

Aus der Klinik für Urologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian G. Stief

**Validierung morphometrischer Scores im peri-operativen Setting
des Nierenzellkarzinoms sowie
Entwicklung eines 2. Generations-nephrometrischen Scores**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marion Jost

aus

Hechingen

Jahr

2021

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sabine Brookman-May

Mitberichterstatter: PD. Dr. med. Martin Stangl

apl. Prof. Dr. med. Andreas Helck

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV-V
Tabellenverzeichnis.....	VI-VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Nierenzellkarzinom.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.2 Radiologische Diagnostik bei Raumforderungen der Niere	1
1.1.3 TNM-Klassifikation.....	4
1.1.4 Histopathologie	5
1.1.5 Therapie des Nierenzellkarzinoms.....	6
1.1.5.1 Radikale Nephrektomie	7
1.1.5.2 Partielle Nephrektomie	7
1.1.5.3 Active Surveillance/Watchful Waiting	8
1.1.5.4 Ablative Verfahren.....	8
1.1.5.5 Lokal fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom.....	8
1.1.5.6 Metastasiertes Nierenzellkarzinom.....	9
1.1.5.7 Systemische Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom.....	9
1.1.5.8 Adjuvante Therapie.....	10
1.1.6 Charlson Comorbidity Index.....	11
1.1.7 Prognose.....	13
1.2 Aufgabenstellung und Zielsetzung der vorliegenden Dissertationsarbeit	13
2 Material und Methoden.....	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.2 Datenerhebung	15
2.3 Validierte morphometrische Scores	17
2.3.1 Morphometrische Scores der 1. Generation.....	18
2.3.1.1 R.E.N.A.L. Nephrometry Score.....	18
2.3.1.2 C-Index	20
2.3.1.3 PADUA-Klassifikation	23
2.3.2 Morphometrische Scores der 2. Generation.....	27
2.3.2.1 Surgical Approach Renal Ranking.....	27

2.3.2.2	Diameter-Axial-Polar Nephrometry	29
2.3.2.3	Optimized Score.....	31
2.4	Statistische Analyse	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Deskriptive Statistik.....	33
3.1.1	Klinische Daten.....	33
3.1.2	Histopathologische Daten	35
3.2	Interreader Übereinstimmung der morphometrischen Scores der 1. Generation 37	
3.3	Vorhersagegenauigkeit des R.E.N.A.L., PADUA und des C-Index für die OP- Methode	38
3.4	Verbesserte Vorhersagegenauigkeit durch den optimized R.E.N.A.L. Score	39
3.5	Vergleich aller morphometrischer Scores.....	43
3.6	Korrelation der morphometrischen Scores mit den klinischen Outcome- Endpunkten	46
3.6.1	Dauer der Operation.....	46
3.6.1.1	OP-Dauer der radikalen Nephrektomien	46
3.6.1.2	OP-Dauer der partiellen Nephrektomien	46
3.6.2	Postoperative Hämoglobin-Differenz im Gesamtkollektiv	47
3.6.3	Stationäre Verweildauer im Gesamtkollektiv	47
3.6.4	Warme Ischämiezeit der partiellen Nephrektomien	48
3.6.5	Postoperative Reduktion der glomerulären Filtrationsrate	49
4	Diskussion	50
4.1	Limitierende Faktoren.....	54
5	Zusammenfassung.....	55
6	Literaturverzeichnis.....	56
7	Anhang	64
7.1	Danksagung.....	64
7.2	Eidesstattliche Versicherung.....	65

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	bezüglich
CCS	Charlson-Comorbidity Score
CI	Confidence Interval
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAP	Diameter-Axial-Polar Nephrometry
evtl.	eventuell
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
MRT	Kernspintomographie
MS	Morphometrische Scores
NSS	Partielle Nephrektomie
o.g.	oben genannten
OP	Operation
OPS	Optimized Score
optR.E.N.A.L.	optimized R.E.N.A.L. Score
OR	Odds-Ratio
PADUA	PADUA-Klassifikation
PN	Partielle Nephrektomie
R.E.N.A.L.	R.E.N.A.L. Nephrometry Score
RCC	Nierenzellkarzinom
RN	Radikale Nephrektomie
SARR	Surgical Approach Renal Ranking
SD	Standardabweichung
u.a.	unter anderen
v.a.	vor allem
VEGF	Endothelwachstumsfaktor
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Abgebildet ist jeweils die obere und untere Pollinie, die unterbrochene Linie stellt die axiale Mittellinie dar. (Abbildung entnommen aus: „Kutikov A et al. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth⁴⁰“) 19
- Abbildung 2:** Berechnung C-Index. (Abbildung entnommen aus: „Simmons MN et al. Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method⁴²“) 21
- Abbildung 3:** Zentrale und periphere Tumore mit verschiedenen C-Index-Werten. (Abbildung entnommen aus: „Simmons MN et al. Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method⁴²“) 22
- Abbildung 4:** Das (X) markiert den „central hilar reference point“, welcher sich in der Schichtebene befindet, in welcher der Tumor seinen größten Durchmesser zeigt. In Bild (A) errechnet sich ein C-Index von 0,7, in Bild (B) ein C-Index von 1,6, in Bild (C) ein Wert von 2,4 und in Bild (D) ein C-Index von 3,7. (Abbildung entnommen aus: „Simmons MN et al. Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method⁴²“) 22
- Abbildung 5:** Definition der anterioren und posterioren Lage der Nierenraumforderung bei der PADUA-Klassifikation. (Abbildung entnommen aus: „Ficarra V et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery⁴¹“) 23
- Abbildung 6:** Berechnung PADUA-Klassifikation; (a) Longitudinale Lokalisation des Tumors; (b) Nierenrand Lokalisation des Tumors. (Abbildung entnommen aus: „Ficarra V et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery⁴¹“) 25
- Abbildung 7:** Beispiel PADUA-Klassifikation; (c) Tumorbeziehung zum Nierensinus; (d) Tumor Assoziation zum harnleitenden System. (Abbildung entnommen aus: „Ficarra V et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery⁴¹“) 25

Abbildung 8: Berechnung PADUA-Klassifikation; (e) Exophytischer Anteil; (f) Tumorgröße. (Abbildung entnommen aus: „Ficarra V et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery ⁴¹ ”)	26
Abbildung 9: Berechnung Surgical Approach Renal Ranking (SARR). (Abbildung entnommen aus: „Tannus M et al. Practical and Intuitive Surgical Approach Renal Ranking to Predict Outcomes in the Management of Renal Tumors: A Novel Score Tool ⁴⁴ ”)	28
Abbildung 10: Berechnung Diameter-Axial-Polar Nephrometry (DAP). (Abbildung entnommen aus: „Simmons MN et al. Diameter-axial-polar nephrometry: integration and optimization of R.E.N.A.L. and centrality index scoring systems ⁴³ ”)	30
Abbildung 11: Vergleich der ROC-Kurven für die Tumorgröße in cm vs. die Kategorisierte Tumorgröße beim R.E.N.A.L./PADUA System in Bezug auf die Vorhersagegenauigkeit der operativen Methode (NSS vs. RN).	40
Abbildung 12: Berechnung optimized R.E.N.A.L. Score (optR.E.N.A.L.).	42
Abbildung 13: ROC-Kurven der MS bezogen auf die Vorhersagegenauigkeit der operativen Methode (NSS vs. RN):	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufige paraneoplastische Symptome des RCCs. (Tabelle modifiziert nach: „Ljungberg B et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma ² “)	2
Tabelle 2: Bosniak-Klassifikation von Nierenzysten. (Tabelle modifiziert nach: „Israel GM et al. How I do it: evaluating renal masses ⁸ “)	3
Tabelle 3: T-Kategorie der TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC), Stand 2010. (Tabelle modifiziert nach: „Ljungberg B et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma ² “).....	4
Tabelle 4: N- und M-Kategorie sowie Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC), Stand 2010. (Tabelle modifiziert nach „Ljungberg B et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma ² “).....	5
Tabelle 5: Fuhrmann-Grading vom Berufsverband Deutscher Pathologen, 2007. (Tabelle modifiziert nach: „Störkel S. Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Tumoren des Nierenparenchyms ¹⁴ “).....	6
Tabelle 6: Aktualisierte EAU-Guidelines für die Behandlung des metastasierten klarzelligen RCC. IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Pazopanib nur für Patienten mit einem intermediären Risiko. (1b) = Basierend auf einer kontrollierten, randomisierten Phase III-Studie. (2a) = Basierend auf einer kontrollierten, randomisierten Phase II-Studie. (2b) = Subtypen-Analyse einer kontrollierten, randomisierten Phase III-Studie. (4) = Expertenmeinung. (Tabelle modifiziert nach: „Ljungberg B et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update ²⁶ “)	10
Tabelle 7: Berechnung Charlson Comorbidity Index. (Tabelle modifiziert nach: „Charlson ME et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation ³⁴ “).....	12
Tabelle 8: Erhobene klinische Parameter.....	16
Tabelle 9: Erhobene histopathologische Parameter.....	17
Tabelle 10: Berechnung R.E.N.A.L. Nephrometry Score (R.E.N.A.L.). (Tabelle modifiziert nach: „Kutikov A et al. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A	

Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth ⁴⁰)	20
Tabelle 11: Berechnung PADUA-Klassifikation (PADUA). (Tabelle modifiziert nach: „Ficarra V et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery ⁴¹ ”)	27
Tabelle 12: Berechnung Surgical Approach Renal Ranking (SARR). (Tabelle modifiziert nach: „Tannus M et al. Practical and Intuitive Surgical Approach Renal Ranking to Predict Outcomes in the Management of Renal Tumors: A Novel Score Tool ⁴⁴ ”)	29
Tabelle 13: Berechnung Optimized Score (OPS). (Tabelle modifiziert nach: „Tobert CM et al. Critical appraisal of first-generation renal tumor complexity scoring systems: Creation of a second-generation model of tumor complexity ⁴⁵ ”).....	31
Tabelle 14: Demographische Daten mit SD: Standardabweichung und p-Wert; *Signifikant bei (p<0.05).....	34
Tabelle 15: Pathologisches Tumorstadium mit p-Wert; *Signifikant bei (p<0.001).....	35
Tabelle 16: Histologischen Daten mit Standardabweichung und p-Wert; *Signifikant bei (p<0.05).....	36
Tabelle 17: Interobserver Variability des C-Index; des R.E.N.A.L. und der PADUA-Klassifikation.	37
Tabelle 18: Morphometrische Scores und Tumorgröße des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und p-Wert; *Signifikant bei (p<0.05).....	38
Tabelle 19: ROC-Analyse der Vorhersagegenauigkeit der OP-Methode (NSS vs. RN); *Signifikant bei (p<0.05).....	39
Tabelle 20: Berechnung optimized R.E.N.A.L. Score (optR.E.N.A.L.).....	41
Tabelle 21: optR.E.N.A.L. Punkte-Rang und Tumorkomplexität.	42
Tabelle 22: Morphometrische Scores und Tumorgröße des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und p-Wert; *Signifikant bei (p<0.05).....	43
Tabelle 23: ROC-Analyse der Vorhersagegenauigkeit der OP-Methode (NSS vs. RN) *Signifikant bei (p<0.05); #p-Wert: Vergleich der ROC-Kurven des individuellen MS mit der Tumorgröße; *p-Wert: Vergleich ROC-Kurven des individuellen MS mit dem optR.E.N.A.L.; AUC=area under the curve.....	44

Tabelle 24: Subgruppe RN: Spearman Korrelation der MS mit der OP-Dauer; *Signifikant bei ($p < 0.05$).....	46
Tabelle 25: Subgruppe NSS: Spearman Korrelation der MS mit der OP-Dauer; *Signifikant bei ($p < 0.05$).....	46
Tabelle 26: Gesamtgruppe: Spearman-Korrelation der MS mit der postoperativen Hb- Differenz; *Signifikant bei ($p < 0.05$).....	47
Tabelle 27: Gesamtgruppe: Spearman-Korrelation der MS mit der stationären Verweildauer; *Signifikant bei ($p < 0.05$).....	47
Tabelle 28: Subgruppe NSS: Spearman-Korrelation der MS mit der warmen Ischämiezeit; *Signifikant bei ($p < 0.05$).....	48
Tabelle 29: Korrelation der MS mit der postoperativen GFR Reduktion; *Signifikant bei ($p < 0.05$).....	49

1 Einleitung

1.1 Das Nierenzellkarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Nierenzellkarzinom (RCC) macht circa 2-3% aller Krebserkrankungen in Europa aus^{1,2}. Die Inzidenz, welche momentan bei 5,8/100.000 Einwohner liegt, steigt im Durchschnitt um 2% pro Jahr². Es zeigt sich in der Verteilung eine Häufung des RCC insbesondere in Europa und Nordamerika³. Mit einem Verhältnis von 1,5-2 : 1 sind Männer deutlich häufiger vom RCC betroffen als Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei beiden Geschlechtern zwischen 60 und 70 Jahren². Insgesamt sinken die Sterberaten⁴. Mit einem Anteil von circa 90% ist das RCC die häufigste maligne Neubildung der Niere², weitere Tumorentitäten umfassen Non-Hodgkin-Lymphome, Sarkome, Nephroblastome (Wilms-Tumor) und Metastasen anderer Primärtumore⁵. Lifestyle-Faktoren wie das Rauchen, Adipositas, Bluthochdruck und körperliche Inaktivität gelten als ätiopathologische Risikofaktoren des RCCs. Daneben stehen in sicherem oder vermutetem ätiologischen Zusammenhang mit der Entstehung eines RCCs u.a. genetische und familiäre Faktoren wie z.B. das Von-Hippel-Lindau-Syndrom, das Birt-Hogg-Dubé Syndrom, eine chronische Niereninsuffizienz, die berufliche Exposition zu halogenierten Kohlenwasserstoffen und bestimmte Medikamente (u.a. Nicht-steroidale Antirheumatika).^{2,5,6}

1.1.2 Radiologische Diagnostik bei Raumforderungen der Niere

Durch den zunehmenden Einsatz bildgebender Verfahren wird das RCC immer häufiger als Zufallsdiagnose entdeckt⁷. Diese frühzeitig diagnostizierten Karzinome zeichnen sich häufig durch ein niedrigeres Tumor-Stadium, weniger aggressive Tumorformen und eine bessere Prognose aus⁷. 50% der Karzinome werden bei einer Routine-Ultraschalluntersuchung entdeckt². Zur weiteren Beurteilung sollte eine Kontrastmittel-gestützte Computertomographie (CT) oder eine Kernspintomographie (MRT) der Niere erfolgen³. Anhand dieser Bildgebung erhält man Informationen über die lokale Tumorausdehnung, über das Vorhandensein einer venösen Invasion bzw. eines Thrombus der V. cava oder V. renalis, über regionäre Lymphknotenvergrößerungen, die Nebennieren und die kontralaterale Niere.² Noch vor zwei bis drei Jahrzehnten führten typische Symptome wie Hämaturie, Flankenschmerz oder eine tastbare abdominale Raumforderung bzw. im Flankenbereich

Einleitung

die Patienten zum Arzt, heutzutage werden diese Leitsymptome nur noch sehr selten beschrieben⁷. Ein gewisser Anteil der Patienten (10-30%) wird jedoch weiterhin im fortgeschrittenen und teilweise auch bereits metastasierten Stadium primär diagnostiziert⁷. Tabelle 1 listet die häufigsten paraneoplastischen Symptome des RCCs auf².

- Arterielle Hypertonie
- Kachexie
- Gewichtsverlust
- Fieber
- Neuromyopathie
- Amyloidose
- Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Anämie
- gestörte Leberfunktion
- Hyperkalziämie
- Polyzytämie

Tabelle 1: Häufige paraneoplastische Symptome des RCCs. (Tabelle modifiziert nach: „Ljungberg B et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma²⁾)

Neben der anatomischen Darstellung von Nierentumoren in der Bildgebung können Raumforderungen der Niere auch anhand ihrer Kontrastmittelaufnahme unterschieden werden. Es ist deshalb wichtig, vor und nach Kontrastmittelapplikation und zu verschiedenen Zeitpunkten Aufnahmen anzufertigen^{2,8}. Als signifikant gilt eine Kontrastmittelaufnahme, in der CT ab einer Änderung der Hounsfield-Einheiten, um 15 Einheiten². Zur Unterscheidung zystischer von soliden Raumforderungen wird die Bosniak-Klassifikation herangezogen^{2,9}. Sie unterteilt Zysten anhand ihrer CT-Morphologie in fünf Gruppen, um somit die potentielle Malignität abzuschätzen (Tabelle 2)².

Bosniak Kategorie	Eigenschaften
I	Eine benigne Zyste mit einer dünnen Wand, welche keine Septen, keine Kalzifikation oder solide Anteile enthält. 0 HE, kein Enhancement-Anstieg nach Kontrastmittelgabe.
II	Eine benigne Zyste, welche ggf. dünne Septen enthält. Ggf. innerhalb der Wand oder der Septen feine Kalzifikationen. Läsionen kleiner als 3cm, welche scharf begrenzt und kein Kontrastmittel anreichern.
IIF	Diese Zysten enthalten mehr Septen. Eine minimale Kontrastmittelaufnahme der Septen oder Wände kann festgestellt werden. Die Zysten können Kalzifikationen, ohne Kontrastmittelaufnahme, enthalten. Vollständig intrarenale gelegene Läsion, von mehr als 3cm, welche kein Kontrastmittel anreichern. Scharf begrenzte Läsionen.
III	Nicht eindeutige zystische Läsion, mit verdickten Wänden/Septen, welche Kontrastmittel aufnehmen.
IV	Maligne Zysten, welche Kontrastmittelanreichende Komponenten enthalten.

Tabelle 2: Bosniak-Klassifikation von Nierenzysten. (Tabelle modifiziert nach: „Israel GM et al. How I do it: evaluating renal masses⁸⁹⁾)

Dennoch ist die Abgrenzung primärer Nierentumore von anderen Tumorentitäten nicht immer eindeutig, so dass eine z.B. sonographisch gesteuerte Punktion der Raumforderung zur Diagnosesicherung erwogen werden kann⁹. Die Durchführung einer Biopsie kann außerdem zielführend sein, um z.B. vor einer geplanten systemischen Therapie (Zielgerichtete Therapie, Immuntherapie) bei einem metastasierten Tumor die individuell bestmögliche Pharmakotherapie festzulegen. Spezifische pathologische und molekulare Tumormarker haben (mit Ausnahme der Erhebung des PD1/PDL1-Status für Patienten mit geplanter immunmodulierender Therapie) bisher keinen Einzug in die klinische Routine gefunden.

Um das Staging zu komplettieren, sollte eine Aufnahme des Thoraxes angestrebt werden, wobei hier eine CT empfohlen wird. Weitere diagnostische Maßnahmen wie z.B. eine Knochenszintigraphie können auf symptomatische Patienten beschränkt werden.^{2,10}

1.1.3 TNM-Klassifikation

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgt anhand der TNM-Klassifikation der *Union internationale contre le cancer* (UICC) (Tabellen 3 und 4). Hier fließen Informationen über die Größe des Tumors, die Kapselinvasion, die venöse Infiltration, die Nebennierenbeteiligung, eine vorhandene Lymphknotenmetastasierung sowie die Metastasierung in andere Organsysteme ein.²

T- Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors.
T1	Tumor ≤ 7 cm im größten Durchmesser, auf die Niere beschränkt. T1a: Tumor ≤ 4 cm im größten Durchmesser, auf die Niere beschränkt. T1b: Tumor > 4 cm aber ≤ 7 cm im größten Durchmesser.
T2	Tumor > 7 cm im größten Durchmesser, auf die Niere beschränkt. T2a: Tumor > 7 cm aber ≤ 10 cm im größten Durchmesser. T2b: Tumor > 10 cm, auf die Niere beschränkt.
T3	Tumor bereitet sich in die großen Gefäße oder infiltriert die Nebenniere oder ins angrenzende Gewebe, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus aus. T3a: Tumor breitet sich größtenteils in die Nierengefäße oder in das peripelvine Fettgewebe, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus, aus. T3b: Tumor breitet sich größtenteils in der V.cava unterhalb des Diaphragmas aus. T3c: Tumor breitet sich größtenteils in der V.cava, überhalb des Zwerchfells aus oder bricht in die Gefäßwand der V.cava ein.
T4	Tumor infiltriert die Gerota-Faszie (einschließlich Befall der ipsilateralen Nebenniere).

Tabelle 3: T-Kategorie der TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC), Stand 2010. (Tabelle modifiziert nach: „Ljungberg B et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma²³⁾)

Einleitung

N- Regionale Lymphknoten	
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein regionalen Lymphknoten Metastasen
N1	Metastase in einem regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten
M- Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
TNM – Stadieneinteilung	
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T3 N0 M0 T1-3 N1 M0
Stadium IV	T4 N0-2 M0 T0-4 N2 M0 T0-4 N0-2 M1

Tabelle 4: N- und M-Kategorie sowie Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC), Stand 2010. (Tabelle modifiziert nach „Ljungberg B et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma²“)

1.1.4 Histopathologie

Es lassen sich histopathologisch mehrere Subtypen des RCCs anhand histologischer, molekularer und genetischer Merkmale unterscheiden³. Die drei Haupttypen umfassen das klarzellige, das papilläre sowie das chromophobe Nierenzellkarzinom. Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist der häufigste Subtyp¹¹. Das papilläre Nierenzellkarzinom wird weiter unterteilt in einen Typ 1, welcher kleine Zellen mit blassem Zytoplasma zeigt und mit einer Keimbahn-Mutation (MET-Onkogen) assoziiert ist, sowie in andere Formen, welche als Nicht-Typ 1 papilläres RCC zusammengefasst werden¹². Die sarkomatoide Differenzierung stellt keinen eigenen Subtyp dar, sollte aber, falls im pathologischen Präparat detektiert, dokumentiert werden, da diese Karzinome oft mit einer schlechten Prognose einhergehen^{11,13}.

Einleitung

Zusammen machen das klarzellige, papilläre und das chromophobe Nierenzellkarzinom ca. 85-90% der Nierentumore aus². Die übrigen 10-15% werden aus anderen seltenen Nierentumorentitäten gebildet, wie z.B. dem Translokations-Karzinom oder dem medullären Nierenzellkarzinom². Da es sich bei Raumforderungen der Niere nur in ca. 15% um eine benigne Läsion handelt, sollte in jedem Fall eine entsprechende Diagnostik erfolgen².

Neben der Festlegung der primären Diagnose eines RCC und des histopathologischen Subtyps erfolgt auch ein histopathologisches Grading des Tumors, entweder anhand des WHO/ISUP-Gradings oder - bisher noch häufiger angewandt - anhand des vierstufigen Fuhrman-Gradings². Hierbei werden die Kerne der Tumorzellen unter einem 10x-Objektiv eines Lichtmikroskops begutachtet und anhand Tabelle 5 eingeteilt. Der am Höchsten vorkommende Grad definiert das Grading des jeweiligen Tumors.¹⁴

Grad 1	Kleine hyperchromatische Kerne (ähnlich reifen Lymphozyten) ohne klar erkennbare Nukleolen und ohne klar detailliertes Chromatin.
Grad 2	Kerne mit fein-granulärem Chromatin mit unverdächtigen Nukleolen.
Grad 3	Kerne mit deutlich erkennbaren Nukleolen.
Grad 4	Kerne mit pleomorpher Gestalt, Hyperchromasie und einzelnen bis zahlreichen Makronukleolen.

Tabelle 5: Fuhrmann-Grading vom Berufsverband Deutscher Pathologen, 2007. (Tabelle modifiziert nach: „Störkel S. Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Tumoren des Nierenparenchyms¹⁴“)

1.1.5 Therapie des Nierenzellkarzinoms

Goldstandard in der Therapie des lokalisierten RCCs ist die radikale oder partielle Nephrektomie, welche die einzigen kurativen Therapie-Optionen darstellen^{2,15}. Unabhängig vom individuellen chirurgischen Vorgehen belegen aktuellen Studien, dass ein auf die Niere beschränktes RCC (z.B. T1b) durch eine nierenerhaltende Operation (NSS) therapiert werden sollte, sei es durch eine offene oder minimal-invasive Operation^{2,16}. Allerdings ermöglicht die Nierenteilresektion, bei gleichem onkologischem Outcome einen langfristigen Erhalt der Nierenfunktion¹⁷. Auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben

sowie die Entwicklung von Spätkomplikationen, wie z.B. einer arteriellen Hypertonie, hat sich größtenteils ein Vorteil für die NSS gezeigt.

Eine zusätzliche Adrenalektomie wird nur dann empfohlen, wenn intraoperativ oder in der Bildgebung der Verdacht auf eine maligne Beteiligung besteht¹⁸. Die Durchführung einer Lymphadenektomie wird weiterhin kontrovers diskutiert in Bezug auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Die Dissektion der Lymphknoten des Nierenhilus sowie die Entfernung pathologisch vergrößerten Lymphknoten kann wichtige prognostische Informationen liefern.¹⁹⁻²¹ Durch die operative Komplettexzision des Primärtumors besteht bei Patienten mit einem RCC die Chance auf eine Heilung^{11,22}.

1.1.5.1 Radikale Nephrektomie

Wenn eine radikale Nephrektomie angestrebt wird, sollte eine laparoskopische Operation bevorzugt werden, da sich diese durch einen geringeren postoperativen Einsatz von Schmerzmitteln, sowie eine kürzere stationäre Verweildauer auszeichnet²³. Zudem wurde bei laparoskopischen Operationen ein geringerer intraoperativer Blutverlust beobachtet². Kommt ein Tumor aufgrund seiner Lokalisation (z.B. zentrales und/oder infiltratives Wachstum) oder insuffizienter anatomischer Voraussetzungen nicht für eine partielle Nephrektomie in Frage, so sollte eine minimal-invasive radikale Nephrektomie bevorzugt werden². Aktuelle Studien konnten keinen Unterschied im postoperativen Outcome und der Morbidität zwischen Roboter-assistierte und standard-laparoskopischen radikalen Nephrektomien feststellen²⁴.

1.1.5.2 Partielle Nephrektomie

Im Jahr 2018 veröffentlichten Gershman et al. eine Studie, mit 2459 Patienten, welche keinen signifikanten Unterschied, weder im Krebs-spezifischen Überleben, noch in der Gesamtsterblichkeit, zwischen Patienten welche einer NSS bzw. einer RN unterzogen wurden feststellen konnte. Dennoch empfehlen die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) weiterhin, dass wann immer technisch durchführbar im Stadium T1 (und ggf. auch T2) anstelle einer RN eine NSS durchgeführt werden sollte.^{25,26} Die Menge des funktionalen Nierengewebes, welches erhalten werden kann, wirkt sich ebenfalls auch positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus²⁷⁻²⁹. Patienten welche einer laparoskopischen Operation unterzogen wurden, wiesen einen insgesamt geringeren Blutverlust und eine kürzere stationäre Verweildauer auf, allerdings auch eine

längere Operationszeit². In Bezug auf das postoperative Überleben der Patienten konnte kein Unterschied zwischen einer laparoskopischen und einer offenen partiellen Nephrektomie festgestellt werden¹¹. In Studien, welche offene partielle Nephrektomien mit Roboter-assistierten partiellen Nephrektomien verglichen haben, wiesen die Patienten welche Roboter-assistiert operiert wurden, einen geringeren intraoperativen Blutverlust und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt auf. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, bezogen auf eine postoperative Änderung des Kreatinin-Wertes, des intraoperativen Blutverlustes, der Operationszeit oder der Resektionsränder, beobachtet.³⁰

1.1.5.3 Active Surveillance/Watchful Waiting

Bei älteren Patienten oder Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen, die kleine Tumore (*small renal masses*; maximal 3-4 cm Durchmesser) aufweisen, kann auch eine *Active Surveillance* als Alternative zu einem primär operativen Vorgehen erwogen werden. Im Rahmen der *Active Surveillance* wird die Tumorgöße mit bildgebenden Verfahren überwacht und nur dann aktiv therapiert, wenn es zu einer relevanten Größenprogredienz kommt².

Dies unterscheidet sich vom Konzept des *Watchful Waiting*. Dort erfolgt nur dann weitere Diagnostik, wenn es aufgrund klinischer Symptome notwendig erscheint.¹¹

1.1.5.4 Ablative Verfahren

Unter bildgebender Kontrolle können verschiedene ablativ Verfahren unter bestimmten Voraussetzungen z.B. in einem palliativen Setting angewendet werden. Diese umfassen die Kryoablation, die Radiofrequenz-Ablation, in experimentellen Studien die Mikrowellen-Ablation, Laser Ablation und die *high-intensity focused* Ultraschall Ablation^{11,13,31}. Voraussetzung ist allerdings eine vorherige Sicherung der Diagnose mittels Biopsie. Langfristige onkologische Verlaufsdaten fehlen für die meisten der genannten Verfahren; kurzfristig wurden jedoch für die Radiofrequenzablation und die Kryotherapie Tumorkontrollraten von zumindest 85% beschrieben.¹³

1.1.5.5 Lokal fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Auch lokal fortgeschritten Tumore werden in der Regel operativ therapiert. Sollte eine Resektion des Tumors nicht primär möglich sein, kann u.a. eine präoperative interventionelle Embolisation erwogen werden oder auch die primäre Embolisation zur Reduktion

von Symptomen wie z.B. einer Hämaturie¹¹. Selbst wenn ein großer Tumorthrombus in den venösen Gefäßen (V. cava oder V. renalis) vorhanden ist, sollte eine operative Intervention angestrebt werden, da eine lokal fortgeschrittene Ausdehnung nicht zwingend mit einer Fernmetastasierung (bzw. zeitnahen Fernmetastasierung) einhergehen muss¹¹. Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen kann evtl. in Rahmen von klinischen Studien eine neo-adjuvante Therapie durchgeführt werden¹³. Beim RCC wurden in Einzelfällen nach Resektion des Primarius auch komplette Remissionen von Fernmetastasen beschrieben¹³.

1.1.5.6 Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Circa 10-30% der Patienten weisen zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen auf. Patienten mit anfänglich lokal begrenztem Tumorwachstum entwickeln im weiteren Verlauf zu 30-40% Metastasen.^{14,32} Bei soliden Metastasen kann ebenfalls eine Resektion angestrebt werden; es bedarf jedoch in jedem Fall einer individuellen Therapie-Entscheidung, da es sich i.d.R. im metastasierten Stadium um einen palliativen Ansatz handelt²². Bei Knochen – oder Gehirnmastasen können Symptome wie z.B. Schmerzen oder eine neurologische Symptomatik durch eine Radiotherapie verringert werden^{2,33}.

1.1.5.7 Systemische Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Im fernmetastasierten Stadium gibt es diverse systemische Therapien. Es kommen u.a. Checkpoint- und VEGF-Inhibitoren zur Anwendung. Diese können aus Tabelle 6 entnommen werden.

Therapie in der Erstlinie		
	Standard	Alternative für Patienten, welche Checkpointinhibitoren nicht erhalten können oder diese nicht toleriert haben.
IMDC (geringes Risiko)	Pembrolizumab/Axitinib (1b)	Sunitinib (1b) Pazopanib* (1b)
IMDC (mittleres und hohes Risiko)	Pembrolizumab/Axitinib (1b) Ipilimumab/Nivolumab (1b)	Cabozantinib (2a) Sunitinib (1b) Pazopanib* (1b)
Therapie ab der Zweitlinie		
	Standard	Alternative
Nach vorheriger Immuntherapie	Jegliche VEGF-Therapie, welche noch nicht in der Kombination mit Immuntherapie angewendet wurde (4)	
Nach vorheriger Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie	Nivolumab (1b) Cabozantinib (1b)	Axitinib (2b)

Tabelle 6: Aktualisierte EAU-Guidelines für die Behandlung des metastasierten klarzelligen RCC. IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Pazopanib nur für Patienten mit einem intermediären Risiko. (1b) = Basierend auf einer kontrollierten, randomisierten Phase III-Studie. (2a) = Basierend auf einer kontrollierten, randomisierten Phase II-Studie. (2b) = Subtypen-Analyse einer kontrollierten, randomisierten Phase III-Studie. (4) = Expertenmeinung. (Tabelle modifiziert nach: „Ljungberg B et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update²⁶⁹⁾)

1.1.5.8 Adjuvante Therapie

Adjuvante Therapieoptionen werden derzeit im Rahmen von klinischen Prüfungen getestet; aktuell gibt es noch keinen Hinweis auf einen Überlebensvorteil¹¹.

1.1.6 Charlson Comorbidity Index

Beim Charlson Comorbidity Index oder Charlson Comorbidity Score handelt es sich um ein Instrument, um die Last der Komorbidität eines Patienten abschätzen zu können. Dies kann hilfreich sein, um beurteilen zu können, ob ein Patient von einer Screening- Maßnahme oder einer Intervention profitiert (Tabelle 7).^{34,35}

Einleitung

Punkte:	- vorhergegangener Myokardinfarkt (1 Punkt)
Be-	- Herzinsuffizienz (1 Punkt)
gleiter-	- periphere arterielle Verschlusskrankheit (1 Punkt)
kran-	- Zerebrovaskuläre Erkrankungen (1 Punkt)
kungen	- Demenz (1 Punkt)
	- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (1 Punkt)
	- Bindegewebserkrankung (1 Punkt)
	- Ulkuskrankheit, gastral (1 Punkt)
	- Diabetes mellitus (1 Punkt, bei Endorganschäden 2 Punkte)
	- Milde bis schwere chronische Niereninsuffizienz (2 Punkte)
	- Hemiplegie (2 Punkte)
	- Leukämie (2 Punkte)
	- Malignes Lymphom (2 Punkte)
	- Solider Tumor (2 Punkte, bei Metastasen 6 Punkte)
	- Lebererkrankung (leicht: 1 Punkt; mittel bis schwer: 3 Punkte)
	- AIDS (6 Punkte)
Punkte:	< 40 Jahre: 0 Punkte
Alter	41-50 Jahre: 1 Punkt
	51-60 Jahre: 2 Punkte
	61-70 Jahre: 3 Punkte
	71-80 Jahre: 4 Punkte
Inter-	<u>Berechnung des „Charlson-Scores“ oder Index (i):</u>
preta-	- <i>Begleiterkrankung-Punktzahl</i> mit der <i>Alter-Punktzahl</i> addieren!
tion	<u>Berechnung der „Charlson-Wahrscheinlichkeit“ (10-Jahres-Mortalität):</u>
	1. Berechne: $Y=e^{(i*0,9)}$
	2. Berechne: $Z=0.983^Y$
	Ergebnis: Z entspricht der 10 Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit!

Tabelle 7: Berechnung Charlson Comorbidity Index. (Tabelle modifiziert nach: „Charlson ME et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation³⁴⁾)

1.1.7 Prognose

Insgesamt hat sich die Prognose des RCCs seit 2006 verbessert, es zeigen sich sinkende Sterberaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate des RCC liegt bei 49-77%.^{11,36} Für die individuelle Prognose des Patienten sind verschiedene Faktoren, welche auf klinischen, anatomischen, histologischen und molekularen Grundlagen beruhen, entscheidend². Als mögliche klinisch relevante Prognosefaktoren werden derzeit u.a. die Zahl der Thrombozyten, der eosinophilen Granulozyten, der Lymphozyten, der CRP- und der Serum-Albumin-Wert diskutiert^{37,38}. Als gesichert prognoserelevante Kriterien gelten eine Kachexie, eine Anämie oder auch der allgemeine Gesundheitsstatus des Patienten evtl. durch die ECOG-Klassifikation quantifiziert¹¹. Einige molekulare Faktoren werden zu Zeit untersucht, aber keiner dieser Marker hat bis jetzt Einzug in den klinischen Alltag gefunden¹¹.

1.2 Aufgabenstellung und Zielsetzung der vorliegenden Dissertationsarbeit

Noch vor einigen Jahren galt die offene, radikale Nephrektomie mit ipsilateraler Entfernung der Nebenniere, Resektion der Gerota-Faszie und einer regionären Lymphknoten-dissektion als Goldstandard in der Therapie des RCCs. Heutzutage gilt als Ziel bei optimiertem onkologischen Outcome, so viel funktionsfähiges Nierengewebe wie möglich zu erhalten¹³. Dementsprechend steigt die Relevanz der nierenerhaltenden Operationen, die zunehmend auch in höheren Tumorstadien (wenn technisch möglich bis T2) durchgeführt werden³⁹. Daneben nimmt der Einsatz laparoskopischer und Robotor-assistierter minimal-invasiver Operationsmethoden zu³. Die Forderung nach nierenerhaltenden Operationen und die zunehmenden technischen Möglichkeiten erfordern jedoch auch eine möglichst optimale präoperative, radiologische Darstellung des Tumors. Nur damit können die anatomischen Gegebenheiten eingeschätzt, und eine effektive operative Strategie entwickelt werden³. Im letzten Jahrzehnt wurden einige morphometrische Scores entwickelt, um die präoperativen anatomischen Gegebenheiten von Raumforderungen der Nieren objektiv klassifizieren zu können. Das Ziel der Anwendung dieser Scores ist es, ein verbessertes post- und perioperatives Outcome für die Patienten zu erreichen. In der klinischen Routine werden derzeit v.a. der R.E.N.A.L. Nephrometry Score, die PADUA-Klassifikation und der C-Index angewandt.

Zielsetzung der vorliegenden Dissertation ist die Validierung der etablierten morphometrischen Scores der 1. und der 2. Generation (R.E.N.A.L. Nephrometry Score, PADUA-Klassifikation, C-Index, Diameter-Axial-Polar Nephrometry, Surgical Approach Renal

Ranking und Optimized Score) anhand einer Studiengruppe von operativ therapierten Patienten mit einem RCC und - wenn möglich - die Optimierung dieser Scores.⁴⁰⁻⁴⁵

Zudem soll die Frage beantwortet werden, ob die Operationsmethode durch die Scoring-Systeme zuverlässig vorhergesagt werden kann. Zusätzlich soll überprüft werden, ob mittels morphometrischer Scores (MS) eine sichere Aussage hinsichtlich des peri-und post-operativen Outcomes getroffen werden kann, inwiefern die einzelnen Scores miteinander korrelieren und welche Übereinstimmung in der Zuordnung der einzelnen Scores und Score-Werte zwischen verschiedenen befundenden Radiologen (Readern) besteht (Inter-reader-Übereinstimmung).

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Erfasst wurden alle Patienten die an der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums Regensburg im Zeitraum vom 01.09.2011 bis zum 31.08.2012 einer partiellen (NSS) oder einer radikalen Nephrektomie (RN) unterzogen wurden. Hierbei handelte es sich um 128 Patienten. Diese wurden selektiert anhand der vorhandenen präoperativen Bildgebung der Nierenraumforderung. Aus der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten mit Einzel- bzw. Restnieren und Patienten im bereits fernmetastasierten Stadium (M1). Letztendlich wurden 108 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Operationen wurden von vier erfahrenen Operateuren durchgeführt, die jeweils zuvor bereits mindestens 50 partielle Nephrektomien durchgeführt hatten. Die Operationsmethode wurde durch den jeweiligen Chirurgen individuell bestimmt.

2.2 Datenerhebung

Die Erfassung der Patienten- und Operationsdaten erfolgte retrospektiv über das Patientenverwaltungsprogramm des St. Josef Krankenhauses der Universität Regensburg. Verwendet für die Datenerhebung wurden Operationsberichte, Anamnesebögen, Arztbriefe und Laborwerte. Die histopathologische Auswertung der Operationspräparate erfolgte am Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Regensburg. Die klinischen und histopathologischen Befunde wurden in eine Microsoft Excel-Tabelle übernommen. Erhoben wurden die folgenden Parameter, welche aus den Tabellen 8 und 9 entnommen werden können.

<p>Patientenbezogene Daten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Name • Geburtsdatum • Alter • Geschlecht • Komorbiditäten • Charlson-Comorbidity Score • Vorherige Therapien • Voroperationen an der Niere • Körpergröße (in cm) • Körpergewicht (in kg) • BMI • Symptomatik • CRP präoperativ • Kreatinin präoperativ • GFR präoperativ • Hämoglobin präoperativ 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten präoperativ • Leukozyten präoperativ • ASA-Score • cN-Stadium • M-Stadium • Metastasenlokalisierung • Tumorlokalisierung (linke/rechte/beide Nieren) • Tumorlokalisierung (Oberpol/Unterpole/Mittelgeschoss) • Tumorfokalität • Kreatinin postoperativ • CRP postoperativ • GFR postoperativ • Thrombozyten postoperativ • Leukozyten postoperativ • Hämoglobin postoperativ
<p>Operationsbezogene Daten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • OP-Datum • Zugangsweg Operation • OP-Methode • Operateur • Ischämiezeit warm bei NSS • Kalte Ischämiezeit • Blutverlust intraoperativ • Anzahl Bluttransfusionen intraoperativ 	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Bluttransfusionen postoperativ • Pleuraverletzung • Peritonealverletzung • OP-Dauer • Adrenalektomie • Nephrektomie (radikal/partiell) • Re-Operationen

Tabelle 8: Erhobene klinische Parameter.

<p>Histopathologische Daten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorgröße • pT-Stadium • Fuhrman-Grade • R-Status • Nebennierenbefall kontinuierlich • Nebennierenbefall metastatisch • pN-Stadium • Anzahl befallener LK bei N+ • Vaskuläre Beteiligung makroskopisch • Makroskopische Venenwandinfiltration • Infiltration Fettgewebe • Einbruch harnleitendes System 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasion Nierenkapsel pathologisch • MVI - mikrovaskuläre Invasion • LVI - Lymphovaskuläre Invasion • Tumornekrose makroskopisch • Tumornekrose mikroskopisch • Lymphozytäres Infiltrat • Lokalisation Tumornekrose innerhalb des Tumors • Histologischer Subtyp • Sarkomatoide Variante • Fokalität • Vakutfettwucherung • Nierenzyste
---------------------------------	---	--

Tabelle 9: Erhobene histopathologische Parameter.

2.3 Validierte morphometrische Scores

Die Auswertung der radiologischen Parameter erfolgte, nach Übersendung der Datenträger, am Radiologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität zu München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Anno Graser. Die präoperativen Bilder wurden von zwei Radiologen mit Erfahrung in uro-genitaler Bildgebung beurteilt, die hinsichtlich der klinischen und operativen Daten verblindet waren. Für jeden einzelnen Patienten wurde der R.E.N.A.L., PADUA, C-Index, DAP, OPS und der SARR-Score bestimmt⁴⁰⁻⁴⁵.

2.3.1 Morphometrische Scores der 1. Generation

2.3.1.1 R.E.N.A.L. Nephrometry Score

In diesen von Alexander Kutikov und Robert G. Uzzo 2009 in Pennsylvania entwickelten Score fließen die wichtigsten operativen und anatomischen Kriterien ein, welche präoperativ anhand von CT- oder MRT-Aufnahmen ermittelt werden können. Es handelt sich hierbei um ein Akronym, welches aus den fünf Anfangsbuchstaben der Faktoren der Nierenraumforderungen, welche in den Score einfließen, gebildet wird. **R.E.N.A.L** steht für:

R adius (der maximale Tumordurchmesser in cm)

Exophytische/endophytische Lage des Tumors

Nähe (die tiefste Lage des Tumors im Bezug zum Nierensinus)

Anterior (a)/posterior (p) ((x) wenn keine Zuteilung möglich ist)

L (Lage zur Pollinie; (h) bei Lage am Hilus)

Vier dieser fünf Komponenten werden in ein Punktesystem eingeteilt, wobei jeweils ein, zwei oder drei Punkte vergeben werden. Die erste Variable in diesem Akronym, das „**R**“ steht für den maximalen Durchmesser der Raumforderung. Für einen Tumor kleiner als 4 cm wird ein Punkt verteilt, zwischen 4-7 cm werden zwei Punkte berechnet; Tumore mit einem Durchmesser größer als 7 cm erhalten drei Punkte. Bei der „**E**“xophytischen/„**E**“ndophytischen Lage werden die Punkte folgendermaßen verteilt: drei Punkte für Tumore, die mit ihrer kompletten Masse endophytisch liegen, zwei Punkte für Tumore, die bis zu 50% endophytisch liegen, und einen Punkt für die Tumore, die mit einem Anteil von mehr als 50% exophytisch sind. Das „**N**“ beschreibt die Nähe des Tumors zum Nierensinus; dieser Aspekt ist relevant aufgrund des Aufwandes einer eventuellen Rekonstruktion des harnableitenden Systems. Ein Punkt wird berechnet für Tumore, welche einen Abstand von mindestens 7 mm vom Nierensinus haben. Ein Abstand zwischen 4-7 mm ergibt zwei Punkte; bei einem Abstand von unter 4 mm werden drei Punkte berechnet. Die „**A**“nteriore oder „**P**“osteriore Lokalisation der Raumforderung hat Relevanz, wenn es um die Wahl des Zugangsweges für die geplante Operation geht, z.B. durch einen Flankenschnitt, subcostal oder thorako-abdominal.

Durch Suffixe wird außerdem die Lage der Raumforderung im Bezug zur Mittellinie der Niere angegeben. Die Mittellinie wird in axialen Bildern bestimmt, indem eine Parallele

Material und Methoden

zum Hilus gezogen wird; somit wird das Nierenparenchym in zwei Teile geteilt (Abbildung 1). Das Suffix „a“ bekommen Tumore, welche anterior dieser axialen Mittellinie liegen, Tumore welche posterior dieser Linie liegen erhalten ein „p“. Falls keine Zuordnung möglich sein sollte, wird ein „x“ verwendet. Die Buchstaben a/p/x werden an den Gesamtpunktwert als Suffix angehängt. Im Bezug zu den Pollinien wird die Lage „L“ des Tumors angegeben. Die Pollinien werden in einer coronaren Schnittebene bestimmt und visualisieren die Abgrenzung des Nierenparenchyms ober- und unterhalb des hypodensen Nierensinus. Tumore, die mit ihrem gesamten Volumen über der oberen oder unterhalb der unteren Pollinie liegen, werden mit einem Punkt bedacht; diejenigen Tumore, welche die Pollinie berühren, bekommen zwei Punkte. Drei Punkte erhalten Tumore, welche mit mehr als 50% ihrer Masse entweder über der unteren Pollinie, unter der oberen Pollinie liegen, die axiale Mittellinie berühren, oder Tumore welche komplett zwischen den beiden Pollinien liegen (Abbildung 1). Tumore, welche im Hilus liegen und die Nierengefäße berühren, werden mit einen „h“ als Suffix versehen.

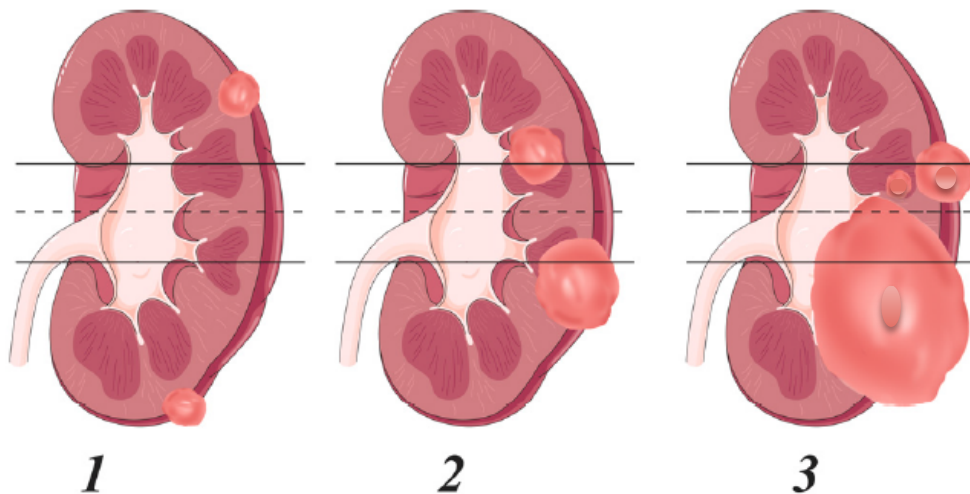


Abbildung 1: Abgebildet ist jeweils die obere und untere Pollinie, die unterbrochene Linie stellt die axiale Mittellinie dar. (Abbildung entnommen aus: „Kutikov A et al. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth⁴⁰⁾)

Bei einem Punkterang zwischen vier-sechs Punkten wird mit einem geringen, bei sieben-neun Punkten mit einem mittleren und bei zehn-zwölf Punkten mit einem hohen operativen Aufwand gerechnet (Tabelle 10).⁴⁰

R.E.N.A.L.	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
(R)adius (maximaler Durchmesser in cm)	≤ 4	$> 4 - < 7$	≥ 7
(E)xophytisch/Endophytische Lage	$\geq 50\%$	$< 50\%$	Vollständig endophytisch
(N)ähe des Tumors zum Sammelsystem/Sinus (in mm)	≥ 7	$> 4 - < 7$	≤ 4
(A)nterior/Posterior	Keine Punktevergabe. Suffix: „a“; „p“ oder „x“		
(L)okalisation im Bezug zu den Pollinien (Suffix „h“ wird verwendet, wenn der Tumor die Nierenarterie oder -vene berührt)	Komplett oberhalb der oberen oder unteren Pollinie	Die Läsion kreuzt die Pollinie	$> 50\%$ der Masse liegt oberhalb der Polarlinie (a) oder die Masse kreuzt die axiale Mittellinie (b) oder die Masse liegt komplett zwischen den Pollinien (c)

Tabelle 10: Berechnung R.E.N.A.L. Nephrometry Score (R.E.N.A.L.). (Tabelle modifiziert nach: „Kutikov A et al. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth⁴⁰⁾“)

2.3.1.2 C-Index

Um die technische Komplexität einer partiellen Nephrektomie abzuschätzen zu können, entwickelte eine Arbeitsgruppe um Matthew N. Simmons im Jahr 2010 (Uro-Onkologische Abteilung des Glickman Urological und Kidney Institute, Cleveland Clinic Ohio) eine Formel, um die Lage eines Nierentumors in Bezug zum Nierenzentrum quantifizieren zu können. Als Ausgangspunkt für die Berechnung des C-Index dient der anatomische Mittelpunkt der Niere. Dieser befindet sich in der mittleren Schichtebene zwischen der obersten und untersten CT-Schicht, in der noch Nierengewebe sichtbar ist. In dieser Schicht wird eine Ellipse um den Rand der Niere gelegt. Der Mittelpunkt dieser Ellipse entspricht dem ermittelten Mittelpunkt dieser Niere (*mid polar reference point*). Anschließend wird die CT-Schicht bestimmt, in welcher der Tumor den größten

Material und Methoden

Durchmesser (d) hat. Die Anzahl der Schichten zwischen dem *mid polar reference point* und der Schicht mit dem größten Durchmesser des Tumors wird ermittelt und durch die Schichtdicke (in mm) geteilt; somit erhält man die Strecke (y) (in cm). Bei der Strecke (x) handelt es sich um den Abstand zwischen dem *hilar axial reference point* und dem Tumorzentrum. Der besagte *hilar axial reference point* wird festgelegt als der Punkt in der Schichtebene des maximalen Tumordurchmessers, welcher vertikal zum *mid polar reference point* liegt. Der Durchmesser des Tumors (d) wird bestimmt, indem eine Parallele zur Strecke zwischen dem *hilar axial reference point* und dem Tumorzentrum durch die Fläche des Tumors in der Bildebene gelegt wird. Der Radius wird errechnet, indem der Tumordurchmesser halbiert wird. Um die Strecke (c) zu ermitteln, wird die Formel $\sqrt{(x^2+y^2)} = c$ verwendet. Letztendlich wird der C-Index durch den Bruch c/r berechnet. Grundsätzlich handelt es sich bei der Strecke (c) um die Strecke zwischen dem Tumorzentrum und dem ermittelten Zentrum der Niere (Abbildung 2).⁴²

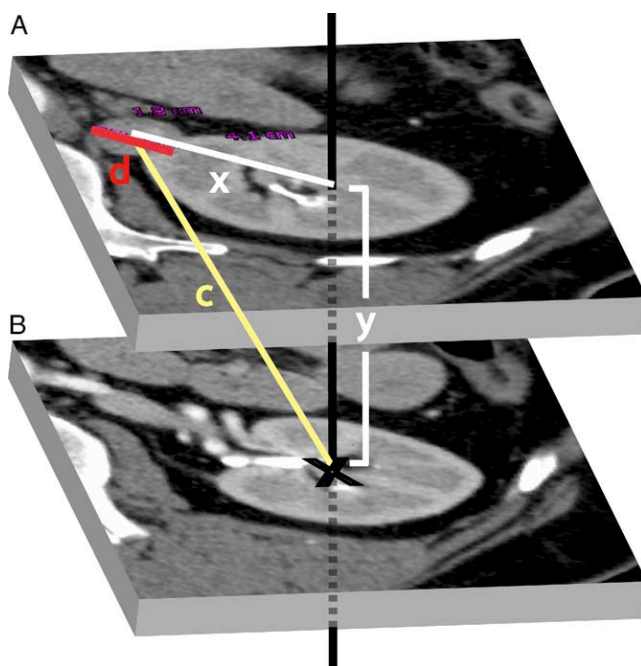


Abbildung 2: Berechnung C-Index. (Abbildung entnommen aus: „Simmons MN et al. Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method⁴²“)

Wenn der errechnete Wert des C-Index bei Null liegt, liegt das Tumorzentrum direkt im Zentrum der Niere (Abbildungen 3 und 4). Ein C-Index mit einem Wert von eins bedeutet, dass der Tumorrand Bezug zum *central hilar reference point* (X) hat. Tumore, die

Material und Methoden

außerhalb des Nierenzentrums liegen, haben dementsprechend einen C-Index-Wert, der größer als eins ist. Dieses System ist v.a. für kugelförmige Tumoren geeignet und kann nicht generell auf alle Tumorformen angewendet werden. Bei unregelmäßig geformten Tumoren wird empfohlen, die Strecken (d) und (x) nicht in der Schicht mit dem größten Tumordurchmesser zu bestimmen, sondern in der Schicht, welche die tiefste Tumorausdehnung zeigt.⁴²

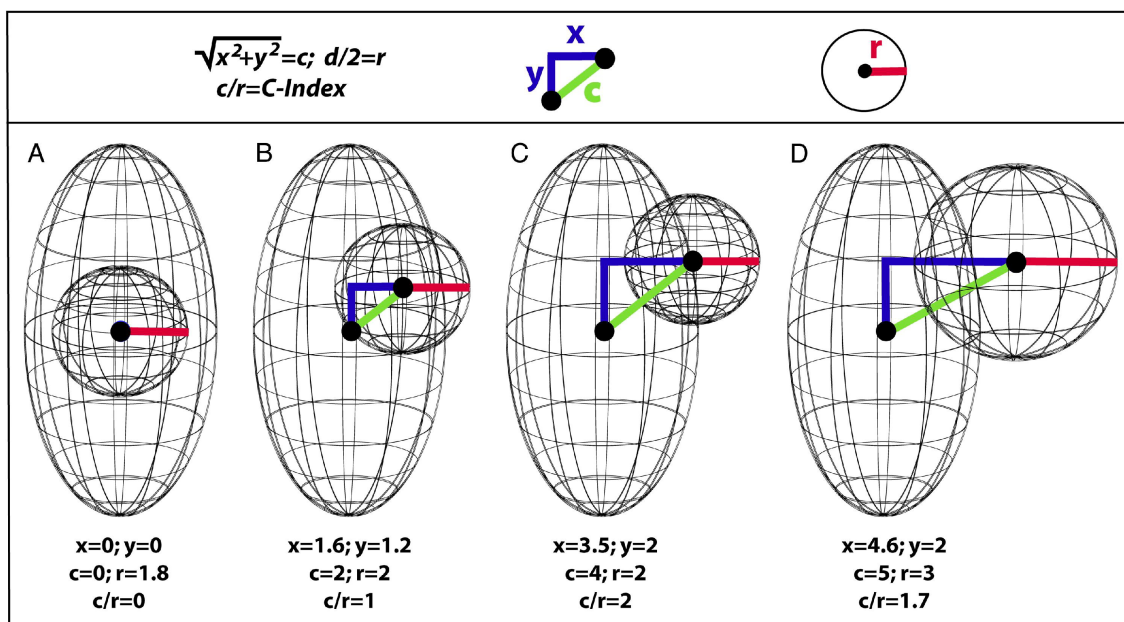


Abbildung 3: Zentrale und periphere Tumore mit verschiedenen C-Index-Werten. (Abbildung entnommen aus: „Simmons MN et al. Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method⁴²“)

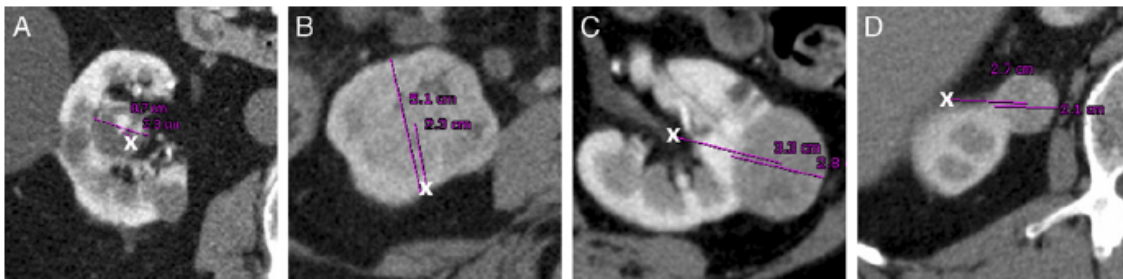


Abbildung 4: Das (X) markiert den „central hilar reference point“, welcher sich in der Schichtebene befindet, in welcher der Tumor seinen größten Durchmesser zeigt. In Bild (A) errechnet sich ein C-Index von 0,7, in Bild (B) ein C-Index von 1,6, in Bild (C) ein Wert von 2,4 und in Bild (D) ein C-Index von 3,7. (Abbildung entnommen aus: „Simmons MN et al. Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method⁴²“)

2.3.1.3 PADUA-Klassifikation

2009 entwickelte eine Arbeitsgruppe der urologischen Klinik der Universität von Padua in Italien um Vincenzo Ficarra die PADUA-Klassifikation (PADUA). Hierbei handelt es sich um ein Klassifikations-System für Patienten, bei denen eine offene NSS geplant ist. Bei der PADUA-Klassifikation werden fünf anatomische Landmarken und der maximale klinische Tumordurchmesser anhand eines Punktesystems bewertet.⁴¹

Folgende Werte fließen ein:

- 1 anteriore /posteriore Lage des Tumors (Abbildung 5)
- 2 longitudinale Lokalisation
- 3 Rand - Lokalisation
- 4 Bezug zum Nierensinus
- 5 Bezug zum harnleitenden System
- 6 Prozentualer Anteil des Tumors, welcher in der Tiefe der Niere liegt
- 7 Maximaler Durchmesser (in cm)

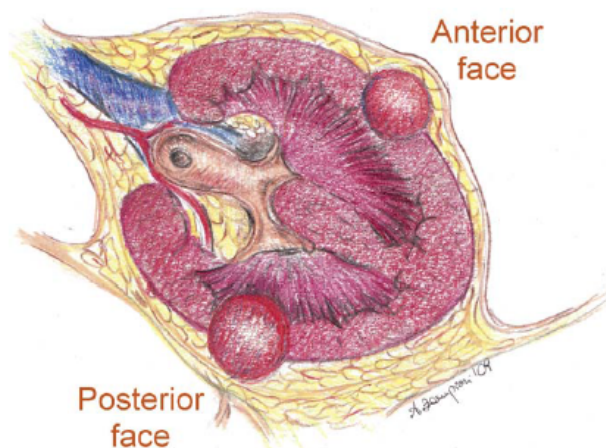


Abbildung 5: Definition der anterioren und posterioren Lage der Nierenraumforderung bei der PADUA-Klassifikation. (Abbildung entnommen aus: „Ficarra V et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery⁴¹“)

Die anteriore bzw. posteriore Lage des RCC wird anhand des Bezugs zur anterioren (a) bzw. posterioren (p) Faszie der Niere beschrieben; diese Information wird als Suffix an den ermittelten Score angehängt. Um für die longitudinale Punktevergabe die Niere in

einen unteren, mittleren und oberen Abschnitt einzuteilen, wird der Nierensinus als Bezugspunkt verwendet (Abbildung 6). Definitionsgemäß wird in der PADUA-Klassifikation das anatomische Nierenbecken, die angrenzenden Blutgefäße und das Fettgewebe als Nierensinus, in Abgrenzung zum Nierenparenchym, zusammengefasst. Die obere Sinuslinie wird bestimmt, in dem man in den CT-Schnittbildern vom obersten Punkt der Niere nach unten fährt bis zu der Schicht, in der erstmalig der hypodense Nierensinus zu erkennen ist. Hier wird die obere Sinuslinie festgelegt. Der Mittelteil umfasst alle Bilder, auf denen der hypodense Nierensinus abgebildet ist. Ebenso wird beim unteren Abschnitt vorgegangen; dieser Bereich reicht vom ersten Bild, in dem der Nierensinus nicht mehr sichtbar ist, bis zum unteren Ende der Niere. Die Raumforderungen werden anhand dieser oberen und unteren Sinuslinie unterteilt in zwei Kategorien:

Kategorie 1: Lage komplett ober- oder unterhalb einer der beiden Sinuslinien oder Überschreitung einer der beiden Linien mit weniger als 50% ihres Volumens.

Kategorie 2: Überschreitung der Sinuslinien mit mehr als 50% ihres Volumens oder Lokalisation komplett zwischen den beiden Linien liegen (Abbildung 6).

Weiter werden die Raumforderungen anhand ihrer medialen oder lateralen Randlage unterschieden (Abbildung 6). Um die Lage zum Nierensinus zu beschreiben wird die Raumforderung eingeteilt in Raumforderung, die keinen Kontakt zum Nierensinus haben, und solche, welche eine Beziehung zum Nierensinus aufweisen (Abbildung 7). Auch die Nähe zum harnableitenden System wird mit eingerechnet. Tumore ohne Kontakt bekommen einen Punkt, die restlichen werden mit zwei Punkten bedacht. Wie tief ein Tumor innerhalb der Niere liegt, wird in drei Kategorien eingeteilt. Je nachdem ob die Raumforderung mit mehr als 50% ihres Volumens außerhalb, mit weniger als 50% ihres Volumens innerhalb oder komplett mit ihrem gesamten Volumen innerhalb der Niere, also endophytisch liegt. Nicht zuletzt erfolgt die Einteilung in wiederum drei Kategorien anhand der klinischen Tumorgröße (Abbildung 8). Tumore bis zu einer Größe von 4 cm werden in die erste Gruppe kategorisiert. Tumore mit einer Größe von 4-7 cm in die zweite Gruppe und Tumore mit einem Durchmesser von mehr als 7 cm gehören zur dritten Gruppe (Tabelle 11).⁴¹

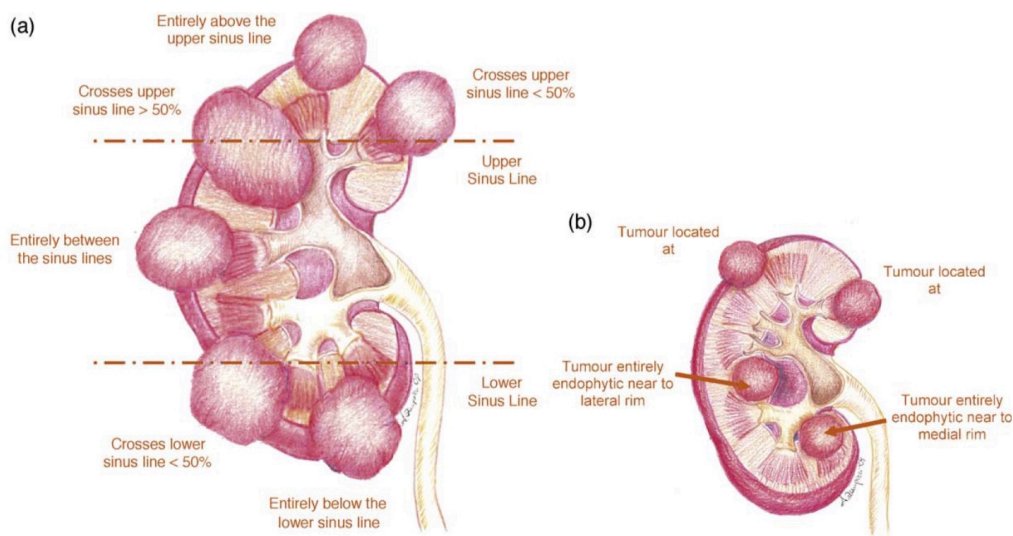


Abbildung 6: Berechnung PADUA-Klassifikation; (a) Longitudinale Lokalisation des Tumors; (b) Nierenrand Lokalisation des Tumors. (Abbildung entnommen aus: „Ficarra V et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery⁴¹“)

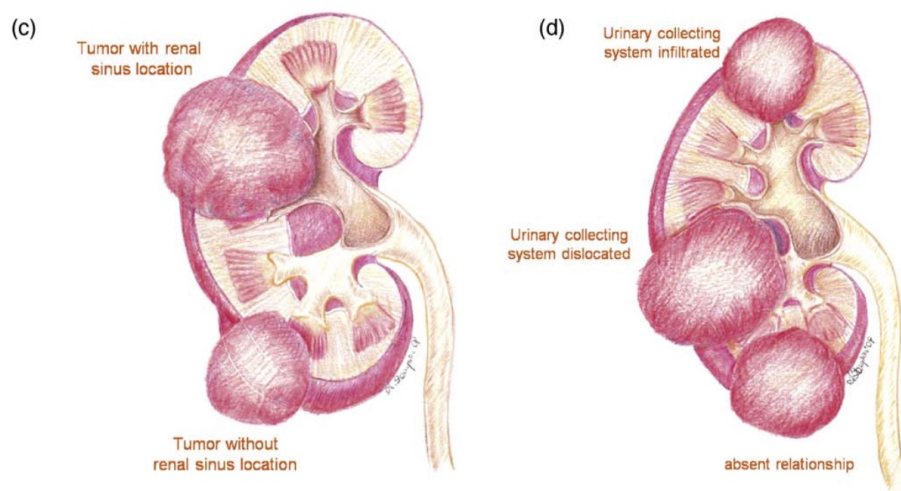


Abbildung 7: Beispiel PADUA-Klassifikation; (c) Tumorbeziehung zum Nierensinus; (d) Tumor Assoziation zum harnleitenden System. (Abbildung entnommen aus: „Ficarra V et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery⁴¹“)

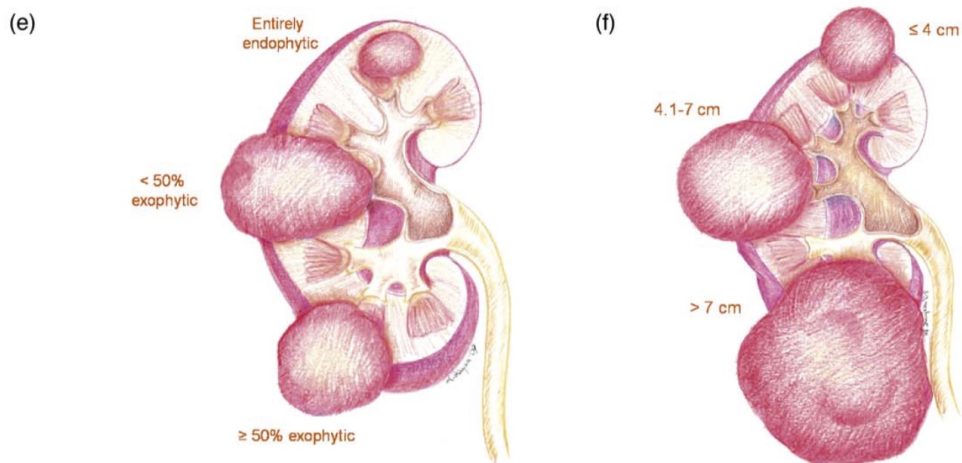


Abbildung 8: Berechnung PADUA-Klassifikation; (e) Exophytischer Anteil; (f) Tumorgröße. (Abbildung entnommen aus: „Ficarra V et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery⁴¹“)

Anatomisch	Punkte
Longitudinale (polare) Lokalisation:	
- Ober -/Unterhalb der Pollinien	1
- In der Mitte	2
Exophytischer Anteil:	
- $\geq 50\%$	1
- $< 50\%$	2
- Endophytisch	3
Nierenrand:	
- Lateral	1
- Medial	2
Nierensinus:	
- Nicht beteiligt	1
- beteiligt	2
Harnableitendes System:	
- Nicht beteiligt	1
- Disloziert/Infiltriert	2
Tumorgröße (in cm):	
- $\leq 4,0$	1
- 4,1-7,0	2
- $> 7,0$	3
Die anteriore und posteriore Lage werden mit dem Suffix „a“ oder „p“ angegeben.	

Tabelle 11: Berechnung PADUA-Klassifikation (PADUA). (Tabelle modifiziert nach: „Ficarra V et al.

Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery⁴¹)

2.3.2 Morphometrische Scores der 2. Generation

2.3.2.1 Surgical Approach Renal Ranking

Da die einzelnen Komponenten der etablierten Nephrometrie-Scores teilweise aufwendig zu bestimmen sind, wurden 2014 von Tannus et al. der Universität von Sao Paulo in Brasilien das Surgical Approach Renal Ranking (SARR) entwickelt. Auch in diesem System werden Punkte für anatomische Landmarken vergeben. Zur Berechnung des Scores

Material und Methoden

werden die Tumorgröße in „cm“ und die endophytische oder exophytische Lage des Tumors in Bezug zur Niere ermittelt. Weiter werden die Lage der Raumforderung in Bezug zur Längsachse der Niere, inwieweit der Tumor in das Nierenparenchym vordringt, sowie der Bezug zum Nierensinus/Nierenbecken und die anteriore/posteriore Lage der Raumforderung bestimmt (Abbildung 9). Die entsprechende Wichtung anhand der zugeordneten Punkte kann aus Tabelle 12 entnommen werden. Die einzelnen Werte werden addiert. Anhand der Summe erfolgt eine Einteilung der Raumforderung in drei Gruppen (wenig komplex: 4-8 Punkte; mittlere Komplexität: 9-12 Punkte; hohe Komplexität: 13-17 Punkte).

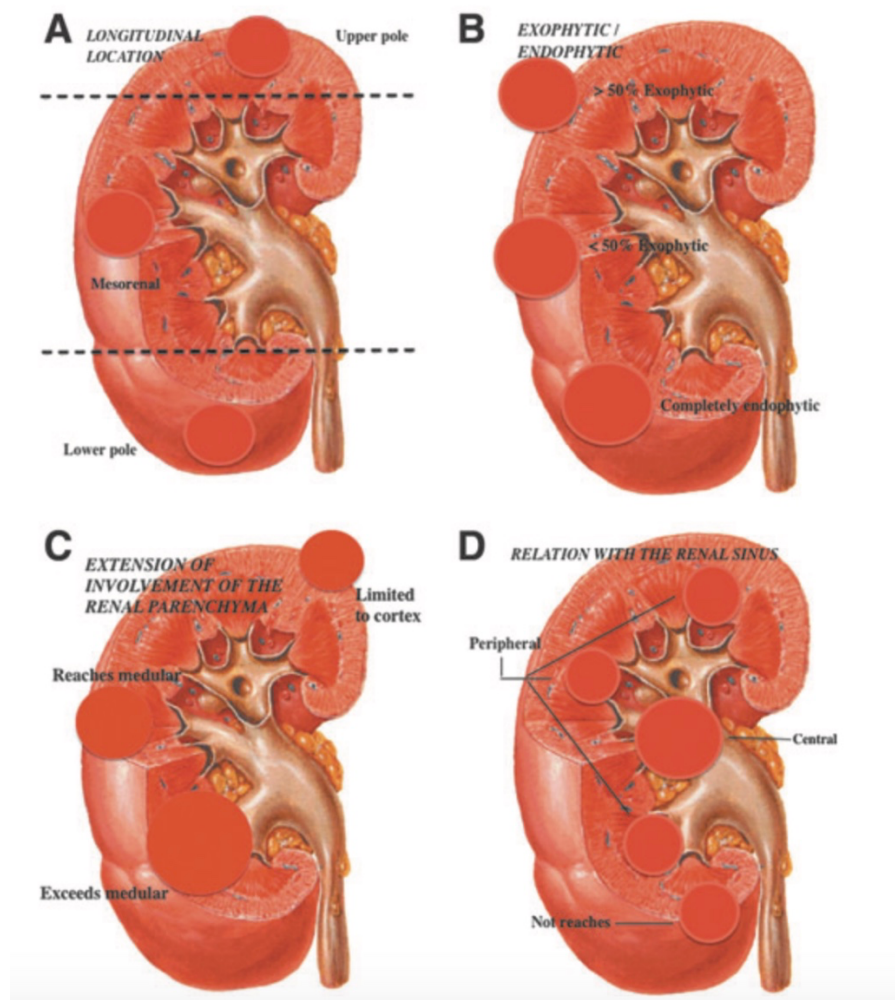


Abbildung 9: Berechnung Surgical Approach Renal Ranking (SARR). (Abbildung entnommen aus: „Tannus M et al. Practical and Intuitive Surgical Approach Renal Ranking to Predict Outcomes in the Management of Renal Tumors: A Novel Score Tool⁴⁴“)

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Größe	< 2cm	2-4cm	4-7cm	>7cm	-
Longitudinale Lokalisation (A)	-	Unterpole	Mitte der Niere	Oberpole	-
Exophytisch/Endophytisch (B)	-	>50% exophytisch	<50% exophytisch	Komplett endophytisch	-
Ausbreitung im Nierenparenchym (C)	-	Beschränkt auf die Nierenrinde	Erreicht das Nierenmark	-	Überschreitet das Nierenmark
Nähe zum Nierensinus (D)	-	Nicht erreicht	Peripher	-	Zentral
Anterior/posterior	-	-	-	-	-

Tabelle 12: Berechnung Surgical Approach Renal Ranking (SARR). (Tabelle modifiziert nach: „Tannus M et al. Practical and Intuitive Surgical Approach Renal Ranking to Predict Outcomes in the Management of Renal Tumors: A Novel Score Tool⁴⁴⁾)

2.3.2.2 Diameter-Axial-Polar Nephrometry

Im Jahr 2012 entwickelte die Arbeitsgruppe um Matthew N. Simmons die morphometrischen Scores der ersten Generation weiter. Auf der Grundlage des R.E.N.A.L., der PADUA-Klassifikation und des C-Indexes wurde die Diameter-Axial-Polar Nephrometry (DAP) generiert. Das Ziel war es, die vorhandenen Scores der ersten Generation zu vereinfachen, die Messunterschiede der einzelnen Parameter zu verringern und eine bessere Assoziation mit dem klinischen Outcome zu erreichen. Zur Berechnung wird zuerst das axiale Bild bestimmt, in welchem der Durchmesser der Nierenraumforderung am größten ist. Es erfolgt eine Einteilung in drei Gruppen abhängig vom Durchmesser in „cm“ (1 Punkt: < 2,4cm; 2 Punkte: 2,4 - 4,4cm; 3 Punkte: > 4,4cm). Danach wird im selben Bild das periphere, tumorfreie Nierengewebe umrissen und dessen Zentrum bestimmt. Die Distanz zwischen diesem Zentrum und dem Tumorrand wird gemessen. Anhand der Länge der ermittelten Strecke erfolgt ebenfalls eine Einteilung in drei Gruppen (1 Punkt: > 1,5cm; 2 Punkte \leq 1,5cm; 3 Punkte: Tumor berührt oder überschneidet den

Material und Methoden

Zentrums-Punkt). Als drittes wird die Mitte der Niere bestimmt, indem man die Anzahl der Bilder, welche zwischen dem Ober- und Unterpole der Niere liegen, mittelt. Von dieser Schicht ausgehend wird die Anzahl der Bilder gezählt, bis das erste Bild mit einem Tumoranteil erscheint. Diese Nummer wird nun mit der Schichtdicke der CT multipliziert. Somit erhält man die Polar-Distanz in „cm“ (1 Punkt: >2cm; 2 Punkte: ≤ 2cm; 3 Punkte: Tumor ist bereits in der mittleren Schicht vorhanden). Zuletzt wird der DAP-Score bestimmt, indem die drei Faktoren addiert werden (Abbildung 10).⁴³

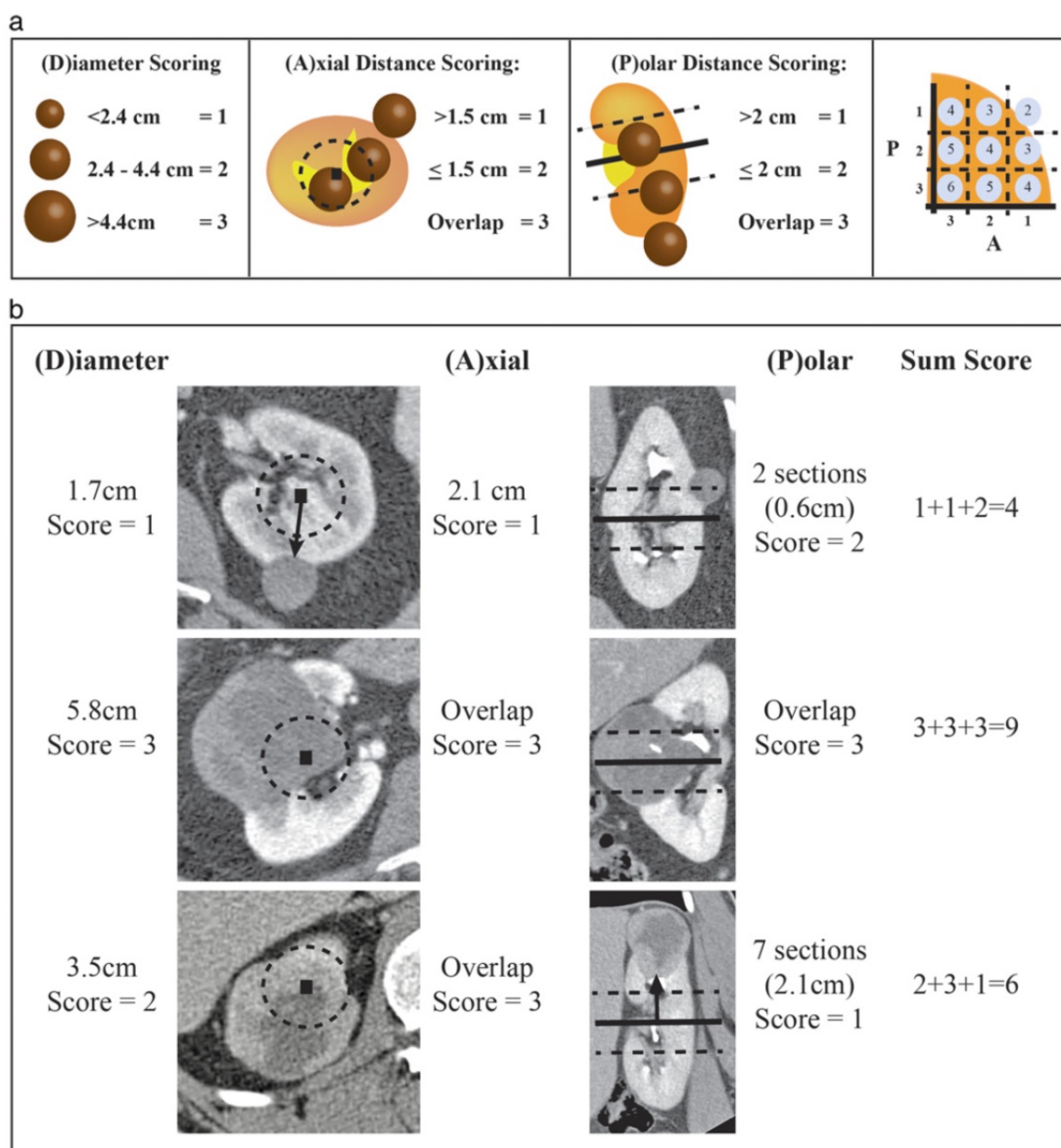


Abbildung 10: Berechnung Diameter-Axial-Polar Nephrometry (DAP). (Abbildung entnommen aus: „Simmons MN et al. Diameter-axial-polar nephrometry: integration and optimization of R.E.N.A.L. and centrality index scoring systems⁴³⁾)

2.3.2.3 Optimized Score

C.M. Tobert et al. veröffentlichten im Jahr 2014 einen morphometrischen Score der zweiten Generation. Die Arbeitsgruppe verglich die drei geläufigsten Scoring-Systeme der ersten Generation (R.E.N.A.L.; PADUA und C-Index), um die einflussreichsten Variablen herauszufiltern. Anhand dieser entwickelten sie einen verbesserten Score, den Optimized Score (OPS).

Vier Variablen stellten sich als statistisch signifikante Prädiktoren für die Operabilität dar. Dabei handelt es sich um die Tumorgrößen-Gruppe (R.E.N.A.L.; PADUA), die Nähe zum harnableitenden System (R.E.N.A.L.), die Lokalisation der Raumforderung in Bezug zum Nierenrand (PADUA) und die c-Index-Variable (C-Index). Der OPS war in der Vorhersagekraft vergleichbar mit den Scores der ersten Generation.

Allerdings müssen, um den OPS berechnen zu können, der R.E.N.A.L. und der C-Index bestimmt werden, dies ist insgesamt zeitaufwändiger, als nur einen einzelnen Score zu bestimmen (Tabelle 13).⁴⁵

Optimized Score				
Punkte	0	1	2	3
Tumorgröße	< 4cm	> 4 - < 7cm	≥ 7cm	
Nierenrand	lateral		medial	
Nähe zum Sinus oder dem harnleitenden System (in mm)	≥ 7			< 7
c-Index-Variable	> 4	> 3 - < 4	> 2 - < 3	< 2

Tabelle 13: Berechnung Optimized Score (OPS). (Tabelle modifiziert nach: „Tobert CM et al. Critical appraisal of first-generation renal tumor complexity scoring systems: Creation of a second-generation model of tumor complexity⁴⁵⁾)

2.4 Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen wurden initial nach Entscheidung der Arbeitsgruppe bezüglich der einzuschließenden Faktoren durch Herrn Dr. A. Sterzik (Klinik für Radiologie der LMU München) durchgeführt. Um die Unterschiede der Patienten, welche mittels RN oder NSS behandelt wurden, festzustellen zu können, wurden Mann-Whitney-U und Chi-Square Tests angewandt. Die Korrelation der einzelnen Scores miteinander, mit der

Tumorgröße und mit den peri- und postoperativen Daten wurden mittels Spearman-Rank-Analyse durchgeführt. Durch die Anwendung multivariabler binomialer Regression wurde die Interaktion zwischen den Scores, den peri- und postoperativen Daten und deren Auswirkung auf die Wahl der Operationsmethode ausgewertet. ROC (*Receiver-Operating-Characteristics*)-Analysen zum Vergleich der AUC (*area under the curve*)-Werte mittels der DeLong Methode wurden durchgeführt, um die Vorhersagegenauigkeit jedes Scores bezüglich der Wahl der OP-Methode zu bestimmen.

Der von uns neu entwickelte optimized R.E.N.A.L. Score (optR.E.N.A.L.) wurde auf dem Boden des R.E.N.A.L. Score angefertigt. Der R.E.N.A.L. Score wurde als Grundlage zur Weiterentwicklung verwendet, da es sich hierbei um den bekanntesten MS der ersten Generation handelt.

Für die Entwicklung des optR.E.N.A.L. wurden als Schwerpunkte für die Wichtung der einzelnen Faktoren die Tumorgröße und die Zentralität der Nierenraumforderung festgelegt. Die ursprüngliche Punktwichtung der einzelnen Parameter des R.E.N.A.L. Nephrometry Scores wurden in Hinblick auf diese Schwerpunkte aufgewertet. Es erfolgten repetitive ROC-Analysen mit schrittweiser Integration der R.E.N.A.L.-Score Variablen, bis ein Maximum der AUC für die Vorhersagegenauigkeit der operativen Methode erreicht wurde. Beim optR.E.N.A.L. wird nun die Tumorgröße in einer fortlaufenden Steigerung in den Score inkludiert. Hierfür erfolgt die Angabe der Tumorgröße in cm, wobei die Dezimale(n) vor dem Komma, den Punktwert angeben.

Für die Beurteilung der Zentralität des Tumors wird die Wertung des Abstandes der Nierenraumforderung zum Nierensinus und der Abstand zu den Pollinien abgewandelt. Beim optR.E.N.A.L. wird ausschließlich gewertet, ob der Tumor einen Abstand von mehr oder weniger als 4 mm vom Nierensinus hat. Bezüglich der Lage zu den Pollinien wurde die Wichtung der Punkte aufgewertet (siehe Tabelle 20).

Alle statistischen Analysen erfolgten mittels SPSS Version 23.0 und MedCalc Version 17.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Klinische Daten

Insgesamt wurden 108 Patienten in die Studie eingeschlossen. Der Altersdurchschnitt in der Kohorte lag bei 65 (± 11) Jahren, der mediane Body-Mass-Index bei 28 kg/m² (± 4). Das Patientenkollektiv wies einen medianen Charlson-Comorbidity Score von 6 (± 2) auf. Eine RN (offen n=52, laparoskopisch n=12) wurde in 59,3%, und eine NSS (offen n=36, laparoskopisch n=8) in 40,7% der Fälle durchgeführt. Ein intraoperativer Wechsel von NSS auf RN wurde in keinem Fall durchgeführt. Im Vergleich zu Patienten mit RN konnte in der Subgruppe der Patienten mit NSS im Durchschnitt ein niedrigeres Alter und eine kürzere OP-Dauer festgestellt werden. Der Blutverlust war in der Gruppe der NSS geringer. Die stationäre Verweildauer in der Gruppe der NSS lag mit durchschnittlich sieben Tagen gering unter der Verweildauer der RN mit einem Durchschnitt von acht Tagen. Bei großen Tumoren wurde signifikant häufiger eine RN durchgeführt (7.1 cm vs. 3.9 cm, $p < 0.0001$) (Tabelle 14).

Ergebnisse

Demographische Daten	Gesamt <i>n=108</i>	Pati- enten mit NSS <i>n=44</i>	Pati- enten mit RN <i>n=64</i>	p-Wert NSS vs. RN
Alter bei Operation; Jahre; Median, SD	65 (\pm 11)	64 (\pm 11)	65 (\pm 12)	0.598
Geschlecht, männlich/weiblich	74/34	30/14	44/20	0.952
Charlson-Comorbidity Index Score; Median, SD	6 (\pm 2)	6 (\pm 2)	6 (\pm 2)	0.244
GFR präoperativ; ml/min; Median, SD	73 (\pm 22)	76 (\pm 18)	72 (\pm 24)	0.329
BMI; kg/m ² ; Median, SD	28 (\pm 4)	29 (\pm 5)	28 (\pm 4)	0.167
Tumorgröße präoperativ (cm), Median, SD	5.7 (\pm 2.9)	3.9 (\pm 1.5)	7.1 (\pm 3.1)	<0.0001*
OP-Dauer; min; Median, SD	162 (\pm 70)	150 (\pm 68)	170 (\pm 72)	0.129
Stationäre Verweildauer; Tage; Median, SD	8 (\pm 4.5)	7 (\pm 1.6)	8 (\pm 5.7)	0.151
Warme Ischämiezeit (min), Median, SD		14 (\pm 9)		
Blutverlust; ml; Median, SD	519 (\pm 503)	401 (\pm 352)	600 (\pm 587)	0.445
GFR-Reduktion, postoperativ; %; Median, SD	-30 (\pm 21)	-22 (\pm 17)	-34 (\pm 22)	0.025*

Tabelle 14: Demographische Daten mit SD: Standardabweichung und p-Wert; *Signifikant bei (p<0.05).

3.1.2 Histopathologische Daten

Bei 76% der Patienten lag eine Nierenraumforderung im pT1- oder pT2-Stadium vor. Eine NSS wurde bei Patienten mit einem pT1a-Stadium signifikant häufiger als eine RN durchgeführt (NSS n=25 vs. RN n=12, $p<0.0001$). Eine RN erfolgt im Stadium pT3 signifikant häufiger als eine NSS (NSS n=1 vs. RN n=25, $p<0.001$) (Tabelle 15).

Pathologisches Tumorstadium	Gesamt <i>n=108</i>	Patienten mit NSS <i>n=44</i>	Patienten mit RN <i>n=64</i>	p-Wert NSS vs. RN
pT1a	37 (34%)	25 (57%)	12 (19%)	<0.0001*
pT1b	30 (28%)	17 (39%)	13 (20%)	0.037
pT2	15 (14%)	1 (2%)	14 (22%)	0.004
pT3	26 (24%)	1 (2%)	25 (39%)	<0.001*

Tabelle 15: Pathologisches Tumorstadium mit p-Wert; *Signifikant bei ($p<0.001$).

82% der Patienten wiesen ein RCC auf. In 64% der Fälle handelte es sich um ein klarzelliges RCC. Am zweithäufigsten wurde das papilläre RCC mit seinen beiden Subtypen diagnostiziert (15%). In 3% der Fälle konnte ein chromophobes RCC festgestellt werden. Die verbleibenden 18% machten Onkozytome, Angiomyolipome, ein Ductus-Bellini-Karzinom und andere Tumore aus (Tabelle 16).

Ergebnisse

Histologie	Gesamt <i>n=108</i>	Patienten mit NSS <i>n=44</i>	Patienten mit RN <i>n=64</i>	p-Wert NSS vs. RN
Klarzelliges RCC	69 (64%)	28 (63%)	41 (63%)	0.964
Papilläres RCC	18 (15%)	7 (16%)	11 (17%)	0.861
Chromophobes RCC	3 (3%)	0	3 (5%)	0.145
Ductus-Bellini-Karzinom	1 (1%)	0	1 (2%)	0.405
Onkozytom	9 (9%)	6 (14%)	3 (5%)	0.098
Angiomyolipom	3 (3%)	3 (7%)	0	0.058
Andere	5 (5%)	0	5 (8%)	0.058

Tabelle 16: Histologischen Daten mit Standardabweichung und p-Wert; *Signifikant bei ($p < 0.05$).

3.2 Interreader Übereinstimmung der morphometrischen Scores der 1. Generation

Im Vergleich der drei Nephrometrie-Scores der ersten Generation (C-Index, R.E.N.A.L. und PADUA-Klassifikation) mittels Intraclass-Correlation (ICC) zeigt der C-Index die beste Interreader-Übereinstimmung zwischen den beiden Readern (ICC=0.98). An zweiter Stelle steht der R.E.N.A.L. Nephrometry Score (ICC=0.94) und an dritter Stelle die PADUA-Klassifikation (ICC 0.92) (Tabelle 17).

		ICC R1 vs. R2	95 % confidence interval
C-Index	Gesamtscore	0.9772	0.9665 to 0.9845
	c-component	0.8979	0.8527 to 0.9297
	Distance to Tu-center	0.7096	0.5975 to 0.7945
	y- component	0.9454	0.9204 to 0.9627
	Tu-Size	0.980	0.970 to 0.987
R.E.N.A.L.	Gesamtscore	0.9379	0.9095 to 0.9575
	Exo-/Endo	0.8729	0.8178 to 0.9122
	Nearness CS	0.9008	0.8568 to 0.9317
	Tu-Size	0.9671	0.9518 to 0.9776
	Polar Line	0.8959	0.8500 to 0.9284
PADUA	Gesamtscore	0.9146	0.8763 to 0.9414
	Exo-/Endo	0.8729	0.8178 to 0.9122
	Polar-Line	0.9687	0.9541 to 0.9787
	Tu-Size	0.9671	0.9518 to 0.9776
	Sinus	0.7920	0.7073 to 0.8544
	Rim	0.6772	0.5572 to 0.7695
	UCS	0.7878	0.7017 to 0.8513

Tabelle 17: Interobserver Variability des C-Index; des R.E.N.A.L. und der PADUA-Klassifikation.

Aufgrund der exzellenten Interreader Übereinstimmung (ICC von 0.91 - 0.98, alle $p < 0.001$), wurden hauptsächlich die Werte von Reader 1 für die weiteren Analysen verwendet.

3.3 Vorhersagegenauigkeit des R.E.N.A.L., PADUA und des C-Index für die OP-Methode

Der mediane R.E.N.A.L. Nephrometry Score lag in der Gruppe der NSS bei 7.2 und für die Subgruppe der RN bei 9.5 ($p < 0.0001$). Der mediane PADUA-Score lag bei Patienten, welche einer NSS unterzogen, wurden bei 11.2 und bei Patienten, bei denen eine RN durchgeführt wurde, bei 8.5. Die errechneten medianen C-Index-Scores lagen bei 2.4 für die Gruppe der NSS und bei 1.3 bei den Patienten, welche eine RN erhielten (jeweils $p < 0.0001$). Durch separate Regressions-Analysen für die MS der 1. Generation konnte nachgewiesen werden, dass diese MS in der Lage sind, die OP-Methode (NSS vs. RN) signifikant vorherzusagen ($p < 0.0001$) (Tabelle 18). Dies konnte auch in einem kombinierten Modell, welches um die Variablen Alter, Geschlecht, Charlson-Comorbidity-Score, BMI, den Operateur und die präoperative GFR ergänzt wurde, bestätigt werden.

	C-Index	R.E.N.A.L.	PADUA	Tumorgröße (mm)
RN Mean ± SD	1.3 ± 0.8	9.5 ± 1.1	11.2 ± 1.5	70.7 ± 30
NSS Mean± SD	2.4 ± 0.7	7.2 ± 1.58	8.5 ± 1.75	38.7 ± 15.3
p-Wert NSS vs. RN	>0.0001	>0.0001	>0.0001	>0.0001

Tabelle 18: Morphometrische Scores und Tumorgröße des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und p-Wert; *Signifikant bei ($p < 0.05$).

Wenn man die MS der 1.Generation anhand ihrer Vorhersagegenauigkeit der OP-Methode miteinander vergleicht, dann weist der C-Index die höchste Vorhersagegenauigkeit auf ($AUC=0.88$, $p < 0.001$), gefolgt von R.E.N.A.L.-Score ($AUC 0.85$, $p < 0.001$) und der PADUA-Klassifikation ($AUC=0.83$, $p < 0.001$). Allerdings konnte kein MS der 1.Generation die operative OP-Methode (NSS vs. RN) signifikant besser vorhersagen, als die Tumorgröße (in cm) es allein vermag ($AUC=0.82$, $p < 0.001$) (Tabelle 19).

	C-Index	R.E.N.A.L.	PADUA	Tumorgröße (cm)
AUC	0.88	0.85	0.83	0.82
SD	0.030	0.038	0.042	0.039
95% CI	0.81 - 0.94	0.77 - 0.92	0.74 -0.90	0.75 - 0.90
p-Wert	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

Tabelle 19: ROC-Analyse der Vorhersagegenauigkeit der OP-Methode (NSS vs. RN); *Signifikant bei ($p < 0.05$).

3.4 Verbesserte Vorhersagegenauigkeit durch den optimized R.E.N.A.L. Score

Der Hauptteil der bisher veröffentlichten Arbeiten im Feld der Nephrometrie beinhalteten den R.E.N.A.L. in ihren Analysen. Im Vergleich der drei MS der ersten Generation (C-Index, R.E.N.A.L. und PADUA) verfügt allerdings der C-Index über die höchste Beurteilerübereinstimmung ($ICC=0.97$) und somit die am besten anzunehmende Reproduzierbarkeit⁴⁶. Da die Bestimmung des C-Index im klinischen Alltag sehr aufwändig ist, wurde deshalb auf den R.E.N.A.L. als zuverlässigsten Score im Bereich der Beurteiler-Übereinstimmung ($ICC=0.94$), für die weiteren Berechnungen zurückgegriffen. Die Tumorgröße allein hat zwar eine starke Vorhersagegenauigkeit in Bezug auf die Wahl der operativen Methode (NSS vs. RN), sie korreliert aber nur moderat mit dem R.E.N.A.L. Nephrometry Score.

Um den optimized R.E.N.A.L. Score zu entwickeln, wurde die ursprüngliche Punktwichtung der einzelnen Parameter des R.E.N.A.L. Nephrometry Scores in Hinblick auf die Tumorgröße und die Zentralität der Nierenraumforderung aufgewertet. Die Tumorgröße wird beim optimized R.E.N.A.L. Score (optR.E.N.A.L.) in einer fortlaufenden Steigerung in den Score inkludiert. Hierfür wird die Tumorgröße in cm angegeben, wobei die Dezimale(n) vor dem Komma, den Punktwert angibt bzw. angeben. Ein Tumordurchmesser von 5cm bedeutet entsprechend 5 Punkte. Maximal können 10 Punkte erreicht werden.

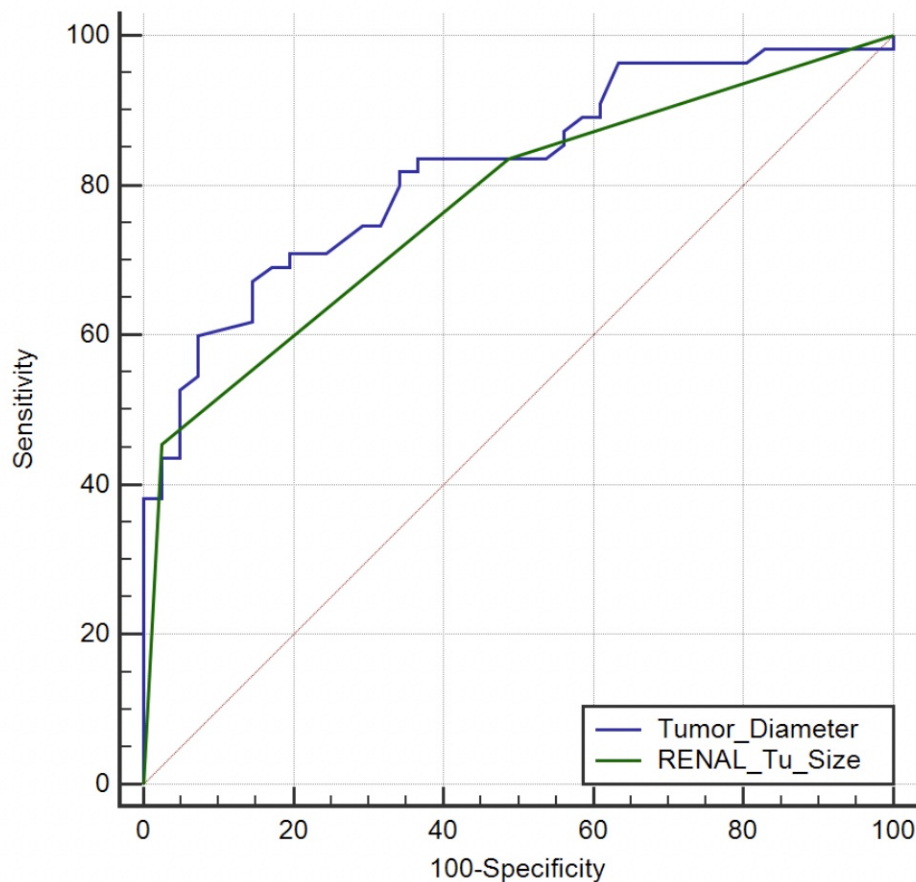


Abbildung 11: Vergleich der ROC-Kurven für die Tumorgöße in cm vs. die Kategorisierte Tumorgöße beim R.E.N.A.L./PADUA System in Bezug auf die Vorhersagegenauigkeit der operativen Methode (NSS vs. RN).

Diese grundlegende Änderung basiert auf der Erkenntnis, dass die Kategorisierung der Tumorgöße, welche beim R.E.N.A.L. oder bei der PADUA-Klassifikation durchgeführt wird, eine statistisch signifikant geringere Vorhersagegenauigkeit aufweist als die Tumorgöße (in cm) selbst (AUC=0.77 vs. AUC=0.82, $p=0.012$, Abbildung 11).

Die Beurteilung der Nähe des Tumors zum Nierensinus wurde beim optR.E.N.A.L. ebenfalls vereinfacht. In der analysierten Studienkohorte wiesen nur sechs Patienten eine Raumforderung mit einer Nähe von 4-7mm zum Nierensinus auf. Deshalb wird beim optR.E.N.A.L. ausschließlich gewertet, ob der Tumor einen Abstand von mehr oder weniger als 4 mm vom Nierensinus hat. Es werden 0 Punkte für Tumore mit $>4\text{mm}$ und 5 Punkte für Tumore mit $\leq 4\text{mm}$ Abstand vom Nierensinus vergeben. Ebenfalls wurde der Bezug zu den Pollinien aufgewertet. Tumore, welche mit $<50\%$ ihrer Masse unter den

Ergebnisse

Pollinien liegen, erhalten 3 Punkte (beim R.E.N.A.L.: 2 Punkte), und Tumore, die mit >50% ihrer Masse unter den Pollinien liegen, erhalten 5 Punkte (beim R.E.N.A.L.: 3 Punkte). Nierenraumforderungen, welche komplett außerhalb der Pollinien liegen, erhalten auch beim optR.E.N.A.L. einen Punkt. Eine rein endophytische Lage des Tumors wird mit 4 Punkten bewertet (Tabelle 20).⁴⁷

Punkte	0	1	2	4	5
I. Tumorgröße (in cm)	Erste Ziffer(n) vor der Kommastelle 1- 10 Punkte (Tumore > 10 cm bekommen 10 Punkte)				
II. Exophyti- sche/Endophyti- sche Lage		≥ 50% exophytisch	< 50% exophy- tisch	Voll- ständig endop- hytisch	
III. Nähe des Tumors zum Sammelsys- tem/Sinus (in mm)	> 4				≤ 4
IV. Lokalisation im Bezug zu den Pollinien		Vollständig oberhalb der oberen oder vollständig un- ter der unteren Pollinie	≤ 50% der Masse kreuzt die Pollinie		> 50% der Masse liegt oberhalb der Pollinie oder die Masse liegt komplett zwischen den Polli- nien
Anatomische Beschreibung	Suffix: „a“, „p“ oder „x“ Suffix: „h“ wird verwendet, wenn der Tumor die Nierenarterie o- der -vene berührt				

Tabelle 20: Berechnung optimized R.E.N.A.L. Score (optR.E.N.A.L.).

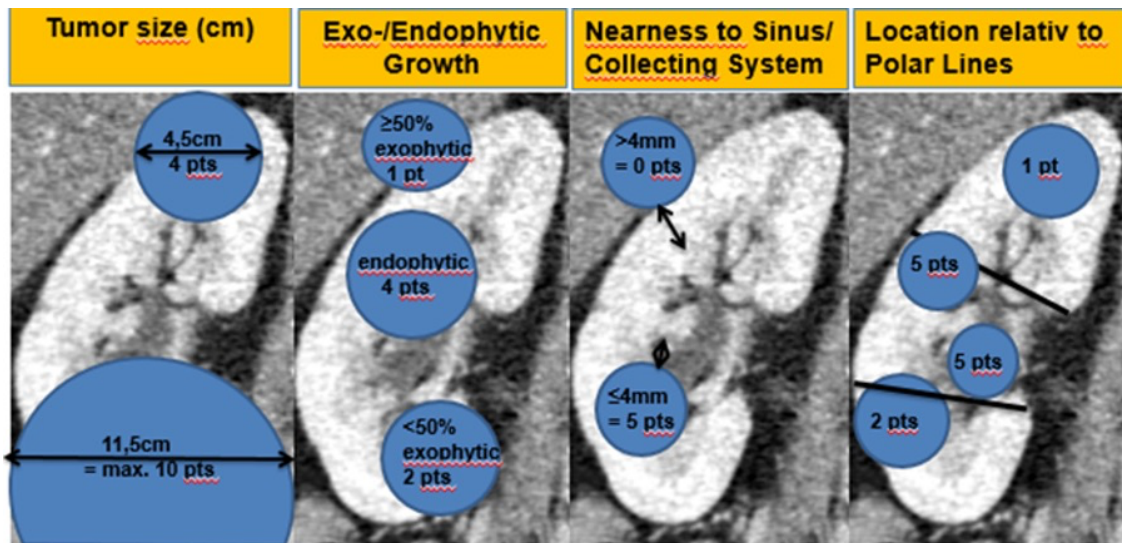


Abbildung 12: Berechnung optimized R.E.N.A.L. Score (optR.E.N.A.L.).

Der optR.E.N.A.L. kann Werte zwischen drei und 24 Punkten annehmen, somit verdoppelt sich die Skala des ursprünglichen R.E.N.A.L. Nephrometry Scores, dies lässt eine differenziertere Kategorisierung zu.

3-9 Punkte	Tumore mit geringer Komplexität
10-15 Punkte	Tumore mit mittlerer Komplexität
≥16 Punkte	Tumor mit hoher Komplexität

Tabelle 21: optR.E.N.A.L. Punkte-Rang und Tumorkomplexität.

Im Vergleich zum R.E.N.A.L. Nephrometry Score zeigt der optR.E.N.A.L. eine verbesserte Korrelation mit der Tumorgöße ($r=0.55$ vs. $r=0.78$), wobei er gleichzeitig eine starke Korrelation mit dem ursprünglichen Score behält. Im direkten Vergleich kann der optR.E.N.A.L. Nierenraumforderungen mit mittlerer Komplexität besser einordnen, als es der R.E.N.A.L. Nephrometry Score vermag. Wenn man den optR.E.N.A.L. zu Grunde legt, erfolgte eine NSS bei 100% der Patienten mit geringer Tumorkomplexität (R.E.N.A.L.: 100%), bei 70.2% der Patienten mit mittlerer Tumorkomplexität (R.E.N.A.L.: 55.3%) und eine NSS bei 8% der Patienten mit hoher Tumorkomplexität (R.E.N.A.L.: 10.2%) (Tabelle 21). Somit werden durch die Anwendung des optR.E.N.A.L. deutlich mehr Patienten einer NSS, v.a. in der Gruppe der Tumore mit

mittlerer Tumorkomplexität zugeführt, als es mit Anwendung des R.E.N.A.L. der Fall wäre.

3.5 Vergleich aller morphometrischer Scores

Wenn man alle MS mittels ROC-Analyse vergleicht, kann nachgewiesen werden, dass alle in diese Studie inkludierten MS die operative Methode (NSS vs. RN) signifikant vorhersagen können (Tabelle 22). Dennoch weist der optR.E.N.A.L. die höchste Vorhersagegenauigkeit in Bezug auf die Wahl der OP-Methode auf (NSS vs. RN) (AUC=0.93, Tabelle 23, Abbildung 13 (A)). Der optR.E.N.A.L. übertraf nicht nur die morphometrischen Scores der 1. Generation (R.E.N.A.L., C-Index oder PADUA), sondern auch die MS der 2. Generation (SARR, DAP und OPS) und die Tumorgöße (in cm) in der Prädiktion der operativen Methode (NSS vs. RN) (Tabelle 23, Abbildung 13 (B)).

	C- In- dex	R.E.N. A.L.	PADUA	Tumor- größe (cm)	OPS	SAR R	optR.E .N.A.L.	DAP
RN Mean ± SD	1.3 ± 0.8	9.5 ±1.1	11.2 ± 1.5	7.1 ± 3.1	9.1 ± 1.1	11.4 ± 3.4	17.3 ± 2.5	8.2 ± 1.1
NSS Mean ± SD	2.4 ± 0.7	7.2 ± 1.58	8.5 ± 1.75	3.9 ± 1.5	5.8 ± 3.2	7.66 ± 2.8	10.79 ± 3.9	6.1 ± 1.4
p-Wert NSS vs. RN	>0.0 001*	>0.000 1*	>0.0001 *	>0.0001*	>0.00 01*	>0.00 01*	>0.000 1*	>0.00 01*

Tabelle 22: Morphometrische Scores und Tumorgöße des Gesamtkollektivs mit Standardabweichung und p-Wert; *Signifikant bei (p<0.05).

Ergebnisse

ROC - Analyse	C-Index	R.E.N.A. L.	PADUA	Tumorgröße (cm)	OPS	SARR	optR.E.N.A .L.	DAP
AUC	0.88	0.85	0.83	0.82	0.86	0.80	0.93	0.87
SD	0.030	0.038	0.042	0.039	0.032	0.047	0.025	0.034
95% CI	0.81 - 0.94	0.77 - 0.92	0.74 - 0.90	0.75 - 0.90	0.78 - 0.92	0.70 - 0.87	0.86 - 0.97	0.81 - 0.94
p-Wert	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
p-Wert #	0.110	0.503	0.612	-	0.176	0.677	<0.001*	0.092
p-Wert *	0.069	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.026	<0.001*	-	0.082

Tabelle 23: ROC-Analyse der Vorhersagegenauigkeit der OP-Methode (NSS vs. RN) *Signifikant bei ($p < 0.05$); #p-Wert: Vergleich der ROC-Kurven des individuellen MS mit der Tumorgöße; *p-Wert: Vergleich ROC-Kurven des individuellen MS mit dem optR.E.N.A.L.; AUC=area under the curve.

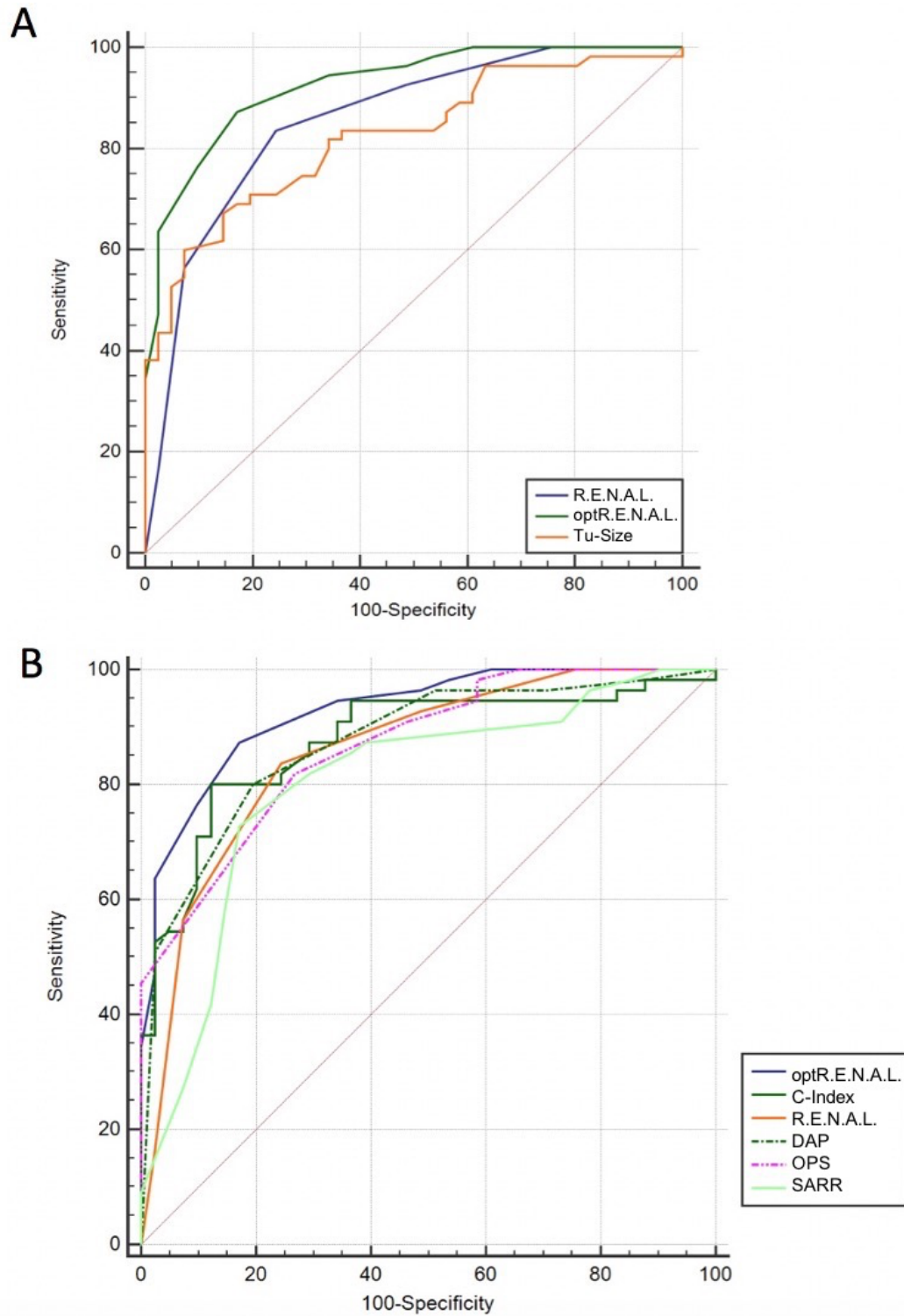


Abbildung 13: ROC-Kurven der MS bezogen auf die Vorhersagegenauigkeit der operativen Methode (NSS vs. RN):

(A) optR.E.N.A.L. zeigt eine höhere Korrelation für die Wahl der operativen Methode als der R.E.N.A.L. oder die Tumorgöße (in cm) allein ($p < 0.001$).

(B) optR.E.N.A.L. zeigt die höchste Korrelation für die Wahl der operativen Methode aller analysierten MS.

3.6 Korrelation der morphometrischen Scores mit den klinischen Outcome-Endpunkten

3.6.1 Dauer der Operation

3.6.1.1 OP-Dauer der radikalen Nephrektomien

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen den MS und der OP-Dauer in der Subgruppe der RN gezeigt werden (Tabelle 24).

	Pearson (r)	95% confidence interval	p-Wert
PADUA	-0.05831	-0.3098 to 0.2008	0.6609
R.E.N.A.L.	-0.09385	-0.3417 to 0.1662	0.4796
OPS	0.09433	-0.1658 to 0.3422	0.4773
DAP	-0.0002337	-0.2563 to 0.2559	0.9986
C-Index	0.02506	-0.2325 to 0.2794	0.8505
optR.E.N.A.L.	-0.01816	-0.2730 to 0.2390	0.8914
SARR	0.0001285	-0.2455 to 0.2666	0.9321

Tabelle 24: Subgruppe RN: Spearman Korrelation der MS mit der OP-Dauer; *Signifikant bei ($p < 0.05$).

3.6.1.2 OP-Dauer der partiellen Nephrektomien

In der Subgruppe der Patienten mit NSS konnte ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der OP-Dauer und den analysierten MS nachgewiesen werden (Tabelle 25).

	Spearman (r)	95% confidence interval	p-Wert
PADUA	0.1675	-0.1450 to 0.4496	0.2772
R.E.N.A.L.	0.01980	-0.3230 to 0.2870	0.8985
OPS	0.1924	-0.1198 to 0.4699	0.2109
DAP	0.1463	-0.1662 to 0.4322	0.3432
C-Index	-0.04453	-0.3450 to 0.2642	0.7741
optR.E.N.A.L.	0.03524	-0.2728 to 0.3367	0.8204
SARR	0.07942	-0.2313 to 0.3754	0.6063

Tabelle 25: Subgruppe NSS: Spearman Korrelation der MS mit der OP-Dauer; *Signifikant bei ($p < 0.05$).

3.6.2 Postoperative Hämoglobin-Differenz im Gesamtkollektiv

Eine Korrelation zwischen den MS und der postoperativen Hämoglobin-Differenz im peripheren Blut bestand weder im Gesamtkollektiv, noch in den Subgruppen der Patienten mit partieller oder mit radikaler Nephrektomie (Tabelle 26).

	Spearman (r)	95% confidence interval	p-Wert
PADUA	-0.01903	-0.2233 to 0.1869	0.8532
R.E.N.A.L.	-0.06279	-0.2646 to 0.1442	0.5412
OPS	-0.08943	-0.2893 to 0.1179	0.3837
DAP	-0.1650	-0.3581 to 0.04154	0.1062
C-Index	0.04560	-0.1611 to 0.2485	0.6574
optR.E.N.A.L.	-0.09743	-0.2967 to 0.1099	0.3424
SARR	-0.06634	-0.2679 to 0.1408	0.5185

Tabelle 26: Gesamtgruppe: Spearman-Korrelation der MS mit der postoperativen Hb-Differenz; *Signifikant bei ($p < 0.05$).

3.6.3 Stationäre Verweildauer im Gesamtkollektiv

Es konnte zwischen den MS und der stationären Verweildauer im Gesamtkollektiv keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (Tabelle 27).

	Spearman (r)	95% confidence interval	p-Wert
PADUA	0.08070	-0.1213 to 0.2763	0.4201
R.E.N.A.L.	-0.03563	-0.2340 to 0.1656	0.7222
OPS	0.1102	-0.09190 to 0.3036	0.2702
DAP	0.08790	-0.1142 to 0.2830	0.3797
C-Index	-0.07103	-0.2673 to 0.1309	0.4780
optR.E.N.A.L.	0.07800	-0.1240 to 0.2738	0.4358
SARR	0.09351	-0.1086 to 0.2882	0.3499

Tabelle 27: Gesamtgruppe: Spearman-Korrelation der MS mit der stationären Verweildauer; *Signifikant bei ($p < 0.05$).

3.6.4 Warme Ischämiezeit der partiellen Nephrektomien

Eine Korrelation zwischen den MS und der warmen Ischämiezeit in der Subgruppe der partiellen Nephrektomien konnte nicht gezeigt werden.

Limitierend muss hinzugefügt werden, dass für einen geringen Teil der Patienten keine Angaben zur Ischämiezeit vorlagen bzw. bei einem Teil der Patienten keine Ischämie durchgeführt wurde. Es handelt sich um eine individuelle Entscheidung des Operateurs, ob eine Ischämie durchgeführt wird (Tabelle 28)⁴⁸.

	Spearman (r)	95% confidence interval	p-Wert
PADUA	0.1279	-0.1882 to 0.4200	0.4136
R.E.N.A.L.	0.1356	-0.1807 to 0.4264	0.3861
OPS	0.06451	-0.2491 to 0.3659	0.6811
DAP	0.1429	-0.1734 to 0.4325	0.3606
C-Index	-0.06939	-0.3701 to 0.2445	0.6584
optR.E.N.A.L.	0.1050	-0.2105 to 0.4007	0.5027
SARR	0.07795	0.2364 to 0.3775	0.6193

Tabelle 28: Subgruppe NSS: Spearman-Korrelation der MS mit der warmen Ischämiezeit; *Signifikant bei (p< 0.05).

3.6.5 Postoperative Reduktion der glomerulären Filtrationsrate

Eine signifikante Korrelation konnte zwischen allen MS und der postoperativen GFR-Reduktion im Gesamtkollektiv nachgewiesen werden. Auch in der Subgruppe der NSS konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Tumorgröße (in cm) ($r=0.326$, $p=0.034$), des DAP ($r=0.358$, $p=0.015$), des R.E.N.A.L. ($r=0.300$, $p=0.041$) und des optR.E.N.A.L. ($r=0.339$, $p=0.023$) mit der postoperativen GFR-Reduktion nachgewiesen werden (Tabelle 29).

Spearman (r)	Gesamtkollektiv (NSS+RN) % postoperative GFR Reduktion	Subgruppe NSS % postoperative GFR Reduktion
optR.E.N.A.L.	-0.379 ($p<0.001$)*	-0.339 ($p=0.023$)*
R.E.N.A.L.	-0.390 ($p<0.001$)*	-0.300 ($p=0.041$)*
PADUA	-0.328 ($p<0.001$)*	-0.256 ($p=0.086$)
CI	0.369 ($p<0.001$)*	0.155 ($p=0.305$)
DAP	-0.407 ($p<0.001$)*	-0.358 ($p=0.015$)*
SARR	-0.295 ($p<0.001$)*	-0.207 ($p=0.206$)
OPS	-0.350 ($p<0.001$)*	-0.267 ($p=0.063$)
Tumorgröße (in cm)	-0.300 ($p<0.001$)*	-0.326 ($p=0.034$)*

Tabelle 29: Korrelation der MS mit der postoperativen GFR Reduktion; *Signifikant bei ($p<0.05$).

4 Diskussion

Die Zielsetzung der Arbeit war die Validierung bereits etablierter MS der ersten und der zweiten Generation, sowie die Beantwortung der Frage, ob die Operationsmethode durch die Scoring-Systeme zuverlässig vorhergesagt werden kann. Bisher wurden nur wenige Analysen bzgl. des prädiktiven Wertes der MS in Bezug auf die Wahl der operativen Methode durchgeführt.^{44,45,49} Zusätzlich sollte überprüft werden, ob mittels der MS eine sichere Aussage hinsichtlich des peri- und postoperativen Outcomes getroffen werden kann und inwiefern die einzelnen MS miteinander korrelieren. Ebenso wurde die Übereinstimmung der einzelnen Scores und Score-Werte zwischen den befundenden Radiologen (Readern) analysiert (Interreader-Übereinstimmung). Die erzielten Ergebnisse wurden verwendet, um ein weiteres verbessertes Scoring-Instrument den optR.E.N.A.L. Score zu entwickeln.

Alle validierten MS der 1. und 2. Generation in unserer Analyse korrelierten signifikant mit der Wahl der Operationsmethode. Nachfolgend in steigender Hierarchie angeordnet waren dies: SARR, PADUA, R.E.N.A.L., OPS, DAP und C-Index. Allerdings waren diese MS in ihrer Vorhersagegenauigkeit der Tumorgröße (in cm) als alleinigen Prädiktor nicht überlegen und konnten somit keinen signifikanten zusätzlichen Informationsgewinn bezüglich der Vorhersage der OP-Methode generieren. Diese Ergebnisse stimmen mit den von Tobert et al. im Jahr 2015 publizierten Daten überein. Diese Arbeitsgruppe konnte ebenso wie wir, die beste Vorhersagegenauigkeit bei der Wahl der operativen Methode (NSS vs. RN) beim C-Index, gefolgt von R.E.N.A.L. Nephrometry Score, PADUA-Klassifikation und der Tumorgröße allein nachweisen⁴⁵. Eine Korrelation des R.E.N.A.L. Nephrometry Scores mit der Wahl der Operationsmethode (NSS vs. RN), konnte auch von weiteren Arbeitsgruppen publiziert werden.^{39,50,51}

Obwohl die MS der 2. Generation entwickelt wurden, um die Limitierungen der MS der 1. Generation zu reduzieren und dabei ihre Vorhersagegenauigkeit zu verbessern, zeigte sich in unserer Analyse eine schwächere Korrelation in der Wahl der operativen Methode mit diesen neueren Instrumenten. Eine wahrscheinliche Ursache kann darin begründet sein, dass in den MS der 1. Generation die Wichtung der einzelnen Faktoren anders vorgenommen wurde und u.a. eine stärkere Wichtung auf den Faktor Tumorgröße fällt als in den Scores der 2. Generation. Bei diesen werden andere Faktoren wie z.B. die Zentralität des Tumors stärker in die Wertung miteinbezogen.

Basierend auf den Ergebnissen unserer Analyse stellte sich die Frage ob durch Modifikationen am R.E.N.A.L. Score die Vorhersagegenauigkeit der operativen Methode weiter verbessert werden kann. Hierfür wurde abhängig von der Evaluierung der bereits existierenden Scores gemeinsam in der Arbeitsgruppe hinsichtlich der einzuschließenden Faktoren und Co-Faktoren, die sowohl klinisch als auch radiologisch relevant und zuverlässig erfassbar sind, stufenweise ein neues Instrument entwickelt. Die statistischen Berechnungen zur Neuentwicklung des Scores wurden initial nach Entscheidung der Arbeitsgruppe bezüglich der einzuschließenden Faktoren durch Herrn Dr. A. Sterzik (Klinik für Radiologie der LMU München) durchgeführt.

Der hierdurch neu entwickelte optR.E.N.A.L. Score weist eine überlegene Vorhersagegenauigkeit in der Wahl der Operationsmethode (NSS vs. RN) gegenüber den etablierten MS der 1. und 2. Generation (R.E.N.A.L. Nephrometry Score, C-Index, PADUA-Klassifikation, Diameter-Axilar-Polar Nephrometry, Surgical Approach Renal Ranking, Optimized Score), sowie der Tumorgröße (in cm) allein auf.

Erreicht werden konnte dies vor allem durch eine Aufwertung des Systems in der Klassifikation der Tumore mit einer mittleren Komplexität. Dies wurde möglich durch die Integration einer kontinuierlichen Tumorgrößen-Wichtung im Gegensatz zu der kategorisierten Tumorgröße, welche beim R.E.N.A.L/PADUA-System angewendet wird. Durch Integration der kontinuierlichen Tumorgrößen-Wichtung in den R.E.N.A.L. Score konnte in unserer Kohorte eine Steigerung der Prädiktion für die operative Methode (NSS vs. RN) erreicht werden (AUC=0.85 auf AUC=0.88). Zudem wurde die Wichtung der Nähe zum Nierensinus und die Lage zu den Pollinien angepasst. Hierdurch zeigte sich die Vorhersagegenauigkeit weiter verbessert (AUC=0.93). Da die Bedeutung der endophytischen/exophytischen Lage der Nierenraumforderung von einigen Autoren als alleiniger entscheidender Faktor für die Wahl der OP-Methode (NSS vs. RN) beurteilt wurde, bleibt dies im optR.E.N.A.L. System erhalten, obwohl wir wie andere Arbeitsgruppen auch keine signifikante Korrelation feststellen konnten.^{44,45,49,52} Ebenfalls konnten andere Autoren nachweisen, dass ein exophytisches Tumorwachstum, die klinische Entscheidung zu einer laparoskopischen Operation gegenüber einer offenen Operation fördert.^{52,53} Dies bleibt weiter zu evaluieren.

Insgesamt wurde beim optR.E.N.A.L. der Fokus auf eine stärkere Wichtung der Faktoren gelegt, welche die Tumorgröße und die Zentralität der Raumforderung beschreiben.

Diese Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit für die Durchführung einer RN^{54,55}. Die ursprüngliche Punktwichtung der einzelnen Parameter des R.E.N.A.L. Nephrometry Scores wurden in Hinblick auf diese Schwerpunkte aufgewertet. Beim optR.E.N.A.L. wird nun die Tumorgröße in einer fortlaufenden Steigerung in den Score inkludiert und für die Beurteilung der Zentralität des Tumors wurde die Wertung des Abstandes der Nierenraumforderung zum Nierensinus sowie der Abstand zu den Pollinien abgewandelt. Der R.E.N.A.L. Nephrometry Score wurde als Grundlage für die Weiterentwicklung herangezogen, da es sich um den bekanntesten MS der 1. Generation handelt.

Mittlerweile werden einige der Scores der 1. Generation im Rahmen von klinischen Studien und teilweise auch im klinischen Alltag angewandt. Allerdings konnte sich bisher noch kein System endgültig in der Routine etablieren⁴⁶. In aktuellen Veröffentlichungen werden von den bereits vorhandenen MS vor allem der R.E.N.A.L. Nephrometry Score oder der DAP Score favorisiert.^{43,44,48,49,53,56-63}

Die Anwendung der MS ermöglicht nicht nur eine Objektivierung von präoperativen anatomischen Gegebenheiten anhand von standardisierten Punktwerten, sondern auch eine objektivierbare Planung von v.a. nierenerhaltender Operationen. Dies gilt nicht nur allein für den individuellen Operateur bzw. die Operateure innerhalb derselben Einrichtung, sondern auch für die Vergleichbarkeit der Methoden zwischen verschiedenen Einrichtungen. Weiterhin können die MS als Benchmarking-Instrument u.a. dann genutzt werden, wenn neue Operationsmethoden an einem Zentrum eingeführt werden (z.B. die Roboter-assistierte Nephrektomie) und im weiteren Verlauf bestätigt werden soll, dass derselbe Standard hinsichtlich der Wahl der nierenerhaltenden vs. radikalen Nephrektomie eingehalten wurde.^{51,64-66} Der neu entwickelte optR.E.N.A.L. Score erfüllt hierfür die grundlegenden Anforderungen, und kann nach erfolgter externer Validierung in einem solchen Setting Anwendung finden.

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob und inwiefern auch das perioperative klinische Outcome mit den MS korreliert. Faktoren welche in die Analyse eingeschlossen wurden, waren der postoperative Hämoglobin-Verlust, die OP-Dauer, die stationäre Verweildauer, die warme Ischämiezeit und die postoperative GFR-Reduktion. Die postoperative GFR-Reduktion war der einzige klinische Faktor, welcher in unserer Analyse signifikant mit den MS korrelierte. Im Jahr 2016 verglichen Borgmann et al. vier MS (R.E.N.A.L., DAP, PADUA und C-Index) anhand des MIC-Scores (negative

Absetzungsrän­der, WIT < 20 Minuten und Grad 3-4 Komplikationen anhand der Clavien-Klassifikation). Beim MIC-Score handelt es sich um ein Instrument, um den Erfolg einer NSS zu bewerten⁶⁷. Hier zeigte der R.E.N.A.L.-Score die größte Übereinstimmung mit dem perioperativen Outcome und dem MIC-Score⁵⁶. Weitere Arbeitsgruppen konnten ebenfalls Korrelationen zwischen den peri- und postoperativen Komplikationen und dem R.E.N.A.L.-Score bzw. der PADUA-Klassifikation feststellen^{57,68-71}. Eine Korrelation mit der postoperativen GFR-Reduktion konnten Samplaski et al. auch mit dem C-Index nachweisen. Ein C-Index-Wert von kleiner als 2.5 korrelierte nach laparoskopischer NSS mit einem 2.2-fach erhöhtem Risiko einer postoperativen GFR-Reduktion von mindestens 30%.⁷² Auch für den DAP konnte eine Korrelation mit der postoperativen GFR-Reduktion nachgewiesen werden⁷³. Auch im Bereich der ablativen Verfahren können die MS den präoperativen Entscheidungsprozess in Zukunft mitbeeinflussen^{64,74}. Bei laparoskopischen Kryoablationen von Nierenraumforderungen mit hohen R.E.N.A.L. Score-Werten wurde eine signifikant erhöhte Komplikationsrate festgestellt (OR 2.23, 95% CI 1.05–2.11, $p=0.008$)⁷⁴. Ebenso korreliert ein hoher R.E.N.A.L. Nephrometry Score in den von Mullins et al. vorgestellten Daten, mit einem erhöhtem Risiko, dass es sich bei der vorhandenen Nierenraumforderung um einen malignen Tumor handelt⁷⁵.

Obwohl einige grundlegende Modifikationen am optR.E.N.A.L. System erfolgten, konnte zwischen dem R.E.N.A.L. und dem optR.E.N.A.L. System weiterhin eine starke Korrelation ($r=0.91$) nachgewiesen werden. Aufgrund dieser starken Korrelation und der Tatsache, dass der optR.E.N.A.L. mit der postoperativen GFR-Reduktion eine grundsätzliche Korrelation mit dem klinischen Outcome aufweist, könnte es sich hierbei um einen Anhaltspunkt handeln, dass der optR.E.N.A.L. ähnliche Ergebnisse in der klinischen Korrelation zulässt, wie diese die bereits in größeren Kohorten und in anderen Studien für den R.E.N.A.L. beschrieben wurden^{76,77}.

Wie in vorangegangenen Arbeiten konnten auch wir eine hohe Interreader-Übereinstimmung in den validierten Scores zwischen den befundenden Radiologen feststellen⁷⁸. Was eine gute Reproduzierbarkeit der Scores impliziert. Eine 2015 veröffentlichte interdisziplinäre Analyse, welche die Interreader-Übereinstimmung zwischen Urologen und Radiologen in Bezug auf den R.E.N.A.L. Nephrometry Score verglich, konnte zwischen den unterschiedlichen Facharzt-Gruppen nur eine schwache Reproduktion der ermittelten

Werte feststellen⁷⁹. Somit bleibt zu diskutieren, ob die Erhebung der Scores in die Hand einer Fachdisziplin gehört.

Ein idealer MS sollte es erlauben, Vorhersagen über die operative Methode und über relevante klinische und onkologische Parameter treffen zu können. Die Anwendung der MS soll in Zukunft im klinischen Alltag bzw. in klinischen Prüfungen als Entscheidungshilfe dienen und einen Grundstein für die Entwicklung für standardisierte, effiziente Abläufe darstellen.

4.1 Limitierende Faktoren

Die der Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden anhand eines prospektiv erstellten Studienprotokolls erhoben, nicht dokumentierte Parameter wurden nicht nacherfasst. Neben dem Single-Center-Design der Studie ist auch die limitierte Fallzahl der Studie ein begrenzender Faktor. Diese Aspekte könnten auch erklären, warum die endophytische Tumormorlage in dieser Kohorte nicht ausschlaggebend war.

Der durchschnittliche Tumordurchmesser lag mit 3.9 cm über den durchschnittlichen Tumorgößen in anderen Kohorten^{45,80}. Dies konnte ggf. auch dazu beitragen, dass die Wahl der operativen Methode in der Studienkohorte in nur geringem Ausmaß durch das Erfahrungslevel des Operateurs beeinflusst wurde, sondern überwiegend durch die Größe der Nierenraumforderung bestimmt wurde. Dieser Aspekt kann jedoch auch als Vorteil gewertet werden, da die operative Erfahrung des Chirurgen als Störfaktor somit weggefallen ist.

Auch konnten die klinischen und onkologischen Verlaufsdaten aufgrund der kleinen Studien-Kohorte nicht adäquat mit den optR.E.N.A.L. Score korreliert werden.

Es stellt sich zudem die Frage, ob die nachgewiesene geringe und nicht signifikant unterschiedliche Interobserver-Variabilität ggf. bei einer größeren Anzahl an Untersuchern sich doch noch statistisch signifikant ausprägen könnte. Dies war jedoch nicht Gegenstand der Untersuchung. Auch in anderen Studien zum Thema wurden überwiegend die Daten von lediglich zwei Readern ausgewertet^{81,82}. Ob der optR.E.N.A.L. anderen kürzlich veröffentlichten Scores, wie z.B. dem zonal NePhRO oder dem Arterial Based Complexity (ABS) Score gleichwertig bzw. überlegen ist, wurde in dieser Analyse nicht untersucht^{65,83}.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation konnte nachgewiesen werden, dass alle validierten morphometrischen Scores der 1. und 2. Generation, welche in unserer Analyse eingeschlossen wurden (R.E.N.A.L. Nephrometry Score, PADUA-Klassifikation, C-Index, Diameter-Axial-Polar Nephrometry, Surgical Approach Renal Ranking und Optimized Score), signifikant mit der Wahl der Operationsmethode (Partielle vs. radikale Nephrektomie) korrelieren. Es konnte eine hohe Interreader-Übereinstimmung für die validierten Scores zwischen den befundenden Radiologen festgestellt werden. Die postoperative GFR-Reduktion war der einzige klinische Faktor, welcher in unserer Analyse eine signifikante Korrelation mit den morphometrischen Scores zeigte.

Der von unserer Arbeitsgruppe neu entwickelte „optimized R.E.N.A.L. Score“ (optR.E.N.A.L.) war den analysierten morphometrischen Scores der 1. und der 2. Generation im Hinblick auf die Prädiktion der OP-Methode signifikant überlegen. Dieses neue Instrument nimmt die Tumorgröße besser auf und reduziert gleichzeitig komplexe Faktoren, welche zur Berechnung des R.E.N.A.L. benötigt werden.

Da die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie der nierenerhaltenden Operation den Vorzug vor einer radikalen Nephrektomie geben, ist es im Vorfeld einer Operation entscheidend, die Frage nach der Komplexität und der Zentralität der Nierenraumforderung gut und verlässlich beantworten zu können. Hierdurch sollen zunehmend auch größere Tumore einer nierenerhaltenden Operation zugeführt werden. Letztlich hat das verbleibende Nierenvolumen nicht nur einen positiven Einfluss auf das postoperative Gesamtüberleben, sondern auch auf die Lebensqualität der Patienten.

Eine externe Validierung des neu entwickelten „optimized R.E.N.A.L. Score“ an weiteren Patientenkohorten, idealerweise im Rahmen prospektiver Multi-Center-Analysen, ist erforderlich, bevor ein breiterer Einsatz in der präklinischen und klinischen Routine erfolgen kann. Durch die Anwendung morphometrischer Scores soll objektiv darstellbar gemacht werden, welche operative Strategie individuell mit geringem peri- und/oder postoperativen Risiko für den behandelten Patienten umsetzbar ist. Langfristig soll dies zu signifikanten Verbesserungen im Patientenmanagement führen.

6 Literaturverzeichnis

1. Gakis G, Witjes JA, Comperat E, et al. EAU guidelines on primary urethral carcinoma. *Eur Urol* 2013; **64**(5): 823-30.
2. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2010.
3. Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours: IARC Press; 2004.
4. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008; **101**(8): 949-58.
5. Hartmut H. Kirchner JC, Thomas Gauler, Friedrich Overkamp, Manuela Schmidinger, Michael Staehler, Frank Stenner-Liewen, Bernhard Wörmann, Maria de Santis. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2013.
6. Birkhäuser FD, Kroeger N, Pantuck AJ. Etiology of Renal Cell Carcinoma: Incidence, Demographics, and Environmental Factors. *Renal Cell Carcinoma*; 2013: 3-22.
7. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002; **90**(4): 358-63.
8. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005; **236**(2): 441-50.
9. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005; **95**(7): 939-42.
10. Heidenreich A, Ravery V, European Society of Oncological U. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004; **22**(5): 307-15.
11. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018. European Association of Urology Guidelines 2018 Edition. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2018.
12. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine* 2016; **374**(2): 135-45.

13. Lothar Bergmann TB, Carsten Bokemeyer, Jochen Casper, Thomas Gailer, Viktor Grünwald, Hartmut H. Kirchner, Markus A. Kuczyk, Friedrich Overkamp, Inga Peters, Manuela Schmidinger, Frank Stenner-Liewen. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018.
14. Störkel S. Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Tumoren des Nierenparenchyms 2007.
15. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, 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 International* 2009; **104**(4): 470-5.
16. Van Poppel H. Efficacy and safety of nephron-sparing surgery. *Int J Urol* 2010; **17**(4): 314-26.
17. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A Prospective Randomized EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Complications of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *European Urology* 2007; **51**(6): 1606-15.
18. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009; **181**(6): 2430-6; discussion 6-7.
19. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. *European Urology* 2009; **55**(1): 28-34.
20. Ristau BT, Manola J, Haas NB, et al. Retroperitoneal Lymphadenectomy for High Risk, Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: An Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN 2805) Adjuvant Trial. *The Journal of Urology* 2018; **199**(1): 53-9.
21. Gershman B, Thompson RH, Moreira DM, et al. Radical Nephrectomy With or Without Lymph Node Dissection for Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score-based Analysis. *European Urology* 2017; **71**(4): 560-7.
22. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; **171**(3): 1071-6.

23. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007; **177**(3): 862-6.
24. Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009; **27**(1): 89-94.
25. Gershman B, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Radical Versus Partial Nephrectomy for cT1 Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2018; **74**(6): 825-32.
26. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol* 2019; **75**(5): 799-810.
27. Clark PE, Schover LR, Uzzo RG, Hafez KS, Rybicki LA, Novick AC. Quality of life and psychological adaptation after surgical treatment for localized renal cell carcinoma: impact of the amount of remaining renal tissue. *Urology* 2001; **57**(2): 252-6.
28. Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H. Comparison between Open Partial and Radical Nephrectomy for Renal Tumours: Perioperative Outcome and Health-Related Quality of Life. *European Urology* 2007; **51**(3): 614-20.
29. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Moeckel M, Becht E. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology* 2003; **62**(5): 814-20.
30. Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; **67**(5): 891-901.
31. Lin Y, Liang P, Yu XL, et al. Percutaneous microwave ablation of renal cell carcinoma is safe in patients with a solitary kidney. *Urology* 2014; **83**(2): 357-63.
32. Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int* 2007; **79**(2): 145-51.
33. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, et al. Tumor Control Outcomes After Hypofractionated and Single-Dose Stereotactic Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Extracranial Metastases From Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2012; **82**(5): 1744-8.

34. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 1987; **40**(5): 373-83.
35. Vijaya Sundararajana TH, Catherine Perrya, Amanda Muggivana, Hude Quamb, William A. Ghali. New ICD-10 version of the Charlson Comorbidity Index predicted in-hospital mortality. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004; (57): 1288-94.
36. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2017.
37. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; **175**(3 Pt 1): 859-63.
38. Todenhofer T, Wirths S, von Weyhern CH, et al. Severe paraneoplastic hypereosinophilia in metastatic renal cell carcinoma. *BMC urology* 2012; **12**: 7.
39. Gao X, Shin SJ, Ko KJ, et al. Trends in the Use of Nephron-Sparing Surgery over 7 Years: An Analysis Using the R.E.N.A.L. Nephrometry Scoring System. *Plos One* 2015; **10**(11).
40. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. *The Journal of Urology* 2009; **182**(3): 844-53.
41. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery. *European Urology* 2009; **56**(5): 786-93.
42. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method. *The Journal of Urology* 2010; **183**(5): 1708-13.
43. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Diameter-axial-polar nephrometry: integration and optimization of R.E.N.A.L. and centrality index scoring systems. *J Urol* 2012; **188**(2): 384-90.
44. Tannus M, Goldman SM, Andreoni C. Practical and Intuitive Surgical Approach Renal Ranking to Predict Outcomes in the Management of Renal Tumors: A Novel Score Tool. *Journal of Endourology* 2014; **28**(4): 487-92.

45. Tobert CM, Shoemaker A, Kahnoski RJ, Lane BR. Critical appraisal of first-generation renal tumor complexity scoring systems: Creation of a second-generation model of tumor complexity. *Urol Oncol* 2015; **33**(4): 167 e1-6.
46. Spaliviero M, Poon BY, Aras O, et al. Interobserver variability of R.E.N.A.L., PADUA, and centrality index nephrometry score systems. *World J Urol* 2015; **33**(6): 853-8.
47. Sterzik A, Solyanik O, Eichelberg C, et al. Improved prediction of nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy by the optimized R.E.N.A.L. (optR.E.N.A.L.) score in patients undergoing surgery for renal masses. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology* 2018.
48. Hew MN, Baseskioglu B, Barwari K, et al. Critical Appraisal of the PADUA Classification and Assessment of the R.E.N.A.L. Nephrometry Score in Patients Undergoing Partial Nephrectomy. *The Journal of Urology* 2011; **186**(1): 42-6.
49. Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, et al. The RENAL nephrometry score and the PADUA classification for the prediction of perioperative outcomes in patients receiving nephron-sparing surgery: feasible tools to predict intraoperative conversion to nephrectomy. *Urol Int* 2013; **91**(3): 261-8.
50. Wong MH, Cho KY, Ho KL, et al. How can the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system aid management of a solid renal mass? *Hong Kong Medical Journal* 2013.
51. Chang X, Liu T, Zhang F, et al. The Comparison of R.E.N.A.L., PADUA and Centrality Index Score in Predicting Perioperative Outcomes and Complications after Laparoscopic Radio Frequency Ablation of Renal Tumors. *J Urol* 2015; **194**(4): 897-902.
52. Canter D, Kutikov A, Manley B, et al. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. *Urology* 2011; **78**(5): 1089-94.
53. Tobert CM, Kahnoski RJ, Thompson DE, Anema JG, Kuntzman RS, Lane BR. RENAL nephrometry score predicts surgery type independent of individual surgeon's use of nephron-sparing surgery. *Urology* 2012; **80**(1): 157-61.
54. Jorns JJ, Thiel DD, Castle EP. Update on contemporary management of clinically localized renal cell carcinoma. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology* 2012; **64**(4): 261-72.

55. Hou W, Yan W, Ji Z. Anatomic features involved in technical complexity of partial nephrectomy. *Urology* 2015; **85**(1): 1-7.
56. Borgmann H, Reiss A-K, Kurosch M, et al. R.E.N.A.L. Score Outperforms PADUA Score, C-Index and DAP Score for Outcome Prediction of Nephron Sparing Surgery in a Selected Cohort. *The Journal of Urology* 2016; **196**(3): 664-71.
57. Okhunov Z, Rais-Bahrami S, George AK, et al. The comparison of three renal tumor scoring systems: C-Index, P.A.D.U.A., and R.E.N.A.L. nephrometry scores. *J Endourol* 2011; **25**(12): 1921-4.
58. Bylund JR, Gayheart D, Fleming T, et al. Association of tumor size, location, R.E.N.A.L., PADUA and centrality index score with perioperative outcomes and postoperative renal function. *J Urol* 2012; **188**(5): 1684-9.
59. Yeon JS, Son SJ, Lee YJ, et al. The nephrometry score: is it effective for predicting perioperative outcome during robot-assisted partial nephrectomy? *Korean journal of urology* 2014; **55**(4): 254-9.
60. Yoshida K, Kinoshita H, Yoshida T, et al. Comparison of diameter-axial-polar nephrometry score and RENAL nephrometry score for surgical outcomes following laparoscopic partial nephrectomy. *Int J Urol* 2016; **23**(2): 148-52.
61. Maeda M, Funahashi Y, Sassa N, Fujita T, Majima T, Gotoh M. Prediction of partial nephrectomy outcomes by using the diameter-axis-polar nephrometry score. *Int J Urol* 2014; **21**(5): 442-6.
62. Beksac AT, Okhawere KE, Elbakry AA, et al. Management of high complexity renal masses in partial nephrectomy: A multicenter analysis. *Urol Oncol* 2019; **37**(7): 437-44.
63. Tanaka H, Wang Y, Suk-Ouichai C, et al. Can We Predict Functional Outcomes after Partial Nephrectomy? *J Urol* 2019; **201**(4): 693-701.
64. Camacho JC, Kokabi N, Xing M, et al. R.E.N.A.L. (Radius, Exophytic/Endophytic, Nearness to Collecting System or Sinus, Anterior/Posterior, and Location Relative to Polar Lines) Nephrometry Score Predicts Early Tumor Recurrence and Complications after Percutaneous Ablative Therapies for Renal Cell Carcinoma: A 5-Year Experience. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2015; **26**(5): 686-93.

65. Hakky TS, Baumgarten AS, Allen B, et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clin Genitourin Cancer* 2014; **12**(1): e13-8.
66. Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN, et al. Usefulness of R.E.N.A.L. Nephrometry Scoring System for Predicting Outcomes and Complications of Percutaneous Ablation of 751 Renal Tumors. *The Journal of Urology* 2013; **189**(1): 30-5.
67. Buffi N, Lista G, Larcher A, et al. Margin, ischemia, and complications (MIC) score in partial nephrectomy: a new system for evaluating achievement of optimal outcomes in nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2012; **62**(4): 617-8.
68. Zinssius D, Junemann KP, Geiger F, Hamann C, Seiler F, Osmonov D. [Evaluation of the Padua and R.E.N.A.L. scores regarding their validity and implication in the perioperative management during partial nephrectomy]. *Aktuelle Urologie* 2019.
69. Mehrazin R, Palazzi KL, Kopp RP, et al. Impact of tumour morphology on renal function decline after partial nephrectomy. *BJU International* 2013; **111**(8): E374-E82.
70. Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, et al. Objective Measures of Renal Mass Anatomic Complexity Predict Rates of Major Complications Following Partial Nephrectomy. *European Urology* 2011; **60**(4): 724-30.
71. Reddy UD, Pillai R, Parker RA, et al. Prediction of complications after partial nephrectomy by RENAL nephrometry score. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2014; **96**(6): 475-9.
72. Samplaski MK, Hernandez A, Gill IS, Simmons MN. C-index is associated with functional outcomes after laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2010; **184**(6): 2259-63.
73. Li M, Gao Y, Cheng J, et al. Diameter-Axial-Polar Nephrometry is Predictive of Surgical Outcomes Following Partial Nephrectomy. *Medicine* 2015; **94**(30).
74. Okhunov Z, Shapiro EY, Moreira DM, et al. R.E.N.A.L. nephrometry score accurately predicts complications following laparoscopic renal cryoablation. *J Urol* 2012; **188**(5): 1796-800.
75. Mullins JK, Kaouk JH, Bhayani S, et al. Tumor complexity predicts malignant disease for small renal masses. *J Urol* 2012; **188**(6): 2072-6.

76. Kwon T, Jeong IG, Ryu J, et al. Renal Function is Associated with Nephrometry Score After Partial Nephrectomy: A Study Using Diethylene Triamine Penta-Acetic Acid (DTPA) Renal Scanning. *Annals of Surgical Oncology* 2015; **22**(S3): 1594-600.
77. Desantis D, Lavallee LT, Witiuk K, et al. The association between renal tumour scoring system components and complications of partial nephrectomy. *Can Urol Assoc J* 2015; **9**(1-2): 39-45.
78. Kolla SB, Spiess PE, Sexton WJ. Interobserver reliability of the RENAL nephrometry scoring system. *Urology* 2011; **78**(3): 592-4.
79. Benadiba S, Verin AL, Pignot G, et al. Are urologists and radiologists equally effective in determining the RENAL Nephrometry score? *Ann Surg Oncol* 2015; **22**(5): 1618-24.
80. Funahashi Y, Murotani K, Yoshino Y, Sassa N, Ishida S, Gotoh M. The renal tumor morphological characteristics that affect surgical planning for laparoscopic or open partial nephrectomy. *Nagoya journal of medical science* 2015; **77**(1-2): 229-35.
81. Laguna MP. Re: Interobserver Variability of R.E.N.A.L., PADUA, and Centrality Index Nephrometry Score Systems. *J Urol* 2016; **195**(1): 60-1.
82. Zhang ZY, Tang Q, Li XS, et al. Clinical analysis of the PADUA and the RENAL scoring systems for renal neoplasms: a retrospective study of 245 patients undergoing laparoscopic partial nephrectomy. *Int J Urol* 2014; **21**(1): 40-4.
83. Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA, et al. An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. *European Urology* 2016; **69**(1): 72-9.

7 Anhang



7.1 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Matthias May und bei Frau Prof. Dr. med. Sabine Brookman-May für die freundliche Überlassung des Themas, für ihre Geduld, die freundschaftliche Betreuung und Unterstützung während der gesamten Zeit.

Besonderen Dank gilt allen, die an diesem Projekt beteiligt waren, allen voran den Kollegen der Abteilung für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München, Herrn Dr. med. Alexander Sterzik, Frau Dr. med. Olga Solyanik und Herrn Prof. Dr. med. Anno Graser, den Kollegen der Klinik für Urologie der LMU München (insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Christian Stief) sowie den Kollegen der Klinik für Urologie der Universität Regensburg, Herrn Prof. Dr. med. Maximilian Burger und Herrn PD Dr. med. Wolfgang Otto.

Abschließend möchte ich mich besonders bei meinem Mann, meiner Familie und bei meinen Freunden für ihre Unterstützung in jeglicher Form bedanken.

7.2 Eidesstattliche Versicherung

	LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Dekanat Medizinische Fakultät Promotionsbüro	
---	---	---	---

Eidesstattliche Versicherung

Jost, Marion

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Validierung morphometrischer Scores im peri-operativen Setting des
Nierenzellkarzinoms sowie Entwicklung eines 2. Generations-neoplasmatischen Scores

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Kiel, 12.03.2021	Marion Jost
Ort, Datum	Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Eidesstattliche Versicherung

Stand: 12.03.2021