protektiven Therapie einhergehen.

### 5.3.2 Erweiterte Nierenparenchym-schonende Chirurgie / Extended NSS / eNSS

Ein weiterer Aspekt, welcher in dieser Arbeit (noch) nicht berücksichtigt wurde, betrifft die chirurgische Herangehensweise der Nierentumorexzision bzw. –enukleation und die sich anschließende Verschlusstechnik der Niere. Mit der Zeit wurde der zu berücksichtigende tumorfreie Rand (engl. tumor free margin) bei PN durch den Nachweis eines vergleichbaren onkologischen Outcomes durch entsprechende Arbeiten immer kleiner und geht aktuell bis zur Tumorenukektion<sup>218, 219</sup>. Weiterführend ist die Art der Verschlusstechnik (kortikale Renorrhaphie vs. Gewebe-Kleber / engl. tissue adhesive substance) der Niere bei RAPN und OPN mehr ins Zentrum von aktuellen Studien gerückt, um weniger invasive Verfahren auf ihren positiven Einfluss auf die NF bei gleichbleibender onkologischer Sicherheit hin zu untersuchen. Hidas et al. konnten 2016 zeigen, dass der FVL durch alternative Verschlussmethoden verringert werden kann (11,5% vs. 20,4%,  $p < 0,02$ )<sup>220</sup>. Weitere Studien – wie z.B. Bahler et al. zeigen ähnliche Ergebnisse<sup>221</sup>, während Takagi et al. diesen Trend nicht bestätigen konnten<sup>222</sup>. Schwierigkeiten bereitet jedoch nach wie vor eine fehlende valide Methode zur präzisen Quantifizierung von FVL, da bildgebende Verfahren zur Messung von Gewebeverlust durch hypertrophe Kompensationsmechanismen verfälscht werden können<sup>186</sup>. Hier – gemeinsam mit weiteren prospektiven Analysen zu „non-Renorrhaphie“-Verschlusstechniken – ergeben sich interessante Aspekte, die es weiter zu untersuchen gilt

## 6 Zusammenfassung

Die Nierenteilresektion (PN) gilt als Goldstandard in der Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms. Eine relevante postoperative Komplikation ist das akute Nierenversagen (ANV), das in bis zu 41% der Patienten beobachtet wird. Im langfristigen Verlauf kann es zudem zu einer signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion (CKD) bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz kommen. Welche Gewichtung modifizierbaren und nicht modifizierbaren Einflussgrößen in Bezug auf das Auftreten eines ANV und für die Entstehung einer CKD nach PN zukommt, ist in der aktuellen Literatur nicht eindeutig geklärt. Somit ist aktuell unklar, ob und welche Form der präoperativen Optimierung einen positiven Einfluss auf die postoperative Nierenfunktion hat.

Ziel der Doktorarbeit war es, Risikofaktoren für ein ANV (primärer Endpunkt) zu identifizieren. Als sekundäre Endpunkte wurde die Verschlechterung der Nierenfunktion (GFR-Drop von min. 25% nach Nierenteilresektion) nach 6 Monaten und langfristig ( $\emptyset$  25,6 Monate) festgelegt. Die präoperative Kenntnis potenziell modifizierbarer Risikofaktoren würde es zukünftig erlauben, einen optimierten peri- und postoperativen Outcome und den Erhalt der Nierenfunktion zu erreichen und somit assoziierte Aspekte wie Gesamtüberleben (OS) und kardiovaskuläre Ereignisse zu verbessern. Zudem sollten nicht modifizierbare, jedoch prädiktive Variablen für ein positives Ergebnis identifiziert werden, um die Indikationsstellung zur PN (im Gegensatz zu Active Surveillance, Fokaltherapie) zu erleichtern.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden 238 Patienten retrospektiv nach Nierenteilresektion anhand ihrer demographischen, tumor- und behandlungsassoziierten Variablen ausgewertet. Das Auftreten eines akuten Nierenversagens wurde gemäß den KDIGO-Kriterien definiert. Die Nierenfunktion wurde im kurzfristigen Follow-Up (6 Monate postoperativ) sowie langfristig ( $\emptyset$  25,6 Monaten) erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte mit STATA Version 17 (StataCorp, USA) unter Zuhilfenahme von Fisher-Test, Chi<sup>2</sup>-Test, T-Test bzw. Wilcoxon Rangsummentest für die deskriptive Analyse sowie des Wald-Tests für die Berechnung der Odds Ratios (OR). P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant interpretiert. Für die multivariaten logistischen Modelle wurde ein Backward-Verfahren angewandt.

Die Kohorte setzte sich aus 68% (162) Männer und 32% (76) Frauen mit homogener Morbidität (ASA II 63%) zusammen. In 92% wurde eine offene Nierenteilresektion durchgeführt (vs. 7%

## Zusammenfassung

RAPN und 1% RN). Ischämie wurde bei 74% OPN (offener Nierenteilresektion) und 94% RAPN (roboter-assistierter Nierenteilresektion) angewandt. Ein ANV wurde bei 26,5% sowie ein *de novo* CKD Upstaging  $\geq$  II bei 2,5% und ein GFR-Drop von min. 25% 12,2% nach 6 Monaten postoperativ verzeichnet. Histologisch ergaben sich 77% maligne Pathologien. Der Median des R.E.N.A.L. lag bei 7 Pkt. [4-11], NePhRO bei 8 Pkt. [4-12], PADUA bei 8 Pkt. [6-14], C-Index im Mittel bei 2,88 ( $\pm$ 2,01) und ABC Score bei 2 Pkt. [1-4]. Bei zu geringer Fallzahl und eingeschränkter Vergleichbarkeit wurden die roboter-assistierten Nierenteilresektionen (RAPN) und radikalen Nephrektomien (RN) von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Mit einem erhöhten Risiko für ein ANV zeigten sich in der univariaten Analyse: männliches Geschlecht (OR 4,8;  $p < 0,001$ ), Patienten mit Einzelniere (OR 5,8;  $p = 0,002$ ) und der EVL (gesunder Parenchymverlust)  $\geq 26,53\text{ccm}$  (OR 3,17;  $p = 0,017$ ). Bei präexistenter CKD ( $\geq$ III) zeigten sich die benigne Histologie (OR 0,07;  $p = 0,006$ ). als protektiv. Sowohl uni-also auch multivariat zeigten sich der intraoperative Blutverlust  $>500\text{ml}$  (UV: OR 4,01;  $p = 0,008$  bzw. MV: OR 4,85;  $p < 0,027$ ) und eine hochkomplexe Tumoranatomie prädiktiv für ein ANV (R.E.N.A.L.  $\geq 10$ ; UV: OR 9,3;  $p = 0,04$  bzw. MV: OR 13,9;  $p < 0,025$ ). 6 Monate postoperativ waren ein fortgeschrittenes T-Stadium ( $>$ III; UV: OR 6,33;  $p = 0,035$ ; MV: OR 10,47;  $p = 0,016$  und ein stattgehabtes ANV (UV: OR 2,85;  $p = 0,036$ ) signifikant mit einer reduzierten Nierenfunktion (GFR Drop min. 25%) assoziiert. In der Subgruppe mit präexistenter CKD  $\geq$  III korrelierte die Ischämiezeit  $> 30\text{min}$  mit der NF postoperativ (UV: OR 10;  $p = 0,021$ ; MV: OR 8,7;  $p = 0,048$ ). Das Auftreten eines ANV spielte in dieser Subgruppe keine signifikante Rolle. Im langfristigen Follow-Up war das ANV (UV: OR 4,11;  $p = 0,032$  bzw. MV: OR 3,71;  $p = 0,048$ ) mit einer postoperativen Einschränkung der Nierenfunktion assoziiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass nicht modifizierbare Parameter wie Geschlecht, das Vorliegen einer Einzelniere sowie eine komplexere Tumormorphologie ein Risiko für ANV und CKD-Entwicklung darstellen. Das ANV zeigte sich als signifikanter Risikofaktor für die langfristig eingeschränkte Nierenfunktion nach OPN. Insbesondere bei älteren und männlichen Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Indikation zur PN streng gestellt und bei lokal begrenzten Tumoren (pT1N0M0) an onkologisch vergleichbare Alternativen wie die AS gedacht werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Registries ENOC: European incidence database V2.3, 730 entity dictionary. Lyon, 2001
2. Lindblad P: Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*, 93: 88-96, 2004
3. *Krebs in Deutschland 2011/ 2012*, Berlin, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, 2015 10.17886/rkipubl-2015-004
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49: 1374-1403, 2013 10.1016/j.ejca.2012.12.027
5. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK: The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*, 176: 2353-2358, 2006 10.1016/j.juro.2006.07.130
6. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P: Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *International journal of cancer*, 114: 101-108, 2005 10.1002/ijc.20618
7. Kreiger N, Marrett LD, Dodds L, Hilditch S, Darlington GA: Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*, 4: 101-110, 1993
8. Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP: Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Ann Epidemiol*, 13: 245-251, 2003
9. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR: Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC cancer*, 8: 387, 2008 10.1186/1471-2407-8-387
10. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*, 371: 569-578, 2008 10.1016/s0140-6736(08)60269-x
11. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al.: Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol*, 168: 268-277, 2008 10.1093/aje/kwn122
12. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, et al.: Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer*, 118: 728-738, 2006 10.1002/ijc.21398
13. Luo J, Margolis KL, Adami HO, Lopez AM, Lessin L, Ye W: Body size, weight cycling, and risk of renal cell carcinoma among postmenopausal women: the Women's Health Initiative (United States). *Am J Epidemiol*, 166: 752-759, 2007 10.1093/aje/kwm137
14. Nicodemus KK, Sweeney C, Folsom AR: Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women. *International journal of cancer*, 108: 115-121, 2004 10.1002/ijc.11532
15. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jr., Jarvholm B: Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *The New England journal of medicine*, 343: 1305-1311, 2000 10.1056/nejm200011023431804
16. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0, Available at: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-0170I-I\\_S3\\_Nierenzellkarzinom\\_2015-09.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-0170I-I_S3_Nierenzellkarzinom_2015-09.pdf).

17. Hu J, Ugnat AM, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research G: Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Eur J Cancer*, 41: 770-778, 2005  
10.1016/j.ejca.2005.01.003
18. Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, Nilsen TI: Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *British journal of cancer*, 97: 112-114, 2007 10.1038/sj.bjc.6603823
19. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, et al.: Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*, 167: 438-446, 2008 10.1093/aje/kwm321
20. Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS, Stergachis A, LaCroix AZ, Barlow WE: Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol*, 149: 521-530, 1999
21. Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC, et al.: A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control*, 16: 1099-1106, 2005 10.1007/s10552-005-0349-8
22. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al.: Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 18: 801-807, 2009 10.1158/1055-9965.epi-08-0601
23. Gudbjartsson T, Jonasdottir TJ, Thoroddsen A, Einarsson GV, Jonsdottir GM, Kristjansson K, et al.: A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *International journal of cancer*, 100: 476-479, 2002  
10.1002/ijc.10513
24. George SM, Park Y, Leitzmann MF, Freedman ND, Dowling EC, Reedy J, et al.: Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, 89: 347-353, 2009 10.3945/ajcn.2008.26722
25. Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, Park Y, Ward MH, Rothman N, et al.: Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *The American journal of clinical nutrition*, 95: 155-162, 2012 10.3945/ajcn.111.019364
26. Song DY, Song S, Song Y, Lee JE: Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *British journal of cancer*, 106: 1881-1890, 2012 10.1038/bjc.2012.136
27. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al.: Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol*, 23: 2235-2244, 2012  
10.1093/annonc/mds022
28. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A: Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*, 163: 426-430, 2000
29. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B: Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int*, 90: 358-363, 2002
30. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y: Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol*, 172: 863-866, 2004 10.1097/01.ju.0000136315.80057.99
31. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al.: The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*, 183: 131-133, 1997 10.1002/(SICI)1096-9896(199710)183:2<131::AID-PATH931>3.0.CO;2-G
32. Brugarolas J: Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 32: 1968-1976, 2014 10.1200/JCO.2012.45.2003

33. Beck SDW: Effect of Papillary and Chromophobe Cell Type on Disease-Free Survival After Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 11: 71-77, 2003  
10.1245/aso.2004.06.016
34. TSUI K-H, SHVARTS, O., SMITH, R. B., FIGLIN, R. A., deKERNION, J. B., & BELLDEGRUN, A.: PROGNOSTIC INDICATORS FOR RENAL CELL CARCINOMA - A MULTIVARIATE ANALYSIS OF 643 PATIENTS USING THE REVISED 1997 TNM STAGING CRITERIA.pdf. *The Journal of Urology*, 163(4), 1090–1095, 2000 10.1016/s0022-5347(05)67699-9
35. 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*, 48: 2347-2352, 2012 10.1016/j.ejca.2012.05.002
36. 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*, 110: 76-83, 2012 10.1111/j.1464-410X.2011.10690.x
37. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM: The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*, 70: 93-105, 2016 10.1016/j.eururo.2016.02.029
38. Liu S, Lee S, Rashid P, Bangash H, Hamid A, Lau J, et al.: Active surveillance is suitable for intermediate term follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous core biopsy. *BJU Int*, 118 Suppl 3: 30-34, 2016 10.1111/bju.13538
39. <EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2019.pdf>.
40. Edge SB, Compton CC: The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*, 17: 1471-1474, 2010 10.1245/s10434-010-0985-4
41. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al.: Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria—What has changed and why? *Virchows Archiv*, 472: 519-531, 2017 10.1007/s00428-017-2276-y
42. Dunnick NR: Renal cell carcinoma: staging and surveillance. *Abdominal Radiology*, 41: 1079-1085, 2016 10.1007/s00261-016-0692-0
43. Delahunt B CJ, Martignoni G, et al.: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters .pdf>. *Am J Surg Pathol* ;37:1490–504, 2013 10.1097/pas.0b013e318299f0fb
44. Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith J, Stewart GD: Epidemiology and screening for renal cancer. *World Journal of Urology*, 36: 1341-1353, 2018 10.1007/s00345-018-2286-7
45. Capitanio U, Montorsi F: Renal cancer. *The Lancet*, 387: 894-906, 2016 10.1016/s0140-6736(15)00046-x
46. Ganesh S. Palapattu M, Blaine Kristo, MD, Jacob Rajfer, MD: Paraneoplastic Syndromes in Urologic Malignancy - The Many Faces of Renal Cell Carcinoma. *Rev Urol*, 4(4):163-70, 2002
47. Sheth S SJ, 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*: No:S237-254, 2001
48. Israel GM BM: How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*, 236(2):441-50. , 2005 10.1148/radiol.2362040218
49. Israel GM BM: Pitfalls in Renal Mass Evaluation and How to Avoid Them1. *Radiographics*, 28(5):1325-38, 2008

50. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al.: EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol*, 58: 398-406, 2010 10.1016/j.eururo.2010.06.032
51. Johns Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ: Improved Assessment of Renal Lesions in Pregnancy With Magnetic Resonance Imaging. *Urology*, 74: 535-539, 2009 10.1016/j.urology.2008.07.050
52. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B: [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma]. *Der Radiologe*, 32: 121-126, 1992
53. Mensink SDBaHJA: Can Duplex Doppler Ultrasound Replace Computerized Tomography in Staging Patients with Renal Cell Carcinoma? *Scand J Urol Nephrol*, Apr;32(2):87-91, 1998
54. STEVEN C. CAMPBELL JF, ANDREW C. NOVICK,\* FRANK STEINBACH, MICHAEL STOCKLE, ERIC A. KLEIN, D W A U A FILIPAS, HOWARD S. LEVIN, STEPHAN STORKEL, FRANZ SCHWEDEN, NANCY A. OBUCHOWSKI AM) JONATHAN HALE: INTRAOPERATIVE EVALUATION OF RENAL CELL CARCINOMA: A PROSPECTIVE STUDY OF THE ROLE OF ULTRASONOGRAPHY AND HISTOPATHOLOGICAL FROZEN SECTIONS. *THE JOURNAL OF UROLOGY*, Vol. 155. 1191-1195, 1996
55. Stock K, Kübler H, Maurer T, Slotta-Huspenina J, Holzapfel K: CEUS – Diagnostik solider Nierentumoren. *Der Radiologe*, 58: 553-562, 2018 10.1007/s00117-018-0392-6
56. 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 International*, 99: 579-585, 2007 10.1111/j.1464-410X.2006.06674.x
57. 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. *Journal of Urology*, 180: 2333-2337, 2008 10.1016/j.juro.2008.08.014
58. Volpe A, Finelli A, Gill IS, Jewett MAS, Martignoni G, Polascik TJ, et al.: Rationale for Percutaneous Biopsy and Histologic Characterisation of Renal Tumours. *European Urology*, 62: 491-504, 2012 10.1016/j.eururo.2012.05.009
59. Tomaszewski JJ, Kutikov A: Small renal mass management in the elderly and the calibration of risk. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 33: 197-200, 2015 10.1016/j.urolonc.2015.02.005
60. Deng H, Fan Y, Yuan F, Wang L, Hong Z, Zhan J, et al.: Partial nephrectomy provides equivalent oncologic outcomes and better renal function preservation than radical nephrectomy for pathological T3a renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Int Braz J Urol*, 46, 2020 10.1590/s1677-5538.ibju.2020.0167
61. Butler BP, et al: <MANAGEMENT OF SMALL UNILATERAL RENAL CELL CARCINOMAS - RADICAL VERSUS NEPHRON-SPARING SURGERY.pdf>. *Urology* 45: 34, 1995
62. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, et al.: Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*, 104: 470-475, 2009 10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x
63. D'Armiento M, et al: <Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy - a prospective study.pdf>. *Br J Urol* 79: 15, 1997
64. Lee J.H. ea: <Comparison of the Surgical Outcome and Renal Function between Radical and Nephron-sparing Surgery for Renal Cell Carcinomas.pdf>. *Korean J Urol*: 671, 2007
65. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al.: A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome



- of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 59: 543-552, 2011 10.1016/j.eururo.2010.12.013
66. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al.: Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*, 62: 1097-1117, 2012 10.1016/j.eururo.2012.07.028
67. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, et al.: Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*, 179: 468-471; discussion 472-463, 2008 10.1016/j.juro.2007.09.077
68. 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*, 181: 55-61; discussion 61-52, 2009 10.1016/j.juro.2008.09.017
69. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS, Urologic Diseases in America P: Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*, 112: 511-520, 2008 10.1002/cncr.23218
70. Lee MYS-JYDI: Selective Arterial Clamping Versus Hilar Clamping for Minimally Invasive Partial Nephrectomy. *Curr Urol Rep*, 17:40, 2016 10.1111/bju
71. 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 International*, 118: 692-705, 2016 10.1111/bju.13580
72. Abe T, Sazawa A, Harabayashi T, Shinohara N, Maruyama S, Morita K, et al.: Renal Hypothermia with Ice Slush in Laparoscopic Partial Nephrectomy: The Outcome of Renal Function. *Journal of Endourology*, 26: 1483-1488, 2012 10.1089/end.2012.0122
73. Arai Y, Kaiho Y, Saito H, Yamada S, Mitsuzuka K, Miyazato M, et al.: Renal Hypothermia Using Ice-cold Saline for Retroperitoneal Laparoscopic Partial Nephrectomy: Evaluation of Split Renal Function With Technetium-99m-Dimercaptosuccinic Acid Renal Scintigraphy. *Urology*, 77: 814-818, 2011 10.1016/j.urology.2010.12.007
74. Banapour P, Abdelsayed GA, Bider-Canfield Z, Elliott PA, Kilday PS, Chien GW: Nephrometry score matched robotic vs. laparoscopic vs. open partial nephrectomy. *J Robot Surg*, 12: 679-685, 2018 10.1007/s11701-018-0801-x
75. Masson-Lecomte A, Yates DR, Hupertan V, Haertig A, Chartier-Kastler E, Bitker MO, et al.: A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol*, 31: 924-929, 2013 10.1016/j.urolonc.2011.08.004
76. Wang Y, Shao J, Ma X, Du Q, Gong H, Zhang X: Robotic and open partial nephrectomy for complex renal tumors: a matched-pair comparison with a long-term follow-up. *World J Urol*, 35: 73-80, 2017 10.1007/s00345-016-1849-8
77. Goyal J, Verma P, Sidana A, Georgiades CS, Rodriguez R: Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. *J Endourol*, 26: 1413-1419, 2012 10.1089/end.2012.0244
78. Jiang K, Tang K, Guo X, Liu H, Chen H, Chen Z, et al.: Laparoscopic cryoablation vs. percutaneous cryoablation for treatment of small renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8: 27635-27644, 2017 10.18632/oncotarget.15273
79. Desai MM, Aron M, Gill IS: Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology*, 66: 23-28, 2005 10.1016/j.urology.2005.06.114

80. Haber GP, Lee MC, Crouzet S, Kamoi K, Gill IS: Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int*, 109: 118-124, 2012  
10.1111/j.1464-410X.2011.10287.x
81. Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, Miocinovic R, Hillyer S, Hernandez A, et al.: Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol*, 61: 899-904, 2012 10.1016/j.eururo.2012.01.007
82. 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. *Eur Urol*, 68: 980-992, 2015 10.1016/j.eururo.2015.04.010
83. Klatte T, Mauermann J, Heinz-Peer G, Waldert M, Weibl P, Klingler HC, et al.: Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *J Endourol*, 25: 991-997, 2011  
10.1089/end.2010.0615
84. Rivero JR, De La Cerda J, 3rd, Wang H, Liss MA, Farrell AM, Rodriguez R, et al.: Partial Nephrectomy versus Thermal Ablation for Clinical Stage T1 Renal Masses: Systematic Review and Meta-Analysis of More than 3,900 Patients. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 29: 18-29, 2018 10.1016/j.jvir.2017.08.013
85. Larcher A, Fossati N, Mistretta F, Lughezzani G, Lista G, Dell'Oglio P, et al.: Long-term oncologic outcomes of laparoscopic renal cryoablation as primary treatment for small renal masses. *Urol Oncol*, 33: 22.e21-22.e29, 2015 10.1016/j.urolonc.2014.09.003
86. Chang X, Zhang F, Liu T, Ji C, Zhao X, Yang R, et al.: Radio frequency ablation versus partial nephrectomy for clinical T1b renal cell carcinoma: long-term clinical and oncologic outcomes. *J Urol*, 193: 430-435, 2015 10.1016/j.juro.2014.07.112
87. Ramirez D, Ma YB, Bedir S, Antonelli JA, Cadeddu JA, Gahan JC: Laparoscopic radiofrequency ablation of small renal tumors: long-term oncologic outcomes. *J Endourol*, 28: 330-334, 2014 10.1089/end.2013.0542
88. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, et al.: Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol*, 67: 252-259, 2015 10.1016/j.eururo.2014.07.021
89. Johnson S, Pham KN, See W, Begun FP, Langenstroer P: Laparoscopic cryoablation for clinical stage T1 renal masses: long-term oncologic outcomes at the Medical College of Wisconsin. *Urology*, 84: 613-618, 2014 10.1016/j.urology.2014.03.055
90. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, et al.: Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol*, 68: 408-415, 2015  
10.1016/j.eururo.2015.02.001
91. Antonelli A, Allinovi M, Cocci A, Russo GI, Schiavina R, Rocco B, et al.: The Predictive Role of Biomarkers for the Detection of Acute Kidney Injury After Partial or Radical Nephrectomy: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Focus*, 6: 344-353, 2020  
10.1016/j.euf.2018.09.020
92. Kawamura N, Yokoyama M, Tanaka H, Nakayama T, Yasuda Y, Kijima T, et al.: Acute kidney injury and intermediate-term renal function after clampless partial nephrectomy. *Int J Urol*, 26: 113-118, 2019 10.1111/iju.13799
93. Abdeldaeim HM, Abou Youssif TM, Abdel Wahab MM, Kotb AF, El Gebaly OF, Mokhless IA: Prospective randomized comparison between cold and warm ischemia in patients with renal insufficiency undergoing partial nephrectomy. *Urology*, 85: 862-868, 2015  
10.1016/j.urology.2014.11.046

94. 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*, 75: 1236-1242, 2000 10.4065/75.12.1236
95. Leppert JT, Lamberts RW, Thomas IC, Chung BI, Sonn GA, Skinner EC, et al.: Incident CKD after Radical or Partial Nephrectomy. *J Am Soc Nephrol*, 29: 207-216, 2018 10.1681/asn.2017020136
96. 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*, 121: 93-100, 2018 10.1111/bju.13994
97. Yoo S, You D, Jeong IG, Hong B, Hong JH, Kim CS, et al.: Preserving Renal Function through Partial Nephrectomy Depends on Tumor Complexity in T1b Renal Tumors. *J Korean Med Sci*, 32: 495-501, 2017 10.3346/jkms.2017.32.3.495
98. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P: Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*, 59: 816-820, 2002 10.1016/s0090-4295(02)01501-7
99. Tatsugami K, Tanaka S, Ohtsubo S, Inokuchi J, Yokomizo A, Kuroiwa K, et al.: Causes of diminished renal function in the affected kidney after partial nephrectomy. *BJU Int*, 110: E357-361, 2012 10.1111/j.1464-410X.2012.011027.x
100. 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*, 34: 486.e481-486.e487, 2016 10.1016/j.urolonc.2016.05.025
101. Capitanio U, Larcher A, Terrone C, Antonelli A, Volpe A, Fiori C, et al.: End-Stage Renal Disease After Renal Surgery in Patients with Normal Preoperative Kidney Function: Balancing Surgical Strategy and Individual Disorders at Baseline. *Eur Urol*, 70: 558-561, 2016 10.1016/j.eururo.2016.03.023
102. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, Weight CJ, Larson BT, Gill IS, et al.: Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol*, 180: 2363-2368; discussion 2368-2369, 2008 10.1016/j.juro.2008.08.036
103. 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*, 163: 730-736, 2000
104. 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  $\geq$  4 cm - A Matched-Pair Single Institution Analysis. *Urologia internationalis*, 2016 10.1159/000448592
105. <An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation .pdf>.
106. Banerjee D, Chitalia N, Raja R, Bhandara T, Poulikakos D, Jha V: Metabolic syndrome in chronic kidney disease and renal transplant patients in North India. *Int Urol Nephrol*, 44: 937-943, 2012 10.1007/s11255-011-9998-6
107. Lee H, Kwak C, Kim HH, Byun SS, Lee SE, Hong SK: Diabetes Mellitus as an Independent Predictor of Survival of Patients Surgically Treated for Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score Matching Study. *J Urol*, 194: 1554-1560, 2015 10.1016/j.juro.2015.05.097
108. Choi YS, Park YH, Kim YJ, Kang SH, Byun SS, Hong SH: Predictive factors for the development of chronic renal insufficiency after renal surgery: a multicenter study. *Int Urol Nephrol*, 46: 681-686, 2014 10.1007/s11255-013-0534-8
109. Richards KA, Negron E, Cohn JA, Steinberg Z, Eggener SE, Shalhav AL: The impact of body mass index on renal functional outcomes following minimally invasive partial nephrectomy. *J Endourol*, 28: 1338-1344, 2014 10.1089/end.2014.0360

110. Chawla LS, Kimmel PL: Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int*, 82: 516-524, 2012 10.1038/ki.2012.208
111. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, Ravani P, Tonelli M, Faris P, et al.: Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation*, 123: 409-416, 2011 10.1161/circulationaha.110.970160
112. Go AS, Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Hsu, C. : Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New England Journal of Medicine*, 351(13), 1296–1305, 2004 10.1056/NEJMoa041031
113. Chang A, Kramer H: Should eGFR and albuminuria be added to the Framingham risk score? Chronic kidney disease and cardiovascular disease risk prediction. *Nephron Clin Pract*, 119: c171-177; discussion c177-178, 2011 10.1159/000325669
114. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK: Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 298: F1078-1094, 2010 10.1152/ajprenal.00017.2010
115. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S: ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest*, 117: 568-575, 2007 10.1172/jci31044
116. Go AS, Parikh CR, Ikizler TA, Coca S, Siew ED, Chinchilli VM, et al.: The assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae of acute kidney injury (ASSESS-AKI) study: design and methods. *BMC Nephrol*, 11: 22, 2010 10.1186/1471-2369-11-22
117. Hsu CY, Hsu RK, Liu KD, Yang J, Anderson A, Chen J, et al.: Impact of AKI on Urinary Protein Excretion: Analysis of Two Prospective Cohorts. *J Am Soc Nephrol*, 30: 1271-1281, 2019 10.1681/asn.2018101036
118. Hsu CY, Chinchilli VM, Coca S, Devarajan P, Ghahramani N, Go AS, et al.: Post-Acute Kidney Injury Proteinuria and Subsequent Kidney Disease Progression: The Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae in Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study. *JAMA Intern Med*, 180: 402-410, 2020 10.1001/jamainternmed.2019.6390
119. Levey AS, Coresh J: Chronic kidney disease. *Lancet*, 379: 165-180, 2012 10.1016/s0140-6736(11)60178-5
120. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C: Acute kidney injury. *Lancet*, 380: 756-766, 2012 10.1016/s0140-6736(11)61454-2
121. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE: Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int*, 76: 1089-1097, 2009 10.1038/ki.2009.332
122. Palevsky PM: Chronic-on-acute kidney injury. *Kidney Int*, 81: 430-431, 2012 10.1038/ki.2011.435
123. Capitano U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al.: Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol*, 67: 683-689, 2015 10.1016/j.eururo.2014.09.027
124. Lee H, Song BD, Byun SS, Lee SE, Hong SK: Impact of warm ischaemia time on postoperative renal function after partial nephrectomy for clinical T1 renal cell carcinoma: a propensity score-matched study. *BJU Int*, 121: 46-52, 2018 10.1111/bju.13968
125. Patel AR, Eggener SE: Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters. *Urol Oncol*, 29: 826-828, 2011 10.1016/j.urolonc.2011.02.015
126. Masson-Lecomte A, Bensalah K, Seringe E, Vaessen C, de la Taille A, Doumerc N, et al.: A prospective comparison of surgical and pathological outcomes obtained after robot-assisted or pure laparoscopic partial nephrectomy in moderate to complex renal tumours: results

- from a French multicentre collaborative study. *BJU Int*, 111: 256-263, 2013 10.1111/j.1464-410X.2012.11528.x
127. Crain DS, Spencer CR, Favata MA, Amling CL: Transureteral saline perfusion to obtain renal hypothermia: potential application in laparoscopic partial nephrectomy. *Jsls*, 8: 217-222, 2004
128. Kijvikai K, Viprakasit DP, Milhoua P, Clark PE, Herrell SD: A simple, effective method to create laparoscopic renal protective hypothermia with cold saline surface irrigation: clinical application and assessment. *J Urol*, 184: 1861-1866, 2010 10.1016/j.juro.2010.06.100
129. Hruby S, Lusuardi L, Jeschke S, Janetschek G: Cooling mechanisms in laparoscopic partial nephrectomy: are really necessary? *Arch Esp Urol*, 66: 139-145, 2013
130. Schoeppler GM, Klippstein E, Hell J, Häcker A, Trojan L, Alken P, et al.: Prolonged cold ischemia time for laparoscopic partial nephrectomy with a new cooling material: Freka-Gelice--a comparison of four cooling methods. *J Endourol*, 24: 1151-1154, 2010 10.1089/end.2010.0126
131. Cooper CA, Shum CF, Bahler CD, Sundaram CP: Intraoperative Mannitol Not Essential During Partial Nephrectomy. *J Endourol*, 32: 354-358, 2018 10.1089/end.2017.0415
132. Spaliviero M, Power NE, Murray KS, Sjoberg DD, Benfante NE, Bernstein ML, et al.: Intravenous Mannitol Versus Placebo During Partial Nephrectomy in Patients with Normal Kidney Function: A Double-blind, Clinically-integrated, Randomized Trial. *Eur Urol*, 73: 53-59, 2018 10.1016/j.eururo.2017.07.038
133. Novick AC: Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. *Urol Clin North Am*, 10: 637-644, 1983
134. 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*, 103: 1632-1635, 2009 10.1111/j.1464-410X.2008.08258.x
135. Marconi L, Desai MM, Ficarra V, Porpiglia F, Van Poppel H: Renal Preservation and Partial Nephrectomy: Patient and Surgical Factors. *Eur Urol Focus*, 2: 589-600, 2016 10.1016/j.euf.2017.02.012
136. Beksac AT, Shah QN, Paulucci DJ, Lewis S, Taouli B, Badani KK: A Comparison of Excisional Volume Loss Calculation Methods to Predict Functional Outcome After Partial Nephrectomy. *J Endourol*, 33: 35-41, 2019 10.1089/end.2018.0639
137. Sharma N, O'Hara J, Novick AC, Lieber M, Remer EM, Herts BR: Correlation between loss of renal function and loss of renal volume after partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol*, 179: 1284-1288, 2008 10.1016/j.juro.2007.11.071
138. Jimenez-Romero ME, Moreno-Cortes JC, Canelon-Castillo EY, Diez-Farto S, Santotoribio JD: Predictive Factors of Renal Function in Partial Laparoscopic Nephrectomy in Patients with a Kidney Tumor. *Curr Urol*, 13: 150-156, 2019 10.1159/000499277
139. Veccia A, Antonelli A, Uzzo RG, Novara G, Kutikov A, Ficarra V, et al.: Predictive Value of Nephrometry Scores in Nephron-sparing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2019 10.1016/j.euf.2019.11.004
140. Sugiura M, Suyama T, Kanesaka M, Fujimoto A, Hou K, Araki K, et al.: Usefulness of R.E.N.A.L Nephrometry Scoring System and Centrality Index Score for Predicting Outcome of Laparoscopic Partial Nephrectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 26: 784-788, 2016 10.1089/lap.2016.0025
141. Hu C, Sun J, Zhang Z, Zhang H, Zhou Q, Xu J, et al.: Parallel comparison of R.E.N.A.L., PADUA, and C-index scoring systems in predicting outcomes after partial nephrectomy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*, 10: 5062-5077, 2021 10.1002/cam4.4047

142. Karamık K, İslamoğlu E, Erdemir AG, Erol İ, Yıldız A, Anıl H, et al.: The associations of RENAL, PADUA and C-index nephrometry scores with perioperative outcomes and postoperative renal function in minimally invasive partial nephrectomy. *Turk J Urol*, 47: 14-21, 2021 10.5152/tud.2020.20247
143. 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*, 34: 545-551, 2016 10.1007/s00345-015-1648-7
144. Long JA, Arnoux V, Fiard G, Autorino R, Descotes JL, Rambeaud JJ, et al.: External validation of the RENAL nephrometry score in renal tumours treated by partial nephrectomy. *BJU Int*, 111: 233-239, 2013 10.1111/j.1464-410X.2012.11339.x
145. Draeger DL, Sievert KD, Hakenberg OW: Critical evaluation of the PADUA score in a retrospective analysis of open partial nephrectomy. *Turk J Urol*, 44: 208-212, 2018 10.5152/tud.2018.52721
146. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240: 205-213, 2004 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
147. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al.: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 67: 2089-2100, 2005 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x
148. Schmid M, Krishna N, Ravi P, Meyer CP, Becker A, Dalela D, et al.: Trends of acute kidney injury after radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol*, 34: 293 e291-293 e210, 2016 10.1016/j.urolonc.2016.02.018
149. 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*, 193: 1889-1898, 2015 10.1016/j.juro.2015.01.093
150. Campbell SC: A nonischemic approach to partial nephrectomy is optimal. No. *J Urol*, 187: 388-390, 2012
151. Kasiske BL, Anderson-Haag T, Ibrahim HN, Pesavento TE, Weir MR, Nogueira JM, et al.: A prospective controlled study of kidney donors: baseline and 6-month follow-up. *Am J Kidney Dis*, 62: 577-586, 2013 10.1053/j.ajkd.2013.01.027
152. Stevens PE, Levin A: Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*, 158: 825-830, 2013 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
153. 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. *Eur Urol*, 62: 696-703, 2012 10.1016/j.eururo.2012.03.051
154. Kutikov A, Uzzo RG: The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*, 182: 844-853, 2009 10.1016/j.juro.2009.05.035
155. Kriegmair MC, Mandel P, Moses A, Lenk J, Rothamel M, Budjan J, et al.: Defining Renal Masses: Comprehensive Comparison of RENAL, PADUA, NePhRO, and C-Index Score. *Clin Genitourin Cancer*, 15: 248-255 e241, 2017 10.1016/j.clgc.2016.07.029
156. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS: Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol*, 183: 1708-1713, 2010 10.1016/j.juro.2010.01.005

157. 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*, 12: e13-18, 2014 10.1016/j.clgc.2013.07.009
158. 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. *Eur Urol*, 56: 786-793, 2009 10.1016/j.eururo.2009.07.040
159. Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA, Guglielmetti GB, Di Paolo PL, Beluco Corradi R, et al.: An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. *Eur Urol*, 69: 72-79, 2016 10.1016/j.eururo.2015.08.008
160. Xu L, Li C, Zhao L, Zhou B, Luo C, Man X, et al.: Acute kidney injury after nephrectomy: a new nomogram to predict postoperative renal function. *BMC Nephrol*, 21: 181, 2020 10.1186/s12882-020-01839-0
161. Bravi CA, Vertosick E, Benfante N, Tin A, Sjoberg D, Hakimi AA, et al.: Impact of Acute Kidney Injury and Its Duration on Long-term Renal Function After Partial Nephrectomy. *Eur Urol*, 76: 398-403, 2019 10.1016/j.eururo.2019.04.040
162. Pannu N: Bidirectional relationships between acute kidney injury and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 22: 351-356, 2013 10.1097/MNH.0b013e32835fe5c5
163. Zabell J, Isharwal S, Dong W, Abraham J, Wu J, Suk-Ouichai C, et al.: Acute Kidney Injury after Partial Nephrectomy of Solitary Kidneys: Impact on Long-Term Stability of Renal Function. *J Urol*, 200: 1295-1301, 2018 10.1016/j.juro.2018.07.042
164. Kim NY, Hong JH, Koh DH, Lee J, Nam HJ, Kim SY: Effect of Diabetes Mellitus on Acute Kidney Injury after Minimally Invasive Partial Nephrectomy: A Case-Matched Retrospective Analysis. *J Clin Med*, 8, 2019 10.3390/jcm8040468
165. Capitano U, Larcher A, Cianflone F, Trevisani F, Nini A, Mottrie A, et al.: Hypertension and Cardiovascular Morbidity Following Surgery for Kidney Cancer. *Eur Urol Oncol*, 3: 209-215, 2020 10.1016/j.euo.2019.02.006
166. Zhu K, Song H, Zhang Z, Ma B, Bao X, Zhang Q, et al.: Acute kidney injury in solitary kidney patients after partial nephrectomy: incidence, risk factors and prediction. *Transl Androl Urol*, 9: 1232-1243, 2020 10.21037/tau.2020.03.45
167. Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC: Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J Urol*, 175: 1630-1633; discussion 1633, 2006 10.1016/s0022-5347(05)00991-2
168. Chang Seong Kim EHB, Seong Kwon Ma, Sun-Seog Kweon and Soo Wan Kim: Impact of partial nephrectomy on kidney function in patients with renal cell carcinoma. *BMC Nephrology*, 15:181, 2014
169. Takagi T, Kondo T, Iizuka J, Kobayashi H, Hashimoto Y, Nakazawa H, et al.: Postoperative renal function after partial nephrectomy for renal cell carcinoma in patients with pre-existing chronic kidney disease: a comparison with radical nephrectomy. *Int J Urol*, 18: 472-476, 2011 10.1111/j.1442-2042.2011.02765.x
170. 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  $\geq 4$  cm - A Matched-Pair Single Institution Analysis. *Urologia internationalis*, 98: 138-147, 2017 10.1159/000448592
171. Antonelli A, Minervini A, Sandri M, Bertini R, Bertolo R, Carini M, et al.: Below Safety Limits, Every Unit of Glomerular Filtration Rate Counts: Assessing the Relationship Between Renal Function and Cancer-specific Mortality in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 74: 661-667, 2018 10.1016/j.eururo.2018.07.029

172. Mottrie A, De Naeyer G, Schatteman P, Carpentier P, Sangalli M, Ficarra V: Impact of the learning curve on perioperative outcomes in patients who underwent robotic partial nephrectomy for parenchymal renal tumours. *Eur Urol*, 58: 127-132, 2010 10.1016/j.eururo.2010.03.045
173. Larcher A, Muttin F, Peyronnet B, De Naeyer G, Khene ZE, Dell'Oglio P, et al.: The Learning Curve for Robot-assisted Partial Nephrectomy: Impact of Surgical Experience on Perioperative Outcomes. *Eur Urol*, 75: 253-256, 2019 10.1016/j.eururo.2018.08.042
174. Maurice MJ, Ramirez D, Malkoç E, Kara Ö, Nelson RJ, Caputo PA, et al.: Predictors of Excisional Volume Loss in Partial Nephrectomy: Is There Still Room for Improvement? *Eur Urol*, 70: 413-415, 2016 10.1016/j.eururo.2016.05.007
175. Peyronnet B, Tondut L, Bernhard JC, Vaessen C, Doumerc N, Sebe P, et al.: Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. *BJU Int*, 121: 916-922, 2018 10.1111/bju.14175
176. Dagenais J, Bertolo R, Garisto J, Maurice MJ, Mouracade P, Kara O, et al.: Variability in Partial Nephrectomy Outcomes: Does Your Surgeon Matter? *Eur Urol*, 75: 628-634, 2019 10.1016/j.eururo.2018.10.046
177. Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, Stief C, Gill I, Guazzoni G, et al.: Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol*, 56: 625-634, 2009 10.1016/j.eururo.2009.07.016
178. Song C, Bang JK, Park HK, Ahn H: Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol*, 181: 48-53; discussion 53-44, 2009 10.1016/j.juro.2008.09.030
179. 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*, 192: 665-670, 2014 10.1016/j.juro.2014.03.036
180. Hung AJ, Cai J, Simmons MN, Gill IS: "Trifecta" in partial nephrectomy. *J Urol*, 189: 36-42, 2013 10.1016/j.juro.2012.09.042
181. Nguyen MM, Gill IS: Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol*, 179: 627-632; discussion 632, 2008 10.1016/j.juro.2007.09.086
182. Baumert H, Ballaro A, Shah N, Mansouri D, Zafar N, Molinié V, et al.: Reducing warm ischaemia time during laparoscopic partial nephrectomy: a prospective comparison of two renal closure techniques. *Eur Urol*, 52: 1164-1169, 2007 10.1016/j.eururo.2007.03.060
183. 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*, 79: 356-360, 2012 10.1016/j.urology.2011.10.031
184. Uzzo RG, Novick AC: Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*, 166: 6-18, 2001
185. Bertolo R, Garisto J, Dagenais J, Agudelo J, Armanyous S, Lioudis M, et al.: Cold Versus Warm Ischemia Robot-Assisted Partial Nephrectomy: Comparison of Functional Outcomes in Propensity-Score Matched "At Risk" Patients. *J Endourol*, 32: 717-723, 2018 10.1089/end.2018.0383
186. Bahler CD, Sundaram CP: Effect of Renal Reconstruction on Renal Function After Partial Nephrectomy. *J Endourol*, 30 Suppl 1: S37-41, 2016 10.1089/end.2016.0055
187. Campbell SC, Mir MC, Zhang Z, Zhao J: Re: renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. *Eur Urol*, 68: 539, 2015 10.1016/j.eururo.2015.05.029
188. Martini A, Sfakianos JP, Paulucci DJ, Abaza R, Eun DD, Bhandari A, et al.: Predicting acute kidney injury after robot-assisted partial nephrectomy: Implications for patient



- selection and postoperative management. *Urol Oncol*, 37: 445-451, 2019  
10.1016/j.urolonc.2019.04.018
189. Rajan S, Babazade R, Govindarajan SR, Pal R, You J, Mascha EJ, et al.: Perioperative factors associated with acute kidney injury after partial nephrectomy. *Br J Anaesth*, 116: 70-76, 2016 10.1093/bja/aev416
190. Schmid M, Abd-El-Barr AE, Gandaglia G, Sood A, Olugbade K, Jr., Ruhotina N, et al.: Predictors of 30-day acute kidney injury following radical and partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol*, 32: 1259-1266, 2014 10.1016/j.urolonc.2014.05.002
191. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL: Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *The New England journal of medicine*, 371: 58-66, 2014 10.1056/NEJMra1214243
192. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR: Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 90: 1142-1148, 2010  
10.1016/j.athoracsur.2010.04.039
193. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al.: Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*, 20: 223-228, 2009  
10.1681/asn.2007080837
194. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al.: Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol*, 17: 1135-1142, 2006 10.1681/asn.2005060668
195. U.S. Renal Data System. USRDS 2007 annual data report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health. 2007
196. Coca SG, King JT, Jr., Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR: The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int*, 78: 926-933, 2010 10.1038/ki.2010.259
197. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G: Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol*, 26: 2231-2238, 2015  
10.1681/ASN.2014070724
198. Welten GM, Schouten O, Chonchol M, Hoeks SE, Feringa HH, Bax JJ, et al.: Temporary worsening of renal function after aortic surgery is associated with higher long-term mortality. *Am J Kidney Dis*, 50: 219-228, 2007 10.1053/j.ajkd.2007.04.002
199. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kim SW: Usefulness of the duration of acute kidney injury for predicting renal function recovery after partial nephrectomy. *Ann Transl Med*, 7: S236, 2019  
10.21037/atm.2019.08.38
200. Li L, Lau WL, Rhee CM, Harley K, Kovesdy CP, Sim JJ, et al.: Risk of chronic kidney disease after cancer nephrectomy. *Nat Rev Nephrol*, 10: 135-145, 2014 10.1038/nrneph.2013.273
201. Zhang Z, Zhao J, Dong W, Remer E, Li J, Demirjian S, et al.: Acute Kidney Injury after Partial Nephrectomy: Role of Parenchymal Mass Reduction and Ischemia and Impact on Subsequent Functional Recovery. *Eur Urol*, 69: 745-752, 2016 10.1016/j.eururo.2015.10.023
202. Danzig MR, Ghandour RA, Chang P, Wagner AA, Pierorazio PM, Allaf ME, et al.: Active Surveillance is Superior to Radical Nephrectomy and Equivalent to Partial Nephrectomy for Preserving Renal Function in Patients with Small Renal Masses: Results from the DISSRM Registry. *J Urol*, 194: 903-909, 2015 10.1016/j.juro.2015.03.093
203. Patel HD, Pierorazio PM, Johnson MH, Sharma R, Iyoha E, Allaf ME, et al.: Renal Functional Outcomes after Surgery, Ablation, and Active Surveillance of Localized Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12: 1057-1069, 2017  
10.2215/cjn.11941116

204. Mottrie A, Gandaglia G: Do We Need a Novel Nephrometry Scoring System in Partial Nephrectomy? *Eur Urol*, 69: 80-81, 2016 10.1016/j.eururo.2015.08.058
205. Spaliviero M, Poon BY, Aras O, Di Paolo PL, Guglielmetti GB, Coleman CZ, et al.: Interobserver variability of R.E.N.A.L., PADUA, and centrality index nephrometry score systems. *World J Urol*, 33: 853-858, 2015 10.1007/s00345-014-1376-4
206. Kolla SB, Spiess PE, Sexton WJ: Interobserver reliability of the RENAL nephrometry scoring system. *Urology*, 78: 592-594, 2011 10.1016/j.urology.2011.05.023
207. Monn MF, Gellhaus PT, Masterson TA, Patel AA, Tann M, Cregar DM, et al.: R.E.N.A.L. Nephrometry scoring: how well correlated are urologist, radiologist, and collaborator scores? *J Endourol*, 28: 1006-1010, 2014 10.1089/end.2014.0166
208. Dahlkamp L, Haeuser L, Winnekendonk G, von Bodman C, Frey UH, Epplen R, et al.: Interdisciplinary Comparison of PADUA and R.E.N.A.L. Scoring Systems for Prediction of Conversion to Nephrectomy in Patients with Renal Mass Scheduled for Nephron Sparing Surgery. *J Urol*, 202: 890-898, 2019 10.1097/ju.0000000000000361
209. Basu S, Khan IA, Das RK, Dey RK, Khan D, Agarwal V: RENAL nephrometry score: Predicting perioperative outcomes following open partial nephrectomy. *Urol Ann*, 11: 187-192, 2019 10.4103/ua.Ua\_93\_18
210. Zhou HJ, Yan Y, Zhang JZ, Liang LR, Guo SB: Role of R.E.N.A.L. Nephrometry Score in Laparoscopic Partial Nephrectomy. *Chin Med J (Engl)*, 130: 2170-2175, 2017 10.4103/0366-6999.213973
211. Wang Z, Liu C, Chen R, Liu S, Feng C, Yu K, et al.: Will the kidney function be reduced in patients with renal cell carcinoma following laparoscopic partial nephrectomy? Baseline eGFR, warm ischemia time, and RENAL nephrometry score could tell. *Urol Oncol*, 36: 498 e415-498 e424, 2018 10.1016/j.urolonc.2018.08.007
212. Bauman TM, Potretzke AM, Wright AJ, Knight BA, Vetter JM, Figenshau RS: Partial Nephrectomy for Presumed Renal-Cell Carcinoma: Incidence, Predictors, and Perioperative Outcomes of Benign Lesions. *J Endourol*, 31: 412-417, 2017 10.1089/end.2016.0667
213. Nandan N, Veccia A, Antonelli A, Derweesh I, Mottrie A, Minervini A, et al.: Outcomes and predictors of benign histology in patients undergoing robotic partial or radical nephrectomy for renal masses: a multicenter study. *Cent European J Urol*, 73: 33-38, 2020 10.5173/cej.2020.0019
214. Kaushik D, Kim SP, Childs MA, Lohse CM, Costello BA, Cheville JC, et al.: Overall survival and development of stage IV chronic kidney disease in patients undergoing partial and radical nephrectomy for benign renal tumors. *Eur Urol*, 64: 600-606, 2013 10.1016/j.eururo.2012.12.023
215. Takagi T, Kondo T, Iizuka J, Tomita E, Kobayashi H, Hashimoto Y, et al.: Predictors for postoperative renal function after open partial nephrectomy: including postoperative biomarkers. *Int J Urol*, 19: 823-828, 2012 10.1111/j.1442-2042.2012.03037.x
216. Foster MC, Coresh J, Bonventre JV, Sabbisetti VS, Waikar SS, Mifflin TE, et al.: Urinary Biomarkers and Risk of ESRD in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10: 1956-1963, 2015 10.2215/CJN.02590315
217. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, et al.: Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med*, 189: 932-939, 2014 10.1164/rccm.201401-0077OC
218. Sutherland SE, Resnick MI, Maclennan GT, Goldman HB: Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? *J Urol*, 167: 61-64, 2002
219. Mukkamala A, Allam CL, Ellison JS, Hafez KS, Miller DC, Montgomery JS, et al.: Tumor enucleation vs sharp excision in minimally invasive partial nephrectomy: technical benefit

without impact on functional or oncologic outcomes. *Urology*, 83: 1294-1299, 2014  
10.1016/j.urology.2014.02.007

220. Hidas G, Lupinsky L, Kastin A, Moskovitz B, Groshar D, Nativ O: Functional significance of using tissue adhesive substance in nephron-sparing surgery: assessment by quantitative SPECT of 99m Tc-Dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *Eur Urol*, 52: 785-789, 2007  
10.1016/j.eururo.2006.12.001

221. Bahler CD, Cary KC, Garg S, DeRoo EM, Tabib CH, Kansal JK, et al.: Differentiating reconstructive techniques in partial nephrectomy: a propensity score analysis. *Can J Urol*, 22: 7788-7796, 2015

222. Takagi T, Kondo T, Omae K, Iizuka J, Kobayashi H, Yoshida K, et al.: Assessment of Surgical Outcomes of the Non-renalorrhaphy Technique in Open Partial Nephrectomy for  $\geq T1b$  Renal Tumors. *Urology*, 86: 529-533, 2015 10.1016/j.urology.2015.05.018

## 8 Tabellen und Abbildungsverzeichnis

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 TNM Klassifikation des RCC .....	10
Abbildung 2 Technik der Nierenteilresektion .....	15
Abbildung 3 Studiendesign .....	26
Abbildung 4 Zusammenhang zwischen Kreatinin und GFR mit „Kreatinin-blindem Bereich“ (© Springer eBook) .....	30
Abbildung 5 CKD Kriterien (Levey et al; Kidney Int, 2005) .....	32
Abbildung 6 Darstellung verschiedener Nierentumore bzgl. der ‚Pol-Linien‘ (R.E.N.A.L.-Score) .....	34
Abbildung 7 Ermittlung des C-Index (© 2010 by American Urological Association Education and Research, Inc.).....	36
Abbildung 8 NePhRO Score.....	36
Abbildung 9 arterielle Gefäßversorgung der Niere.....	39
Abbildung 10 ABC Score .....	40
Abbildung 11 Verteilung der Kohorte nach BMI .....	43
Abbildung 12 CKD Stadien präoperativ.....	44
Abbildung 13 ASA Score -Einteilung präoperativ.....	44
Abbildung 14 Forest Plot: Odds Ratio – ANV – gesamte Kohorte.....	49
Abbildung 15 Forest Plot: Odds Ratio – GFR Drop 25% - mittelfristiges FU – gesamte Kohorte .....	51
Abbildung 16 Forest Plot: Odds Ratio – GFR Drop 25% - max. Follow-Up – gesamte Kohorte.....	55

### 8.2 Formelverzeichnis

Formel 1 Berechnung des FVL (© BJU Int. 2012 Oct;110(7):956-60; PMID: 2230049) .....	23
Formel 2 MDRD-Formel zur GFR Berechnung .....	29
Formel 3 24h-Kreatinin-Clearance.....	30

### 8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Bosniak Klassifikation von Nierenzysten.....	8
Tabelle 2 WHO / ISUP Grading System für ccRCC und pRCC .....	11
Tabelle 3 WHO Einteilung v. Adipositas anhand des Body Mass Index (BMI).....	20
Tabelle 4 Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien und Dindo .....	28
Tabelle 5 ANV Stadien (n. KDIGO).....	31
Tabelle 6 CKD Stadien n. KIDGO (© CKD Guidelines 2012).....	32
Tabelle 7 KIDGO CKD Guidelines 2012.....	33
Tabelle 8 R.E.N.A.L. Score .....	35
Tabelle 9 NePhRO-Score .....	37
Tabelle 10 Padua Score.....	38
Tabelle 11 Übersicht der verschiedenen Nephrometrie-Scores.....	46
Tabelle 12 Nephrometrie Score – Risikostratifizierung .....	47
Tabelle 13 Uni- und multivariate Regression: ANV - Gesamte Kohorte.....	48

Tabelle 14 Uni- und multivariate Regression: GFR Drop 25% - Follow-Up 6 Monate - gesamte Kohorte .....	51
Tabelle 15 Subgruppenvergleich (CKD $\geq$ III) v. ANV vs. NF im mittel-/langfristigen FU.....	53
Tabelle 16 Uni- und multivariate Regression: GFR Drop 25% - Follow-Up max. - gesamte Kohorte .....	55
Tabelle 17 Vergleich ANV vs. mittel-/langfristiges - gesamte Kohorte .....	56

## 9 Anhang

### Follow-Up – Fragebogen

Fragebogen

Sehr geehrte Kollegen,

Bezugnehmend auf das Telefonat mit Frau/Herr \_\_\_\_\_ 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 Votum 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

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Angaben

---

Geburtsdatum 18. Juli 1990  
 Geburtsort Tübingen  
 Familienstand verheiratet (mit Francesca Brugnoli),  
 gemeinsames Kinder: Matteo Limbach, geb. 12.07.2020, Federico  
 Limbach, geb 13.12.2021  
 Staatsangehörigkeit Deutsch  
 Anschrift Kaiser-Franz-Joseph-Straße 6, Top 5  
 E-Mail: [jakobderlimbach@gmail.com](mailto:jakobderlimbach@gmail.com)  
 Tel.: +43 681 / 8110 3586

### Ausbildung

---

03/2022 – aktuell Fellowship (Northshore Hospital, Auckland / Neuseeland)  
 06/2019 – 03/2022 Assistenzarzt Urologie am LKH Hall / Tirol-Kliniken  
 09/2018-05/2019 Basisarzt LKH Hall / Tirol-Kliniken  
 06/2018 Approbation als Arzt  
 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 1,0)  
  
 05/2017 – 04/2018 Praktisches Jahr  
  
 Urologie: Universitätsklinik Freiburg  
 Chirurgie: Universitätsklinik Bologna, Italien  
 Innere Medizin: Landeskrankenhaus Innsbruck, Österreich  
 Ambulanz: Urologie, Universitätsklinikum Mannheim  
  
 04/2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,0)  
  
 Seit 11/2016 Medizinische Dissertation  
 Retrospektive Forschungsarbeit mit klinischem „Follow-Up“ zum  
 ‚Akuten Nierenversagen‘ und ‚chronischer Niereninsuffizienz‘ nach  
 Nierenteilresektion  
 PD Dr. med. Nina Wagener, Mannheim  
 Prof. Dr. M. Kriegmair  
 Klinik für Urologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Fakultät  
 Mannheim  
  
 09/2014 – 07/2015 Studium an der Universität Bologna / Italien im Rahmen des  
 Austauschprogramms ERASMUS  
 2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,0)  
 (schriftlich 2,0/mündlich 2,0)  
  
 Seit 10/2011 Studium der Humanmedizin  
 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, medizinische Fakultät  
 Mannheim

## Lebenslauf

- 09/2010 – 08/2011    Freiwilliges soziales Jahr bei den Compagnons Bâisseurs in Rennes, Bretagne (Frankreich)
- 2001 – 2010            Uhland Gymnasium, Tübingen  
Mit Abschluss Abitur
- 2007-2008            Besuch der École secondaire de Marcellin Champagnat, Québec (Kanada)

## Sprachkenntnisse

---

Deutsch	Muttersprache
Englisch	Fließend
Italienisch	Fließend
Französisch	gute Kenntnisse

## EDV-Kenntnisse

---

Microsoft Word, Excel, PowerPoint, PubMed,



## 11 Danksagung

Prof. Dr. M. Kriegmair danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichnete Unterstützung während der laufenden Bearbeitung. Wenn es darauf ankam nahm er sich stets – auch kurzfristig – die Zeit, um das Projekt voranzutreiben.

Prof. Dr. Michel danke ich für die initiale Vermittlung und ausgesprochene Hilfsbereitschaft über die Jahre hinweg.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Willi Oberaigner für die geduldige Weitergabe und Vermittlung seines statistischen Wissens. Zudem gebührt auch Silvia Gasparroni ein Dank für ihre Initiative hinsichtlich der Daten-Auswertung.

Meinen Eltern möchte ich danken für ihre unermüdliche, positive Art, mich zur Vollendung dieser Arbeit zu motivieren.

Mein größter Dank gilt meiner Frau Francesca, die mir für dieses Projekt mit beispielloser Geduld den Rücken freigehalten hat.