

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
Prof. Dr. Maximilian Burger
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**UNTERSUCHUNG ZUR PRÄDIKTION DES TUMORDURCHMESSERS VON
NIERENZELLKARZINOMEN IN DER PRÄOPERATIVEN SCHNITTBILDGEBUNG**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Joachim Breyer**

2015

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
Prof. Dr. Maximilian Burger
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**UNTERSUCHUNG ZUR PRÄDIKTION DES TUMORDURCHMESSERS VON
NIERENZELLKARZINOMEN IN DER PRÄOPERATIVEN SCHNITTBILDGEBUNG**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Joachim Breyer**

2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Otto

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Peter Proff

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Nierentumoren

1.1.1. Überblick zu gutartigen Nierentumoren

1.1.2. Bösartige Nierentumoren

1.2. Nierenzellkarzinom

1.2.1. Epidemiologie

1.2.2. Ätiologie

1.2.3. Morphologie

1.2.4. Histologie und Molekularpathologie

1.2.5. Symptomatik

1.2.6. Diagnostik

1.2.7. Stadieneinteilung

1.2.8. Therapie

1.2.9. Prognose und Nachsorge

1.3. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

2. Material und Methoden

2.1. Datenerhebung

2.1.1. Regensburger Nierenzellkarzinom-Datenbank

2.1.2. Ermittlung von radiologischem und histopathologischem Tumordurchmesser

2.1.3. Einschlusskriterien

2.1.4. Statistische Methoden

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Ergebnisse

3.1.1. Alter- und Geschlechtsverteilung, Nikotinkonsum

3.1.2. Diagnostisches Vorgehen

3.2. Deskriptive Daten zum untersuchten Patientenkollektiv

3.3. Prädiktion des Tumordurchmessers anhand präoperativer Schnittbildgebung per Computertomographie

3.4. Prädiktivität von Nierenzellkarzinom-Durchmessern in der präoperativen Schnittbildgebung nach Untersuchungszeitraum

4. Diskussion

4.1. Ausmaß und Art der Schnittbildgebung im zeitlichen Verlauf

4.2. Vergleich der Tumordurchmesser

5. Zusammenfassung

Literatur

Danksagung

Lebenslauf

1. Einleitung

1.1. Nierentumoren

1.1.1. Überblick zu gutartigen Nierentumoren

Die gutartigen Tumoren der Niere entstehen entweder aus dem Bindegewebe oder den Zellen des Nierenparenchyms.

Adenome werden aus dem Epithelgewebe endo- und exokriner Drüsen gebildet. Man unterscheidet tubuläre und metanephrische Adenome. Ab einer bestimmten Tumorgöße muss deren Gutartigkeit angezweifelt und von einem gut differenzierten Nierenzellkarzinom ausgegangen werden [1].

Onkozytome haben ihren Ursprung in den proximalen Nierentubuluszellen. Das Onkozytom ist der am häufigsten vorkommende gutartige Tumor der Niere (5-10 % aller Nierentumoren) [2]. In 5% der Fälle treten Onkozytome bilateral auf, mit einem multifokalen Auftreten muss in 6% der Fälle gerechnet werden. Ein Zehntel der Nierenzellkarzinom-Patienten weist synchron ein Onkozytom auf [2]. Mit bildgebenden Verfahren kann man Adenome und Onkozytome nicht sicher von Nierenzellkarzinomen unterscheiden. Bei Indikationsstellung zur Resektion des Tumors kann das biologische Verhalten daher letztlich erst durch die histopathologische Begutachtung festgelegt werden.

Als benigne Tumoren des Bindegewebes kommen Lipome, Angiomyolipome, Fibrome, Leiomyome, Angiome, Rhabdomyome und Neurofibrome vor.

Reine **Lipome** der Niere sind sehr selten. Ihr Ursprung ist unklar, man nimmt an, dass sie aus Fettzellen in Nierenkapsel und -parenchym hervorgehen. Lipome treten häufig bei Frauen in der 4. und 5. Lebensdekade auf und erreichen nicht selten einen großen Umfang [3]. Da eine Abgrenzung zum Liposarkom oft nicht möglich ist, besteht die Therapie in der vollständigen Resektion des Tumors.

Angiomyolipome sind Lipome mit ausgeprägter hämangiomatöser Komponente. Histologisch setzt sich der Tumor aus Fettgewebe, glatter Muskulatur und dickwandigen Blutgefäßen zusammen. Das Angiomyolipom kann eigenständig vorkommen, wird jedoch gehäuft bei Patienten mit tuberöser Sklerose beobachtet. Diese Entitäten sind CT morphologisch und sonographisch durch ihren hohen Fettanteil gut gegenüber Adenokarzinomen abgrenzbar [4]. Die genannten Tumoren werden zumeist zufällig entdeckt, können teilweise große Durchmesser erreichen. Da Angiomyolipome in diesem Fall retroperitoneale Blutungen und Schmerzen durch Spontanruptur verursachen können, sollten sie operativ entfernt werden [5].

Fibrome bestehen aus gefäßreichem Bindegewebe. Sie können vom Parenchym, der Nierenkapsel und dem perirenal Fettgewebe ausgehen. Die differentialdiagnostische Abgrenzung vom hoch

differenzierten Fibrosarkom ist gelegentlich problematisch, deshalb sollte auch hier eine radikale Tumorsektion erfolgen [2].

Als andere gutartige Raumforderungen sollte man noch die häufigen Nierenzysten, extragenitale Endometrioseherde und die xanthogranulomatöse Pyelonephritis erwähnen.

1.1.2. Bösartige Nierentumoren

Das maligne Potential eines Tumors ist gekennzeichnet durch die Fähigkeit zur Progression und Metastasierung. Als allgemein prognostisch bedeutsam gelten unter anderem die Parameter Infiltrationstiefe, Tumordurchmesser, Ausdehnung und Differenzierungsgrad, die mit Rezidivrate und Patientenüberleben zumeist korrelieren [6]. Bösartige Nierentumoren kommen mit 85% wesentlich häufiger vor als gutartige Nierentumoren, die etwa 15% aller Tumoren der Niere ausmachen [7].

Neben dem **Nierenzellkarzinom**, das zu den epithelialen Tumoren zählt, kommen an der Niere und im Retroperitonealraum in selteneren Fällen noch Karzinome embryonalen Ursprungs vor. Dazu zählen das **Nephroblastom**, auch Wilms-Tumor genannt, das **Embryonalzellkarzinom** und das **Neuroblastom**. Diese Tumoren betreffen überwiegend Kinder und Jugendliche.

Mesenchymale bösartige Zellverbände wie **Liposarkom**, **Leiomyosarkom**, **Lymphangiosarkom**, **Hämangiosarkom** und **Fibrosarkom** machen zusammen nur einen Anteil von 5% aller bösartigen Nierentumoren aus, kommen also verhältnismäßig selten vor [8]. Als Letztes müssen noch die sekundären Manifestationen von malignen Neoplasien anderer Organe erwähnt werden. Am häufigsten findet man **Metastasen** von Kolon- und Bronchialkarzinom, im Zusammenhang mit einer Non-Hodgkin-Erkrankung können **Lymphome** der Niere entstehen [9].

Da man diese Tumoren präoperativ meist schwer voneinander abgrenzen kann, werden sie radikal reseziert, die definitive Diagnosestellung erfolgt erst durch den Pathologen.

1.2. Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom ist die am häufigsten vorkommende solide Raumforderung der Niere. Es macht etwa 86% aller Tumoren dieses Organs aus und ist ein bösartiges Adenokarzinom, das, wie man inzwischen weiß, von den Zellen des proximalen Tubulus ausgeht [4].

Diese Tubuluszellen besitzen ein an Glykogen und Lipiden reiches Zytoplasma [6]. Grawitz ging 1883 aufgrund der ähnlichen Zellmorphologie fälschlicherweise davon aus, dass dieser Tumor von der

Nebenniere stammt, woher sich die im Zusammenhang mit dem Nierenzellkarzinom oft gefundene Bezeichnung „Hypernephrom“ herleitet. Obwohl Sudeck schon 1893 darauf hinwies, dass es sich möglicherweise um ein Adenokarzinom der Niere, ausgehend von den Nierentubuli, handeln könnte, wurde an dem Begriff des Hypernephroms auch in wissenschaftlichen Arbeiten teilweise bis in die 80er Jahre des letzten Jahrhunderts festgehalten [10].

1.2.1. Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom hat einen Anteil von 3% an allen bösartigen Tumoren des Erwachsenen und ist damit der dritthäufigste Tumor des Urogenitaltrakts nach Prostata- und Harnblasenkarzinom [11]. Die Inzidenz stieg in den letzten zwei Jahrzehnten in den westlichen Industrieländern an [2]. Jährlich erkranken nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts etwa 13 von 100.000 männlichen und 7 von 100.000 weiblichen Einwohnern der Bundesrepublik, wobei diese Statistik auch die zahlenmäßig vergleichsweise unbedeutende Gruppe von nicht dem Parenchym entspringenden Nierentumoren einschließt [11]. In den Ländern der Dritten Welt werden dagegen nur 1-3 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben [2]. Die größte betroffene Altersgruppe sind Patienten zwischen 70 und 75 Jahren [12], unter 45 Jahren ist das Entwickeln eines Nierenzellkarzinoms sehr selten [13], etwa 7% der Patienten sind bei Diagnosestellung unter 40 Jahre alt [14]. Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren erkranken äußerst selten an einem Nierenzellkarzinom, hier findet man den Tumor nur in 2% der Fälle [13], embryonale Tumoren treten wesentlich häufiger auf. Noch ist das männliche Geschlecht nach wie vor häufiger betroffen, der Frauenanteil an den Erkrankten ist jedoch im Steigen begriffen [4,6]. Nach Untersuchungen des Robert-Koch-Instituts ist die Mortalität in jungem Alter mit etwa 1,2 von 100.000 Einwohnern deutlich geringer als die Erkrankungshäufigkeit, erreicht im hohen Alter aufgrund von Spätmetastasierungen jedoch teilweise höhere Werte als die Krankheitsinzidenz [11].

1.2.2. Ätiologie

Zivilisatorische Faktoren wie Rauchen, Adipositas, Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Toxine (z.B. Arsen, Asbest, Kadmium) sowie der Verzehr von Wildfleisch wurden in der Vergangenheit mit der Entstehung von Nierenzellkarzinomen in Verbindung gebracht, wobei die Karzinogenese multifaktoriell zu verstehen ist [6]. Die enge Beziehung zwischen dem **Rauchen** und der Entstehung von Malignomen, nicht nur des Nierenzellkarzinoms, ist in der Urologie gut belegt [15]. So soll das Rauchen die Ursache für 25-30% aller Nierenzellkarzinome sein [13]. Für Raucher ist das relative Erkrankungsrisiko etwa 2,3 Mal so hoch wie in der Normalbevölkerung [16]. Vor allem Benzpyren, aber auch andere Inhaltsstoffe

des Tabakrauchs, führen zu Mutationen am Tumor-Suppressor-Gen p53 und damit zu einem Verlust von dessen Schutzwirkung. Entscheidend hierbei ist die Dauer und Intensität des Rauchens. Bulgheroni et al. zeigten, dass bei einem Tabakkonsum von unter 10 Zigaretten pro Tag nur eine leichte Erhöhung des Erkrankungsrisikos vorliegt, bei über 20 Zigaretten pro Tag steigt das relative Risiko allerdings erheblich an [15].

Zurzeit ist noch unklar, ob **Ernährung** und **körperliche Betätigung** auch einen Einfluss auf die Entstehung von Harnblasentumoren haben. Schädlich sind wahrscheinlich zu viel Fett, Eiweiß, Alkohol, Salz und Kaffee und zu wenig Ballaststoffe, Vitamine und Mineralstoffe. Verschiedene Studien, die zum einen zeigen konnten, dass Adipositas das Risiko erhöht, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, zum anderen den protektiven Effekt körperlicher Aktivität suggerierten, scheinen dies zu erhärten [17,18].

Belegt ist auch ein Zusammenhang zwischen verschiedenen **Erkrankungen von Nierenfunktion und -anatomie**, insbesondere der chronischen Niereninsuffizienz, und dem Auftreten eines Nierenzellkarzinoms [19,20]. Auch auf dem Boden von polyzystischen Nierenerkrankungen und Nierenadenomen entstehen in erhöhtem Maße Nierenzellkarzinome [13,21].

Die genetische Disposition zu Krebserkrankungen in Synergie mit bestimmten Umweltfaktoren, wie der Exposition mit Karzinogenen, spielt eine entscheidende Rolle [22,23].

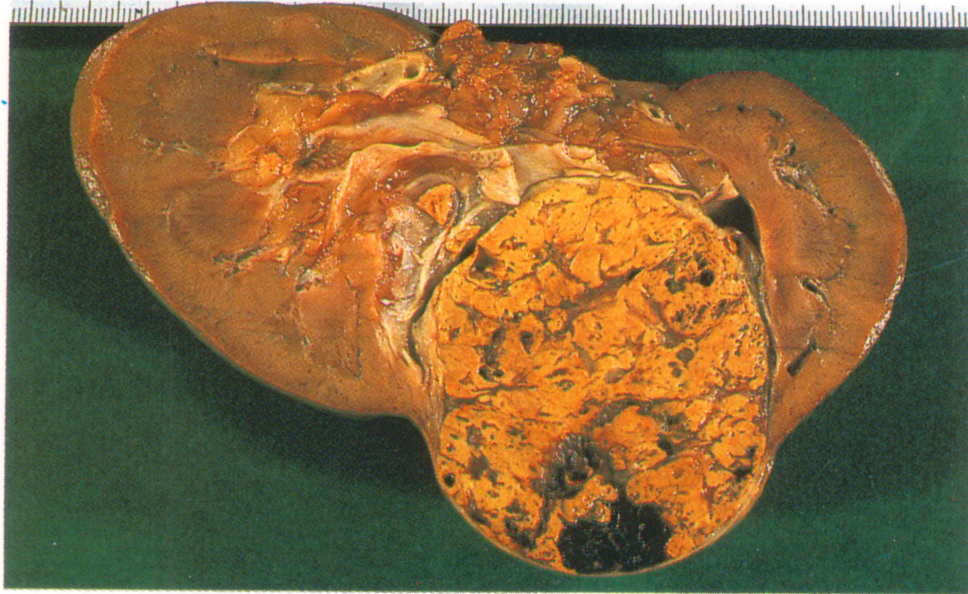
Patienten mit einem **von Hippel-Lindau-Syndrom** haben eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken. Bei diesem Syndrom liegen häufig multiple uni- oder bilaterale Nierenzellkarzinome vor. Die Erkrankung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang mit wechselnder Penetranz. Auch unabhängig vom von Hippel-Lindau-Syndrom kann das Nierenzellkarzinom eine familiäre Häufung zeigen. Diese Erkenntnis identifizierte auch das Gen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3, das auch das von Hippel-Lindau-Syndrom auslöst, als Markerläsion für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms [24].

1.2.3. Morphologie

Bei allen Unterschieden im histopathologischen Erscheinungsbild von Nierenzellkarzinomen zeigt sich zumeist eine typische Makroskopie des durch eine Pseudokapsel begrenzten Tumorgewebes [4].

Das „bunte Bild“ der Schnittfläche wird durch zentrale Nekrosen, die bei längerem Bestehen verkalken, und Hämorrhagien des durch Fibrinablagerungen an sich gelblichen Tumors verursacht. Insbesondere bei größeren Tumoren können sich Tumorthromben in die Vena renalis ausbilden, die bis in die Vena

cava oder in sehr seltenen Fällen sogar bis in den rechten Vorhof reichen können [25]. Der Grund hierfür liegt in der Eigenschaft des Nierenzellkarzinoms, sehr früh in Sinusoide einzubrechen. Selten werden auch kleine Tumorknoten außerhalb der Pseudokapsel gefunden. In 1-3% der Fälle findet man synchrone oder asynchrone bilaterale Tumoren [4].



*Abb. 1. Typisches makroskopisch „buntes“ Schnittbild eines Nierenzellkarzinoms.
(Abbildung: Klinik für Urologie der Universität Regensburg)*

1.2.4. Histologie und Molekularpathologie

Das makroskopische Bild allein reicht zur Beurteilung von Subtyp und Prognose des Nierenzellkarzinoms nicht aus. Eine etablierte Form der Einteilung auch des Nierenzellkarzinoms ist die histopathologische Klassifizierung. Die Uropathologie analysiert zunächst Zellmorphologie und Wachstumsmuster des Tumors.

Man unterscheidet zwischen der so genannten klar-, granular- und spindelzelligen Differenzierung. In 70% der Fälle wird der klarzellige Typ als Ergebnis eines Artefakts durch Herauslösung von Glykogen, Lipiden, Phospholipiden, Neutrolipiden und Cholesterol beim Fixationsverfahren diagnostiziert [4]. Die meisten dieser Tumoren entstehen aus Zellen des proximalen Tubulus und weisen eine Inaktivierung des von Hippel-Lindau-Gens auf [26]. Etwas seltener (jeweils ca. 15%) finden sich der eosinophil-granulärzellige Typ mit seinem Reichtum an Mitochondrien und der spindelzellige oder sarkomatoide Typ [4]. In etwa der Hälfte aller Tumoren treten die drei Zellmorphologien parallel in Mischtumoren mit unterschiedlicher Präferenz einer Zellmorphologie auf [21].

Das zelluläre Wachstumsmuster wird zumeist als tubulär, drüsig-alveolär oder papillär-zystisch beschrieben, wobei auch hier Kombinationen auftreten. Gerade aufgrund des hohen Anteils von Mischtumoren ist eine rein auf morphologischen Kriterien aufgebaute Diagnosestellung insbesondere im Hinblick auf die Prognoseabschätzung problematisch.

In verschiedenen Klassifikationen gingen morphologische, histopathologische und molekularpathologische Parameter zur Subtypisierung des Nierenzellkarzinoms ein. Während die so genannte Mainz-Klassifikation vom Nierenparenchym ausgehende Tumoren rein nach der Histopathologie beschreibt, beruht die in Heidelberg etablierte Einteilung auf dem Ergebnis molekularpathologischer Forschungen. Die beiden Klassifizierungen lassen sich, was die Zuordnung zu einem bestimmten Subtypen angeht, in etwa in Einklang bringen. Sie gingen in die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1998 ein, die konventionelle oder klarzellige Nierenzellkarzinome von papillären und chromophoben als häufigsten Entitäten unterscheidet. Das so genannte Sammelrohr- oder Ductus Bellini Karzinom ist eine weitere Subgruppe (das nur etwa ein Prozent aller Nierenzellkarzinome ausmacht), außerdem wurden in der WHO-Klassifikation noch der granularzellige, spindelzellige und zystische Typ eingeführt [4]. Zuletzt gibt es noch Nierenzellkarzinome, die man molekularbiologisch bisher noch nicht klar zuordnen konnte, diese werden als „nicht klassifizierbar“ bezeichnet [4,21].

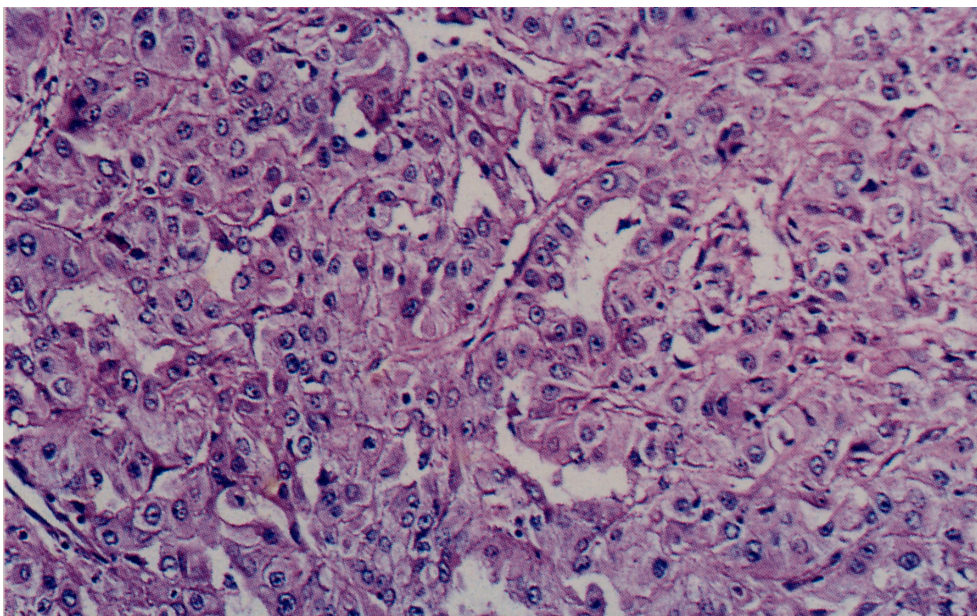


Abb. 2. Histopathologisches Bild eines mittelgradig differenzierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms (Abbildung: Klinik für Urologie der Universität Regensburg).

Die eingehende Untersuchung von Familien mit Morbus v. Hippel-Lindau ergab erste Hinweise auf eine Beteiligung von Chromosom 3 an der Entstehung von Nierentumoren [27].

Bei 98% der **klarzelligen Nierenzellkarzinome**, die etwa 70% aller Tumoren der Niere ausmachen, kommt typischerweise eine Deletion der Chromosom-3p-Region vor. Weitere Chromosomenalterationen sind vermutlich mit der Tumorzellproliferation (Duplizierung auf Chromosom 5q) und Tumorprogression (Allelverlust auf Chromosom 6q, 8q, 9q und 14q) assoziiert [4].

Papilläre Nierenzellkarzinome sind genetisch durch Allelduplikationen chromosomaler Abschnitte gekennzeichnet. Trisomie 7 und 17 kommen dabei am Häufigsten vor, meist treten sie in Kombination auf. **Chromophobe Nierenzellkarzinome** sind durch Chromosomenalterationen in Form von Monosomien der Chromosomen 1, 2, 6, 10, 13, 17 und 21 in 75-100% gekennzeichnet [4].

WHO-Klassifikation von Raumforderungen des Nierenparenchyms (1998)
Metanephrisches Adenom
Tubulös-papilläres Adenom
Onkozytisches Adenom (Onkozytom)
Klarzelliges Nierenzellkarzinom
Papilläres Nierenzellkarzinom
Chromophobes Nierenzellkarzinom
Sammelrohrkarzinom
Granulärzelliges Nierenzellkarzinom
Spindelzelliges Nierenzellkarzinom
Zystenwandkarzinom

Tab. 1. Überblick zu Raumforderungen des Nierenparenchyms (nach WHO, 1998) [21]

Die Sammelrohrkarzinome und die so genannten nicht klassifizierbaren Nierenzellkarzinome konnten genetisch noch nicht ausreichend klassifiziert werden. Die weitere Auswertung genomischer Veränderungen bei Nierenzellkarzinom-Patienten mit unterschiedlichem Krankheitsverlauf könnte in der Zukunft eine deutlich zuverlässigere Aussagekraft zur

Patientenprognose ermöglichen. So gibt es zum Beispiel erste Hinweise, dass Patienten mit chromophobem Nierenzellkarzinom eine höhere Überlebensrate haben als Patienten mit Tumoren vom papillären oder klarzelligem Typ [21].

1.2.5. Symptomatik

Das Nierenzellkarzinom bleibt zumeist asymptomatisch. Erst nach entsprechendem Größenwachstum oder der Infiltration des Nierenbeckens kommt es zu Beschwerden, die nach Aufsuchen des Arztes

letztlich zur Diagnosestellung des Nierenzellkarzinoms führen. Diese Fälle sind heute jedoch sehr selten geworden.

Die Hauptsymptome bestehen in diesen Fällen in Hämaturie (52%), palpablem Tumor (21%) und Flankenschmerzen (38%) [4]. Diese drei Symptome treten als klassische Trias nur noch in Einzelfällen auf, da Nierenzellkarzinome seit der flächendeckenden Etablierung bildgebender Verfahren zumeist bereits im Frühstadium zufällig im Rahmen der Routinediagnostik entdeckt werden [4].

Die Hämaturie als Einzelsymptom kann spontan auftreten und schmerzlos sein, bei Koagelbildung in Nierenbecken und Harnleiter jedoch auch kolikartig imponieren. Als weitere unspezifische Symptome können Hypertonus, als Anzeichen für einen fortgeschrittenen Nierentumor, aber auch Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fieber vorkommen (sogenannte B-Symptomatik) [28].

Paraneoplasien sind in 5% der Fälle in Abhängigkeit vom T-Stadium nachweisbar. Paraneoplastische Veränderungen beim Nierenzellkarzinom werden in vier Gruppen eingeteilt: Stoffwechselstörungen der Leber (Stauffer-Syndrom), hämatologische Störungen (Thrombozytose, Anämie), endokrine Erkrankungen (Hypertonie, Hyperkaliämie, Hyperkalzämie) und neuromuskuläre Veränderungen [6].

1.2.6. Diagnostik

Kaum eine Tumorerkrankung hat sich in ihrem prognostischen Charakter in den letzten Jahrzehnten so gewandelt wie das Nierenzellkarzinom. Gelang in früherer Zeit eine Diagnose dieses Malignoms erst in fortgeschrittenem Zustand, wenn es kurativ oft bereits nicht mehr behandelbar war, so bilden diese Fälle inzwischen die Ausnahme. Der Anteil asymptomatischer, kleiner Nierenzellkarzinome, die zufällig entdeckt werden, stieg deutlich an, was Auswirkungen auf das therapeutische Vorgehen sowie die Überlebenswahrscheinlichkeit der Nierenzellkarzinom-Patienten hat, die sich in den letzten 40 Jahren nahezu verdoppelt hat [4].

Die körperliche Untersuchung ist für die Diagnosestellung ungeeignet, da in deren Rahmen, abhängig von der körperlichen Statur des Patienten, selbst große Tumoren der Entdeckung entgehen können. Im Unterschied zum Prostatakarzinom mit dem Serummarker Prostata spezifisches Antigen (PSA) gibt es für das Nierenzellkarzinom bislang keinen Biomarker, der in die Diagnostik dieser Erkrankung Eingang gefunden hätte. Eine Analyse des Urins ist die einfachste Methode, um Hinweise auf ein Malignom des Harntrakts zu erhalten. Erythrozyturie im Urinsediment kann aber sowohl auf eine Erkrankung des oberen als auch des unteren Harntrakts hinweisen und ist damit in ihrer Aussagekraft beschränkt. Auf jeden Fall sollte eine festgestellte Makro- oder Mikrohämaturie aber Anlass zur weiteren Abklärung des Harntrakts geben. Laborauffälligkeiten wie Thrombozytose, Anämie oder Transaminasenerhöhungen können Hinweise auf eine fortgeschrittene Erkrankung geben, sind aber zu unspezifisch, um daraus sicher auf ein Nierenzellkarzinom schließen zu können.

Die Entwicklung von Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie und deren Einzug in die Routinediagnostik haben Diagnostik und Krankheitsverlauf vieler Erkrankungen revolutioniert, was am Nierenzellkarzinom besonders deutlich wird. Die Rate inzidentell gefundener Nierenzellkarzinome wird heute mit über 70% angegeben [29].

Die Diagnose einer intrarenalen Raumforderung erfolgt in der Regel im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung der Nieren im Rahmen der Vorsorge oder bei akuten Beschwerden. Gesetzlich ist diese Untersuchung im Rahmen der Krebsvorsorge zwar nicht geregelt, aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität bei risikoloser Anwendung ist eine regelmäßige sonographische Untersuchung der Nieren jedoch zu empfehlen [30]. Die Unterscheidung zwischen einer blanden zystischen und einer soliden Raumforderung der Niere war bereits mit frühen Ultraschallgeräten in bis zu 98% der Fälle möglich [31,32]. Heute können auch kleinste Raumforderungen der Niere mit modernen Geräten sonographisch festgestellt werden, je kleiner der Tumor ist, desto unsicherer ist jedoch auch die Festlegung der Entität [33]. Das gilt auch für den Nachweis multifokaler Tumoren und die Abgrenzung des Nierenzellkarzinoms gegenüber dem Angiomyolipom: alle renalen Raumforderungen, die nicht eindeutig kalzifizierende, hyperechogene Anteile zeigen, sollten daher zur weiteren Abklärung einer Schnittbilddiagnostik zugeführt werden [34,35]. Fortgeschrittene Tumoren, insbesondere nach Bildung von Tumorzapfen im Verlauf des venösen Abflusses, können in der Regel zwar eindeutig durch die Sonographie – die gerade intraoperativ bei der Versorgung des Tumorthrombus gute Dienste leistet – diagnostiziert werden, auch in diesen Fällen empfiehlt sich aber für die Operationsplanung die Durchführung eines Schnittbildverfahrens, vorzugsweise der Computertomographie [36].

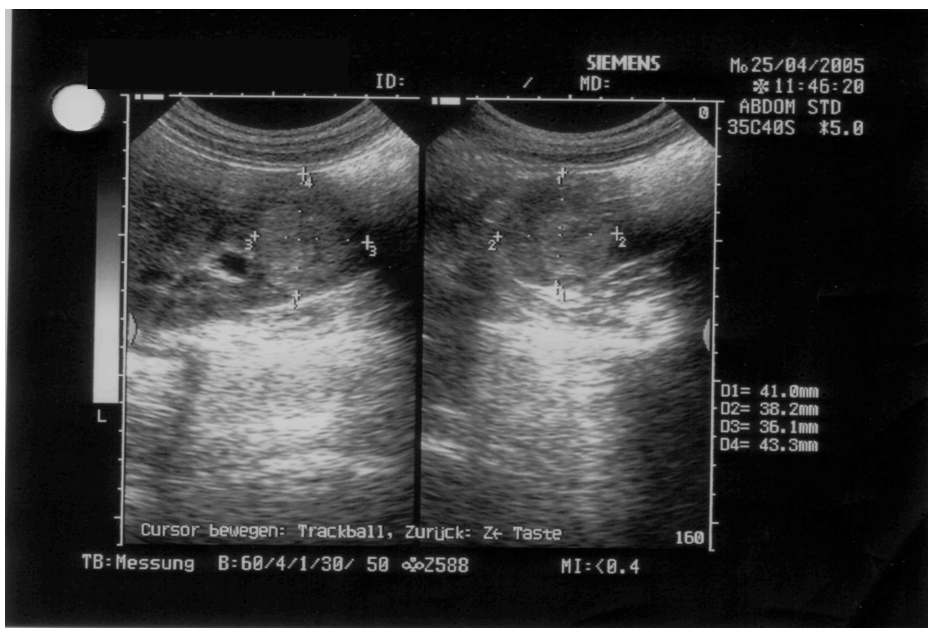


Abb. 3. Sonographische Darstellung eines exophytischen Nierenzellkarzinoms (Abbildung: Klinik für Urologie der Universität Regensburg).

Das röntgenologische Schnittbildverfahren Computertomographie ist der Sonographie überlegen, was in einer prospektiven, vergleichenden Untersuchung gezeigt werden konnte [37]. Heidenreich et al. stellten in einer Übersichtsarbeit fest, dass der Durchmesser des Primärtumors nur in etwa 5mm von der später am Operationspräparat gemessenen Tumormasse abweicht [38]. Nierenzellkarzinome können im Schnittbild sowohl hypo-, als auch iso- und hyperechogene Muster zeigen, nicht selten mit intratumoralen Kalzifizierungen [38]. Typisch für das Nierenzellkarzinom ist das so genannte Kontrastmittel-Enhancement, das in den Aufnahmen nach Anflutung des intravenös verabreichten Kontrastmittels gemessen werden kann und etwa 115 Hounsfield-Einheiten (HU) beträgt [38]. Auch Lymphknoten-Vergrößerungen sind ab einer bestimmten Größe mit guter Sensitivität und Spezifität feststellbar [8,38]. Die Computertomographie bietet die Möglichkeit des Tumorstaging, insbesondere eine Infiltration der Nebenniere sowie der Nachweis von Organmetastasen ist gut darstellbar. Was den Nachweis von Tumorthromben in Nierenvene bzw. Vena cava betrifft, so gehen die Ansichten auseinander. Während Gupta et al. die Computertomographie und sogar die Dopplersonographie als Alternativen zur Magnetresonanztomographie (MRT) betrachten, zeigt die MRT laut Heidenreich et al. vor allem bei der Beurteilung von Cavathromben klare Vorteile [38,39]. Aufgrund der zunehmenden Feststellung kleiner Nierentumoren unklarer Dignität findet in letzter Zeit die CT gesteuerte perkutane Biopsie zur Abklärung unklarer Raumforderungen der Niere vermehrte Anwendung [40]. Dies kann vor allem bei älteren oder in ihrer Operationsfähigkeit eingeschränkten Patienten die operative Freilegung vermeiden. Angewandt werden vorwiegend Feinnadel- oder Stanzbiopsie mit 14- bis 20-Gauge-Nadeln. Komplikationen sind selten und meist nicht schwerwiegend [41].

Die Magnetresonanztomographie hat neben dem geschilderten Vorteil bei der Beurteilung der Thrombusausdehnung im Bereich der Vena cava vor allem Bedeutung in Ausnahmefällen. So dient sie als Ausweichverfahren im Falle von Kontrastmittelunverträglichkeiten oder wenn Strahlenbelastung vermieden werden soll [30].

Aufgrund der Etablierung von Schnittbildverfahren spielen Ausscheidungsurogramm und vor allem die früher verbreitete Angiographie im diagnostischen Algorithmus des Nierenzellkarzinoms keine Rolle mehr und haben bei dieser Indikation somit nur noch medizinhistorische Bedeutung [42]. Einfache Röntgenaufnahmen des Thorax zählen zum Ausschluss von Lungenfiliae zur Routinediagnostik, Skelettszintigraphien werden nur bei Hinweis auf Knochenmetastasen durchgeführt.

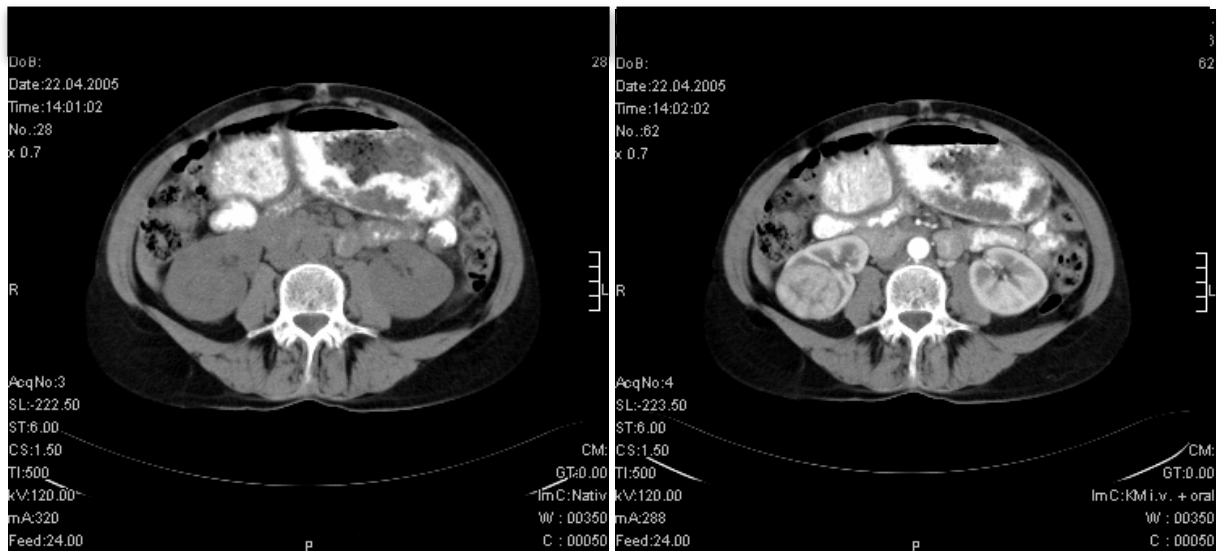


Abb. 4. CT morphologische Darstellung eines Nierenzellkarzinoms nativ (a) und in der Kontrastmittelfase (b) (Abbildung: Klinik für Urologie der Universität Regensburg).

1.2.7. Stadieneinteilung

Das so genannte TNM-System ist ein anerkanntes Mittel zur prognostischen Stadieneinteilung maligner Tumoren. Es basiert auf Arbeiten des Franzosen Pierre Denoix aus den Jahren 1943-1952 [6]. Diese weltweit verwandte Klassifikation unterliegt durch neue Erkenntnisse einer ständigen Modifikation, wobei Molekulargenetik und Morphologie des Tumors hierbei keine Berücksichtigung finden. Das „T“ („tumor“) steht hierbei für die Beurteilung des Primärtumors. Das „N“ („node“) beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein und die Ausdehnung von regionären Lymphknotenmetastasen. Das „M“ („metastase“) kennzeichnet die Fernmetastasierung. Die TNM-Klassifikation nach Sobin und Wittekind wurde durch die wissenschaftlichen Gremien der Union International Contre le Cancer (UICC) immer wieder aufgrund von neuen Erkenntnissen abgeändert, im Jahre 2010 erschien die 7. Auflage [43]. Das Tumorleiden kann dann je nach Größe und Ausdehnung der einzelnen T-, N- und M-Stadien weiter in eine Stadiengruppierung eingeteilt werden (Stadien I bis IV).

Dem präoperativen klinischen cTNM-Stadium steht das pTNM-Stadium gegenüber, dessen Einteilung erst nach der histopathologischen Untersuchung des Resektats erfolgt, dadurch ist es genauer für die Prognose. Vor allem in angloamerikanischen Ländern findet auch die Stadieneinteilung nach Robson von 1969 Anwendung. Hierbei wird die Nierenzellkarzinom-Erkrankung in vier Hauptstadien eingeteilt, diese lassen sich aber auch mit der TNM-Einteilung der WHO beschreiben [21].

Die Veränderungen insbesondere der Definition lokaler Tumorstadien sind stets das Ergebnis neuer Erkenntnisse von deren prognostischer Bedeutung. So wurde nach Studienergebnissen von Javidan et al., die feststellten, dass das Nierenzellkarzinom bis zu einer lokalen Tumorgöße von 7cm keine

prognostischen Nachteile gegenüber kleineren Durchmessern aufweist, das pT1-Stadium von 2,5cm auf 7cm erhöht (1997) [44]. Die Modifikation in der Version von 2002, die Unterteilung des Stadiums pT1 in pT1a (bis 4cm) und pT1b (>4-7cm), wurde zwischenzeitlich wiederum einer kritischen Überprüfung unterzogen [45,46,47].

Das so genannte Grading beschreibt die histologische Differenzierung des Tumors und ergänzt durch seine prognostische Aussagekraft die Beurteilung des Nierenzellkarzinoms.

1986 wurde diese Klassifikation, die Zelltyp sowie zytologische Parameter berücksichtigt, etabliert. Hierbei wird zwischen G1 (definitionsgemäß regelmäßige, runde Tubuluszellkerne, normale Nukleolen, kaum Mitosen) und G3 (ausgeprägte Polymorphie und Hyperchromasie, stark vergrößerte Nukleolen und reichlich atypische Mitosen) unterschieden. Sie bildet die Grundlage zur Bestimmung des Malignitätsgrades der heute international verwendeten Einteilung der WHO [48].

TNM-Klassifikation WHO 2002	UICC-Stadiengruppierung	Robson-Stadium
<p>T-Kategorie</p> <p>TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden</p> <p>T0 Kein Anhalt für Primärtumor</p> <p>T1 Tumor ≤7cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere</p> <p>T1a Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung</p> <p>T1b Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung</p> <p>T2 Tumor >7cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere</p> <p>T3 Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie</p> <p>T3a Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie</p>	<p>I (falls N0 und M0)</p> <p>II (falls N0 und M0)</p> <p>III (falls N0-1 und M0)</p>	<p>I</p> <p>II</p> <p>III</p>

<p>T3b Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) oder V. cava unterhalb des Zwerchfells</p> <p>T3c Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in V. cava oberhalb des Zwerchfells</p> <p>T4 Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie Hinaus</p>	IV	
<p>N-Kategorie</p> <p>NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden</p> <p>N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen</p> <p>N1 Metastase(n) in solitärem Lymphknoten</p> <p>N2 Metastasen in mehr als einem Lymphknoten</p>		III (falls T1-3 und M0) IV
<p>M-Kategorie</p> <p>MX Vorliegen von Metastasen kann nicht beurteilt werden</p> <p>M0 Keine Fernmetastasen</p> <p>M1 Fernmetastasen vorhanden</p>	IV	IV

Tab. 2. Überblick zum Zusammenhang zwischen TNM-Klassifikation (2002), UICC- und Robson-Stadien [nach 2]

1.2.8. Therapie

Von wenigen Ausnahmen abgesehen sollte jeder Nierenzellkarzinom-Patient der radikalen Tumorentfernung zugeführt werden. Dies kann sowohl im Rahmen kurativer Interventionen als auch palliativ zur Reduzierung der Tumorlast erfolgen [49]. Man unterscheidet die radikale Tumornephrektomie von der Nierenteilresektion, deren Indikationsstellung in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat [50,51]. In Abhängigkeit vom Umfang des Eingriffs werden Zugangsweg und Therapiemodalität – offenchirurgisch oder laparoskopisch – individuell festgelegt [52]. Während das lokal begrenzte Nierenzellkarzinom auf diese Weise gut behandelt werden kann, sind die therapeutischen Möglichkeiten im Falle der metastasierten Erkrankung deutlich eingeschränkt. Bei anderen Malignomen etablierte adjuvante chemo- oder radiotherapeutische Therapiemethoden sind beim Nierenzellkarzinom nämlich nahezu wirkungslos [53]. Mit dem vor wenigen Jahren entwickelten

Modell der „target therapy“ ist man derzeit dabei, neue Therapieansätze für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zu finden [54].

Die von Robson 1969 etablierte radikale Tumornephrektomie galt lange Zeit als Standardmethode in der Therapie des Nierenzellkarzinoms [4]. Bei diesem Verfahren wird die gesamte Niere zusammen mit der ipsilateralen Nebenniere mitsamt der Fettkapsel, der Gerotaschen Faszie und den regionalen Lymphknoten entfernt.

Zur radikalen Tumornephrektomie nutzt man hauptsächlich drei operative Zugänge: den lumbalen, den transperitonealen und den thorakoabdominalen Schnitt. Vorteil des lumbalen Zugangs ist die geringe Morbidität, durch den transperitonealen oder thorakoabdominalen Schnitt können vor allem große Tumoren, insbesondere im Bereich des oberen Nierenpols erreicht werden. Der Vorteil des transperitonealen Zugangs, der durch einen Transrektalschnitt erfolgt, liegt in der primären Versorgung des Nierengefäßstiels, bevor es zur Mobilisierung der tumortragenden Niere kommt. Dies betrifft besonders adipöse Patienten. Außerdem kann man die Vena cava bei Vorliegen eines Tumorthrombus sehr gut kontrollieren. Nachteil dieses Zugangs, erstmals 1949 von Chute et al. beschrieben, ist die notwendige Eröffnung des Thorax mit erhöhter Morbidität [55].

Alternativ zur geschilderten offenchirurgischen Technik kann man mittlerweile die Tumornephrektomie auch laparoskopisch durchführen. Seit Beginn der 1990er Jahre wurden Berichte über die laparoskopische Tumornephrektomie publiziert [56,57,58] und mittlerweile wird dieser Eingriff weltweit an entsprechenden Zentren angeboten. Inzwischen gilt die laparoskopische Tumornephrektomie als Goldstandard der Nierentumorchirurgie, wo keine Teilresektion möglich erscheint, und wird selbst in komplexen Fällen durchgeführt [30,59].

T3b/T3c-Karzinome wachsen in das venöse Gefäßsystem ein. Wenn keine Lymphknoten- und Fernmetastasen vorhanden sind sollten auch große Thromben, die sich bis in das rechte Herz ausdehnen können, im Rahmen der Nephrektomie entfernt werden [60].

In 1-10% der Fälle ist die ipsilaterale Nebenniere infiltriert [61]. Bereits ein präoperativ angefertigtes CT kann in der Mehrheit der Fälle eine Nebennierenbeteiligung sicher ausschließen. Eine Adrenaektomie wird daher nur noch bei computertomographisch auffälligem Nebennierenbefund empfohlen und gehört nicht mehr zum Standardverfahren der Tumornephrektomie [62,63].

Ähnliches gilt für die Lymphadenektomie, die auf die Überlebensrate keinen entscheidenden Einfluss hat, jedoch als Stagingmaßnahme eine genauere prognostische Beurteilung erlaubt [6].

Eine Nierenteilresektion wurde lange Zeit nur bei Einzelnierensituation, bei bilateralen Nierenzellkarzinomen oder elektiv bei kleinen exophytischen Tumoren durchgeführt [6]. Inzwischen gilt die Teilresektion als sichere Therapieoption auch bei größeren Karzinomen, sofern diese das Nierenbecken nicht infiltrieren [64].

Prinzipiell bestehen verschiedene Möglichkeiten der organerhaltenden Chirurgie bei Vorliegen eines Nierenzellkarzinoms. Die Resektion des Tumors entlang seiner Pseudokapsel birgt das Risiko einer unvollständigen Exzision und gilt daher heute als obsolet [65]. Neben der Resektion des Tumors mit Sicherheitsabstand besteht bei Tumoren am Nierenpol die Möglichkeit einer Polresektion [66]. Bei einer kleinen Gruppe von Patienten lässt ein großer zentral gelegener Tumor eine partielle Nephrektomie ohne Ausschalten der Zirkulation nicht zu. Die so genannte warme Ischämie sollte 20 Minuten nicht übersteigen. Ist abzusehen, dass die operative Entfernung des Nierentumors diese Zeitspanne übersteigt, ist eine Hypothermie („kalte Ischämie“) zu bevorzugen [67]. Die in mehreren Studien beobachteten Ergebnisse der Nierenteilresektion sind bemerkenswert gut. Erste Untersuchungen zeigten noch Tumorrezidivraten von über 10% der Patienten, in aktuellen Studien liegen diese mit 2 bis 5% auf dem Niveau der Tumornephrektomie [68,69]. Rezidivfreie Überlebensraten von 98% nach Tumornephrektomie bzw. 94% nach Nierenteilresektion sind weiterer Beweis für die Gleichwertigkeit der Teilresektion im lokal begrenzten Tumorstadium [70].

Auch heute weisen noch etwa 20-30% aller Patienten mit einem Nierenzellkarzinom bereits bei Diagnosestellung eine Metastasierung auf [16]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in unbehandelten Fällen bei 0-18% [71], das mediane Überleben zwischen 6 und 10 Monaten [72]. Von Einzelfällen abgesehen ist eine Heilung des metastasierten Nierenzellkarzinoms nicht möglich, durch therapeutische Maßnahmen ist jedoch eine Verlängerung des Überlebens auf 7 bis 69 Monate möglich [71].

Tab. 3. Lokalisation von Metastasen beim Nierenzellkarzinom [nach 4]

Lokalisationen von Metastasen des Nierenzellkarzinoms	
Lunge	55%
Lymphknoten	34%
Leber	33%
Skelett	32%
Nebennieren	19%
kontralaterale Niere	11%
Gehirn	6%
Herz, Milz, Darm, Haut	3-5%
multiple Metastasen	97%
solitäre Metastase	3%

Nicht zuletzt wegen fehlender besserer Therapieoptionen ist heute eine aggressive chirurgische Therapie resektabler Metastasen gerechtfertigt [73]. Auch das Lokalrezidiv eines Nierenzellkarzinoms sollte, wenn es Situs und Zustand des Patienten erlauben, entfernt werden [74]. Die Langzeitprognose des Patienten sinkt deutlich, falls keine vollständige Entfernung des Tumorgewebes (R1-R2) erreicht werden kann.

Die adjuvante Strahlentherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom hat zu keiner Verbesserung der Überlebensraten

geführt, die operative Therapie auch seltener Lokalisationen ist effektiver [75]. Ebenso wenig ist das Nierenzellkarzinom Chemotherapie sensibel [6]. Vinblastin gilt noch als eines der effektivsten Therapeutika, aber komplette Remissionen werden so gut wie nie erzielt, die Remissionsraten liegen hier bei maximal 20% [76]. Ein Erklärungsmodell hierfür ist die sogenannte multidrug resistance (MDR) [77].

Deutlich bessere Ergebnisse in der Therapie des Nierenzellkarzinoms erreichten die verschiedenen Immuntherapiekonzepte beim metastasierten Nierenzellkarzinom [78]. Allerdings konnte bei Ansprechraten von maximal 20-30% keine Überlebensverlängerung gezeigt werden. Neueste und aussichtsreichste Therapieoption in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist die so genannte „target therapy“ [79]. Multitarget Kinase-Inhibitoren wie Sorafenib oder Sunitinib beeinflussen die VEGF (vascular endothelial growth factor)- und PDGF (platelet-derived growth factor)-Pfade und stören dadurch u.a. die Angiogenese [80,81]. Dies führt zur Verlängerung von progressionsfreiem und tumorspezifischem Überleben [82]. Inzwischen sind mit Temsirolimus, Everolimus, Pazopanib, Axitinib sowie Bevacizumab/Interferon fünf weitere Präparate für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen worden.

1.2.9. Prognose und Nachsorge

Als etablierte prognostische Faktoren des Nierenzellkarzinoms gelten neben TNM-Stadium auch Differenzierungsgrad, histologischer Subtyp und Lymphknotenbefall [4]. Auch das Patientenalter bei Diagnosestellung – Denzinger et al. konnten zeigen, dass junge Patienten bis 45 Jahren statistisch signifikant häufiger gut differenzierte Tumoren und bessere Überlebensraten als ältere Patienten über 75 Jahren haben – scheint prognostische Bedeutung zu haben [29].

Im Frühstadium ist die Prognose günstig, die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit lokal auf die Niere begrenzten Tumoren beträgt ca. 85%. Damit verbunden ist die Beobachtung, dass Nierenzellkarzinome unter 3cm Größe nur in Ausnahmefällen Fernmetastasen bilden, in etwas größeren Organ begrenzten Tumoren jedoch in über 30% der Fälle bereits synchron eine Fernmetastasierung vorliegt [4]. Bei Infiltration der Nierenfettkapsel (pT3a) sinkt die Überlebensrate auf 64%, bei Venenbefall (pT3b) auf 41%. Bei Lymphknotenbefall fällt die Überlebensrate noch stärker ab und beträgt unter 20% (pN1 18%, pN2 2%). Zumeist nur wenige Monate – mit großen interindividuellen Unterschieden – betrug das Überleben bei Fernmetastasierung in der Zeit vor Entwicklung der Tyrosinkinase-Hemmer [6,83]. Auch die Anwendung dieser Pharmazeutika hat das Gesamtüberleben der Patienten in den letzten Jahren jedoch nicht statistisch signifikant verbessern können, allerdings konnte durch die Sequenztherapie – d.h. die serielle Anwendung verschiedener Tyrosinkinase-Hemmer

– die Zahl so genannter Langzeitüberleber erhöht werden.

Der histologische Differenzierungsgrad hat ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf die Prognose. Dies lässt sich mit folgenden Zahlen verdeutlichen: bei gut differenzierten Tumoren (G1) haben die Patienten unabhängig vom TNM-Stadium eine 10-Jahres-Überlebensrate von 40%, bei schlecht differenzierten Nierenzellkarzinomen (G3) sinkt die Rate auf unter 10% ab [4]. Seit längerem finden auch in der Prognoseabschätzung des Nierenzellkarzinoms Untersuchungen zur Bedeutung molekularpathologischer Marker statt. Unterschiedlichste Untersuchungstechniken und Parameter wurden inzwischen zwar etabliert, Einzug in die klinische Prognoseabschätzung hat die Messung bestimmter Marker jedoch bislang nicht gefunden – stattdessen fanden Ergebnisse der Forschung Einzug in die angesprochene „target therapy“ [84,85].

30-40% der Patienten erleiden nach Tumornephrektomie einen Rezidivtumor oder Progress [21]. Annähernd zwei Drittel dieser Rezidive fallen in den ersten zwei Jahren nach Primärtherapie auf. Eine engmaschige Nachsorge ist Voraussetzung für ein frühzeitiges Erkennen vor allem von Lokalrezidiven, die in etwa 5% der Fälle auftreten [86]. Sie stellt auch die Voraussetzung für die kurative Behandlung einzelner Filiae in Lunge oder Leber, die operativ angegangen werden können, dar. Andere Lokalisationen von Fernmetastasen sind selten und insbesondere in Knochen und Gehirn in den meisten Fällen nur systemisch therapierbar [21].

Die Nachsorge nach operativer Behandlung verfolgt verschiedene Ziele. Dazu zählen die Diagnose von Komplikationen der Operation, der Nierenfunktion, die tumorspezifische Nachsorge und die Prophylaxe von tumorbedingten Komplikationen bei inkurablen Tumorleiden. Die Nachsorge muss die Nierenloge, die Lymphknoten und typische Metastasierungslokalisationen wie Lunge, Leber und Knochen erfassen [30]. Vor allem nach Nierenteilresektionen ist auf eine verstärkte Nachsorge zu achten, auch wenn zumindest bei Tumoren unter 4cm keine erhöhte Lokalrezidivrate festgestellt wurde [86].

Die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) empfehlen eine erste Untersuchung 4-6 Wochen nach dem operativen Eingriff [30]. Dabei sollen vor allem chirurgische Komplikationen und die Nierenfunktion beurteilt werden. Stadienabhängig erfolgt dann die tumorspezifische Nachsorge über 5-10 Jahre in immer länger werdenden Intervallen.

1.3. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Die Schnittbildgebung durch Computertomographie und (bei Kontraindikationen) Magnetresonanztomographie ist heute in der präoperativen Diagnostik von Raumforderungen der Niere unerlässlich. Die routinemäßige Einführung dieser Techniken hat in den letzten drei Jahrzehnten zu einem wesentlichen Wandel in Auftreten und Therapiemöglichkeiten des Nierenzellkarzinoms geführt. So werden vermehrt kleine Nierenzellkarzinome durch routinemäßige Bildgebung festgestellt, die in der Vergangenheit erst im symptomatischen Stadium aufgefallen sind [88].

Im radiologischen Befund erhält man genaue Informationen zu Lage und Größe des Tumors, was wichtig für die Therapieplanung ist, da man dadurch schon vorab den Zugangsweg und die Art der Resektion festlegen kann. Trotzdem weichen die im radiologischen Befund vorausgesagten und im Operationssitus letztlich vorgefundenen Tumordurchmesser nicht selten von einander ab. So wurde eine Größenreduktion des Operationspräparates im Vergleich zum radiologischen Durchmesser festgestellt und mit dem intraoperativen Blutverlust des Tumorgewebes in Verbindung gebracht [89].

Die Frage, ob und wie weit der durch die Kontrastmittel-Computertomographie ermittelte Tumordurchmesser von der später histopathologisch gemessenen Größe des Nierenzellkarzinoms abweicht, ist Thema dieser Arbeit. Zudem wurde im Langzeitvergleich analysiert, ob sich die im CT ermittelten Tumordurchmesser im Laufe des Untersuchungszeitraums unterschieden und wie sich die Abweichungen vom histopathologischen Befund zwischen 1992 und 2007 entwickelten.

Ab 2004 wurde zunächst retrospektiv, später prospektiv an der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Regensburg die Regensburger Nierenzellkarzinom-Datenbank erstellt. Sie beinhaltet die Daten aller Patienten, die seit Januar 1992 am Caritas-Krankenhaus St. Josef wegen eines Nierenzellkarzinoms operativ behandelt wurden. Der erste Teil der vorliegenden Doktorarbeit bestand darin, die bestehende Excel-Datenbank für die Zeit von 1. April 2006 bis 31. Dezember 2007 zu aktualisieren. Anschließend wurden die interessierenden klinischen, radiologischen und histopathologischen Daten einer statistischen Analyse unterzogen und im Vergleich mit anderen Arbeiten zum Thema einer Diskussion der Fragestellungen zugeführt.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1. Regensburger Nierenzellkarzinom-Datenbank

Die Regensburger Nierenzellkarzinom-Datenbank ist die Basis dieser statistisch-deskriptiven Arbeit. Sie wurde im Jahre 2004 in Form einer Exceltabelle zunächst retrospektiv erstellt und später prospektiv bis März 2006 fortgesetzt. Alle Patienten, die seit Januar 1992 an der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef einer Tumornephrektomie oder Nierenteilresektion aufgrund eines Nierenzellkarzinoms zugeführt wurden, sind darin erfasst.

Für die vorliegende Doktorarbeit wurde die Datenbank für den Zeitraum 1. April 2006 bis 31. Dezember 2007 aktualisiert.

Dazu wurden die OP-Bücher dieses Zeitraums gesichtet und die Akten aller Patienten mit Operation eines Nierenzellkarzinoms ausgewertet. Folgende Patienten-Informationen wurden daraufhin in die Datenbank übertragen: als allgemeine Daten wurden Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter zum OP-Zeitpunkt und Länge des stationären Aufenthalts erfasst. Informationen zu Lebensstilfaktoren (Alkohol, Nikotinkonsum), Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, Hypertonie, KHK, Adipositas), Zweittumor, Tumorlokalisierung, Histologie postoperativ (pTNM nach Version 2002, Grading, Tumorstadium, Resektionsrand, Tumorbefall Vene, histologischer Subtyp, Nebennierenbefall, Lymphadenektomie, Lymphangiosis, Fokalität), Metastasen zum OP-Zeitpunkt, Symptome, Erstdiagnoseanlass (symptomatischer Tumor, Zufallsbefund), Laborwerte (Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Kreatinin), operativer Zugangsweg, Adrenalektomie, Therapie des Primärtumors (Tumornephrektomie, Nierenteilresektion) und adjuvante Therapiemaßnahmen wurden aus den zur Verfügung stehenden Patientenunterlagen eruiert.

Wichtig für die vorliegende Untersuchung war die Sammlung der präoperativen Diagnostika (Ultraschall, IUG, CT, MRT, Röntgen Thorax) und vor allem auch die Dokumentation der Tumordurchmesser aus CT- und histopathologischem Befund.

Allgemeine Daten	Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter zum OP-Zeitpunkt, Länge des stationären Aufenthalts
Lebensstilfaktoren	Alkohol-, Nikotinkonsum
Vorerkrankungen	Diabetes mellitus, Hypertonie, KHK, Adipositas
Zweittumor	nach betroffenem Organ
Tumorlokalisation	Uni-/bilateral, nach Pol
Histologie postoperativ	pTNM WHO 2002, Grading, Tumorstadium, Resektionsrand, Tumorbefall Vene, histologischer Subtyp, Nebennierenbefall, Lymphadenektomie, Lymphangiosis, Fokalität
Metastasen zum OP-Zeitpunkt	nach Lokalisation
Symptome	Flankenschmerz, Hämaturie, B-Symptomatik
Erstdiagnoseanlass	Zufallsbefund, symptomatischer Tumor
Laborwerte	Hämoglobin, Thrombozyten, Kreatinin
OP-Technik	offen chirurgisch/laparoskopisch, operativer Zugangsweg
Adrenalektomie	
Therapie des Primärtumors	Tumornephrektomie, Nierenteilresektion
adjuvante Therapiemaßnahmen	Immunchemotherapie, Targettherapie
präoperative Diagnostik	Ultraschall, IUG, CT, MRT, Röntgen Thorax
Tumordurchmesser aus CT-, MRT- und histopathologischem Befund	exakter Tumordurchmesser

Tab. 4. Gruppen und Einzelparameter, die im Rahmen der Untersuchung aus den Archivdokumenten der Patienten erhoben wurden.

Die Fälle wurden je nach Zeitpunkt des operativen Eingriffs den vier Zeitabschnitten 1992-1995, 1996-1999, 2000-2003 und 2004-2007 zugeordnet.

2.1.2 Ermittlung von radiologischem und histopathologischem Tumordurchmesser

An verschiedenen zertifizierten radiologischen Praxen wurden von den später in unsere Untersuchung eingeschlossenen Patienten aus unterschiedlichen Gründen 3-Phasen-Kontrastmittel-Computertomographien mit Schichtdicken zwischen (je nach Qualität des verwendeten Computertomographen) 2 und 10mm durchgeführt. Nach oraler Aufnahme von 2 Litern iodhaltigem Kontrastmittel erfolgte direkt nach Fahren der nativen Phase die intravenöse Applikation von 100ml

Solutrast® Kontrastmittel. Im Anschluss an das CT wurden die erhobenen Scans von einem Radiologen ausgewertet und die festgestellten Raumforderungen der Niere ausgemessen und in cm angegeben.

Nach der operativen Entfernung des Nierenzellkarzinoms – entweder im Rahmen einer Tumornephrektomie oder durch Nierenteilresektion – wurde das Präparat in Formalin eingelegt und an eines der beiden involvierten pathologischen Institute weitergeleitet. Dort erfolgte die Leitlinien gerechte Aufarbeitung des Präparats durch Pathologen und histopathologische Befundung des Präparats unter Angabe von Subtyp, T-Stadium, Differenzierungsgrad und Tumorgroße.

2.1.3 Einschlusskriterien

Wir untersuchten den Anteil der Patienten, die sich präoperativ einer schnittbildgebenden radiologischen Untersuchung unterzogen hatten.

Das besondere Interesse galt dabei den radiologisch festgestellten Tumordurchmessern in der präoperativen Computertomographie, deren Größenverhältnis zum histopathologischen Befund in dieser Arbeit einer gesonderten Betrachtung unterzogen wurde. In den Fällen multifokaler Nierenzellkarzinome wurde nur der größte Durchmesser bewertet. Wir untersuchten den Tumordurchmesser aus dem CT-Befund und verglichen ihn mit dem TNM-Stadium, Grading und dem ermittelten Durchmesser im histopathologischen Befund.

2.1.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Dazu wurden alle Angaben aus der Excel-Datei in eine SPSS-Tabelle übertragen. Chi-Quadrat-Tests wurden angewandt, um statistische Unterschiede aufzuzeigen, wobei p-Werte unter 0,05 als statistisch signifikant betrachtet wurden.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Ergebnisse

3.1.1. Alter- und Geschlechtsverteilung, Nikotinkonsum

Patientenalter

Das Durchschnittsalter der insgesamt 1129 Patientenfälle lag bei 64 Jahren (Median 59 Jahre), insgesamt wurden in dem untersuchten Zeitraum Patienten zwischen 26 und 91 Jahren operativ behandelt. Die Patienten wurden in Altersgruppen unterteilt: bis 30 (2), 31-45 (80), 46-60 (335), 61-75 (560) und ab 76 Jahren (152). Somit lag der Hauptanteil der Patienten mit 49,6 % in der Altersgruppe der 61-75-Jährigen.

Geschlechtsverteilung

In den oben genannten 16 Jahren wurden 669 Männer (59%) und 460 Frauen (41%) behandelt.

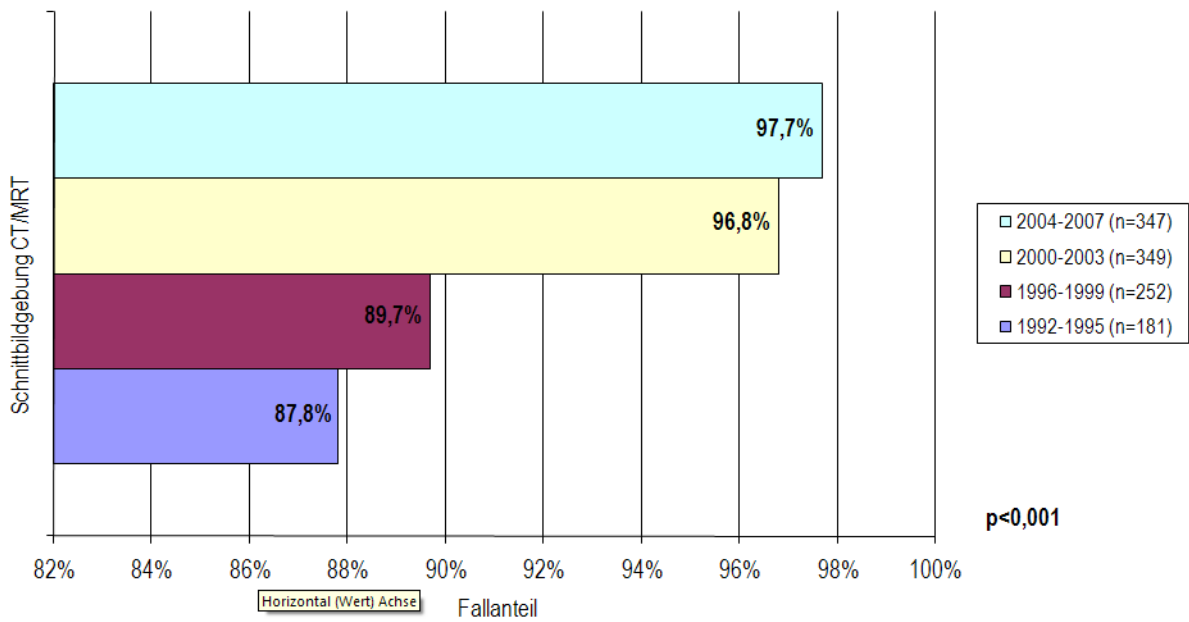
Nikotinkonsum

Insgesamt waren 191 Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Tumordiagnose Raucher (17%). Ausmaß und Prävalenz des Nikotinkonsums wurden im Rahmen der Datenbank nicht erhoben.

3.1.2. Diagnostisches Vorgehen

In 1063 RCC-Fällen (94%) erfolgte mindestens ein Schnittbild-Verfahren vor der Operation. Der Anteil der Patienten, die mittels Computertomographie oder Kernspintomographie untersucht wurden, stieg im Gesamtuntersuchungszeitraum von 88% (1992-1995) auf 98% (2004-2007) an ($p < 0,001$) (siehe Abb. 5a). Dabei wurde weitaus am häufigsten die Computertomographie angewandt (siehe Abb. 5b). Die durchschnittlichen Tumordurchmesser unterschieden sich nicht statistisch signifikant während des Untersuchungszeitraumes von 16 Jahren ($p = 0,126$) (siehe Tab. 6).

Anteil von präoperativen Schnittbildverfahren vor Therapie des Nierenzellkarzinoms



Anteil von Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) an angewandten Schnittbildverfahren beim Nierenzellkarzinom

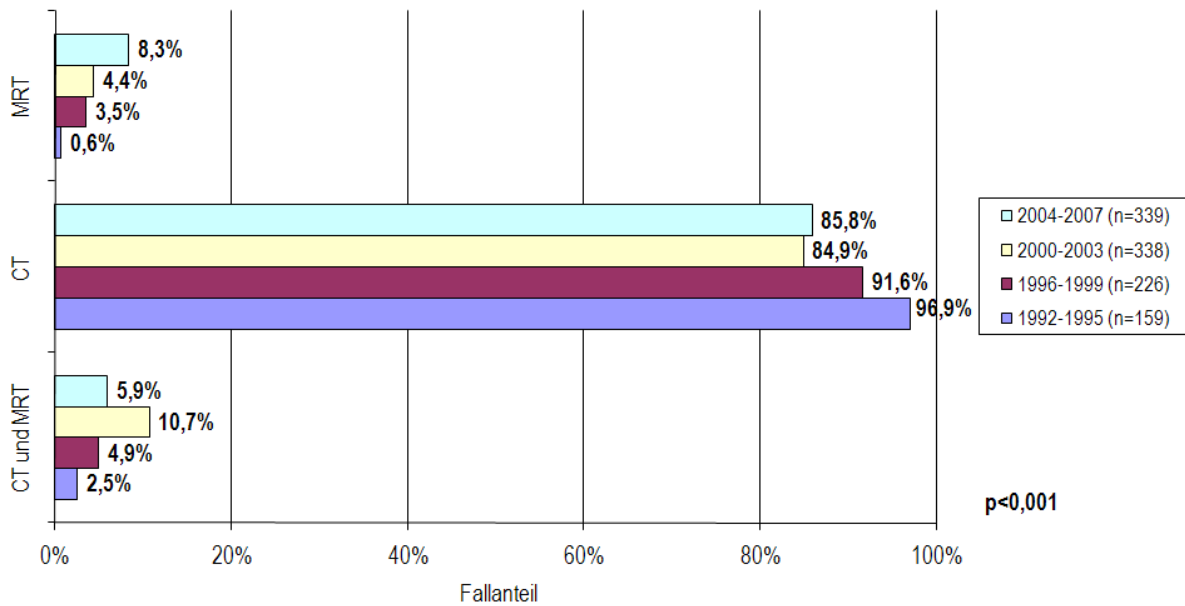


Abb. 5a/b: Anteil der Patienten vor operativem Eingriff bei Nierenzellkarzinom mit präoperativer Schnittbildgebung über mehrere Zeiträume hinweg. a. Prozentsatz entspricht Gesamtanteil der Patienten mit CT oder MRT. b. Prozentsatz von Patienten mit CT, MRT und beiden Untersuchungsformen kombiniert.

In 1058 Fällen (94%) wurden die Patienten präoperativ mittels CT (88%) oder MRT (5%) oder mit beiden Verfahren untersucht. Während des Beobachtungszeitraumes nahm der relative Anteil an Computertomographien (1992-1995 97% vs. 86% im aktuellen Zeitraum) gegenüber Magnetresonanztomographien (0,6% vs. 8%) ab ($p < 0.001$).

3.2. Deskriptive Daten zum untersuchten Patientenkollektiv

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 846 Nierenzellkarzinom-Fälle mittels präoperativer Kontrastmittel-Computertomographie (CT) untersucht und in diesem Rahmen im radiologischen Befund zumeist ein Tumordurchmesser erhoben. Im Untersuchungszeitraum stieg die Zahl der Patienten mit einem hinsichtlich der TumorgroÙe aussagekräftigen CT-Befund von 68% (1992-1995) auf 77% (2004-2007) an ($p < 0,001$). Tabelle 6 gibt einen Überblick zur Verteilung verschiedener Faktoren des analysierten Patientenkollektivs.

Parameter	Anzahl (%)
Nierenzellkarzinom-Fälle gesamt	1129
Eingeschlossene Fälle	846 (75)*
Zeitraum 1992-1995	124 (15)
Zeitraum 1996-1999	172 (20)
Zeitraum 2000-2003	287 (34)
Zeitraum 2004-2007	263 (31)
Männliche Patienten	489 (58)
Weibliche Patienten	357 (42)
Medianes Alter (Min./Max.)	64 Jahre (26/89)
Altersgruppe \leq 45 Jahre	54 (6)
Altersgruppe 46-60 Jahre	251 (30)
Altersgruppe 61-75 Jahre	432 (51)
Altersgruppe \geq 76 Jahre	109 (13)
Subtyp klarzelliges NZK	607 (72)
Subtyp papilläres NZK	136 (16)
Subtyp chromophobes NZK	26 (3)
Andere Subtypen	77 (9)
TNM pT1	525 (62)

TNM pT2	79 (9)
TNM pT3	228 (27)
TNM pT4	14 (2)
TNM pN+	38 (5)
TNM cM+	57 (7)
WHO Grade 1	214 (25)
WHO Grade 2	525 (62)
WHO Grade 3	107 (13)

NZK Nierenzellkarzinom, WHO World Health Organization

Tab. 5. Klinische und histopathologische Daten des untersuchten Patientenkollektivs.

Der mediane Tumordurchmesser der 846 Fälle betrug $4,5\text{cm} \pm 3,1$ (0,7 – 23cm), nachdem im radiologischen Befund der vorausgegangenen Computertomographie im Median $5,0\text{cm} \pm 3,0$ (0,8 – 21cm) vorhergesagt worden waren.

3.3. Prädiktion des Tumordurchmessers anhand präoperativer Schnittbildgebung per Computertomographie

Die größte Übereinstimmung von histopathologischem Tumordurchmesser und im Rahmen der Schnittbildgebung erhobener Tumorgöße fand sich in der CT-Größengruppe zwischen 2,1 und 3,0cm. In 20% der Fälle stimmten hier histopathologischer und computertomographischer Befund auf den Millimeter genau überein. Der Anteil an Überschätzungen (42%) bzw. Unterschätzungen (38%) des Tumordurchmessers im CT-Befund war in dieser Größengruppe nahezu identisch. Die präoperative Überschätzung des Durchmessers von Nierenzellkarzinomen im CT-Befund war mit 63% in der Größengruppe zwischen 5,1 und 6,0cm am größten. Kleinere Tumoren bis 2,0cm wurden mehrheitlich unterschätzt (59%). Für Details siehe Abb. 6.

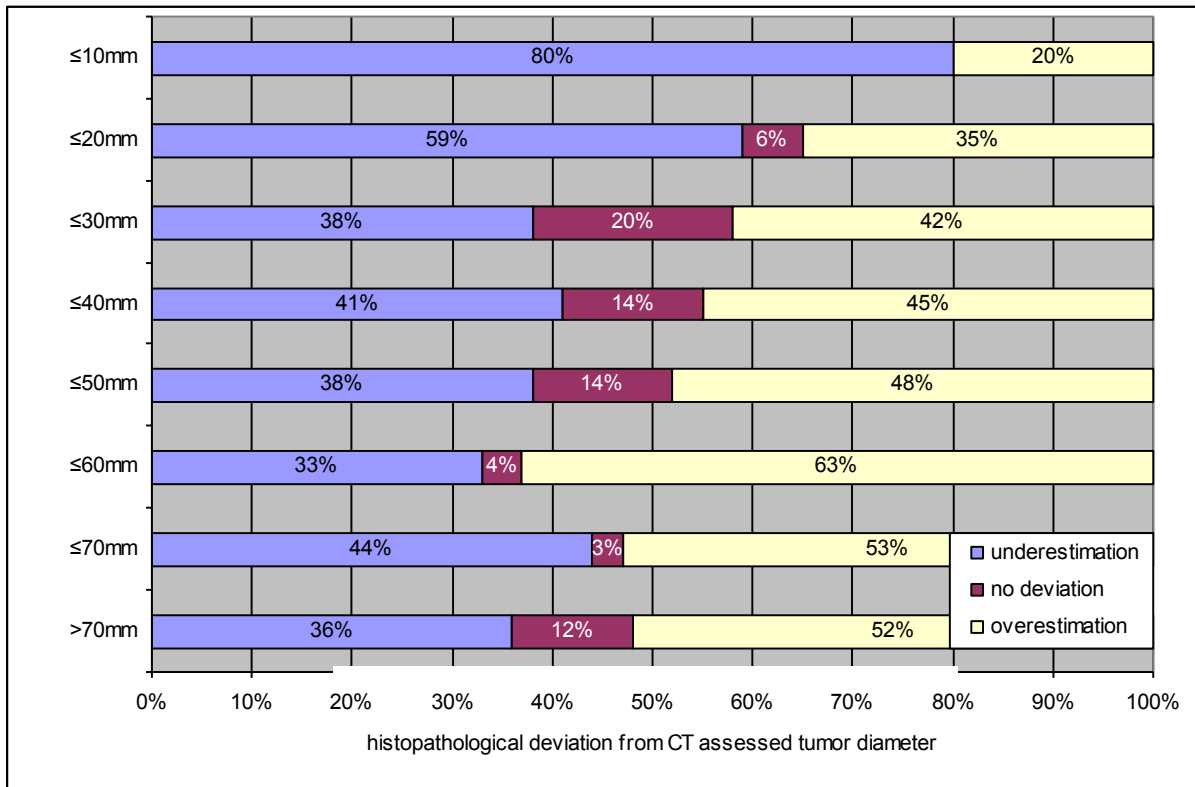


Abb. 6: Über- und Unterschätzung des Durchmessers von Nierenzellkarzinomen in der präoperativen Schnittbildgebung mittels Computertomographie.

3.4. Prädiktivität von Nierenzellkarzinom-Durchmessern in der präoperativen Schnittbildgebung nach Untersuchungszeitraum

Im Untersuchungszeitraum zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen des Tumordurchmessers.

Durchmesser \ Zeitraum	≤10 mm	≤20 mm	≤30 mm	≤40 mm	≤50 mm	≤60 mm	≤70 mm	>70 mm
1992-1995	-	3%	18%	20%	18%	12%	10%	19%
1996-1999	1%	4%	17%	15%	19%	9%	9%	26%
2000-2003	-	6%	20%	16%	19%	13%	10%	16%
2004-2007	1%	8%	15%	20%	19%	8%	7%	22%
1992-2007	1%	6%	17%	17%	18%	11%	9%	21%
	n=5	n=49	n=148	n=147	n=156	n=90	n=75	n=176

Tab. 6: Prozentualer Anteil der Größengruppen des Tumordurchmessers in der CT-Schnittbildgebung.

Abweichung	>20	≥16	≥11	≥6	≥1	+/-0	≤1	≤6	≤11	≤16	<20
Zeitraum	mm	mm	mm	mm	mm		mm	mm	mm	mm	mm
1992-1995	2%	5%	9%	12%	12%	15%	17%	10%	5%	2%	11%
1996-1999	6%	7%	6%	16%	11%	9%	19%	10%	6%	6%	4%
2000-2003	4%	2%	4%	9%	19%	15%	19%	14%	6%	5%	3%
2004-2007	5%	2%	5%	11%	15%	9%	19%	18%	8%	4%	4%
1992-2007	4%	3%	6%	11%	15%	12%	19%	14%	7%	4%	5%
	n=37	n=29	n=45	n=96	n=128	n=101	n=159	n=119	n=56	n=37	n=39
Kumulativ	39%	35%	32%	26%	15%		19%	33%	40%	44%	49%
	335	298	269	224	128		159	278	334	371	410

Tab. 7: Entwicklung der Abweichung zwischen Tumorgröße in Schnittbildgebung und histopathologischem Befund in Prozent des Studienkollektivs.

Ebenso zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungszeiträumen, was das Ausmaß der Abweichung zwischen histopathologisch und radiologisch ermitteltem Tumordurchmesser angeht (siehe Tabelle 7).

4. Diskussion

4.1. Ausmaß und Art der Schnittbildgebung im zeitlichen Verlauf

Die Einführung der radiologischen Bildgebung durch CT und MRT machte es möglich, Nierenzellkarzinome mit sehr kleinen Tumordurchmessern zu diagnostizieren, die klinisch noch lange nicht auffällig würden. Die zunehmende Anwendung der Computertomographie als bildgebende Maßnahme der Wahl bei vielen unklaren Gesundheitsstörungen führte dazu, dass Tumoren unter diesen Bedingungen heute in der überwiegenden Zahl der Fälle zufällig gefunden werden und sich in einem frühen Erkrankungsstadium befinden.

In einer retrospektiven Studie zeigten Touloupidis et al., dass im Zeitraum 1973 bis 1990 an ihrem Zentrum keine Tumoren unter 5cm Durchmesser behandelt worden waren. Von 1990 bis 1999 maßen dagegen schon fast 30% aller diagnostizierten Nierenzellkarzinome 5cm oder weniger [88]. Da die moderne dreidimensionale Bildgebung mehr und mehr in der Diagnostik angewendet wird, werden mittlerweile 70% und mehr der Nierenzellkarzinome im frühen Lokalstadium erkannt [6,7,8].

Die vorliegende Studie bezieht sich mit ihren Angaben auf den Zeitraum zwischen 1992 und 2007 und deckt damit die Zeit vom Einzug des Computertomogramms in die medizinische Routinediagnostik Anfang der 1990er Jahre bis zur selbstverständlichen Anwendung von hochspezialisierten Formen der Dünnschicht-Computertomographie und der Kernspintomographie ab [89,90]. Folglich zeigte sich auch in dieser Serie die zu erwartende Charakteristik der Schnittbildgebungs-Entwicklung. Während der Anteil der Schnittbildgebung zu Beginn unserer Untersuchungen zwar bereits 88% betrug – in einem aber gar nicht so geringen Prozentsatz darauf zugunsten der Sonographie verzichtet worden war – erreichte der Anteil im letzten Viertel unseres Untersuchungszeitraums nahezu 100%. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Steigerung der Röntgendiagnostik im Schnittbildverfahren, die heute in allen Fällen präoperativ erfolgt, wie es auch von entsprechenden Leitlinien gefordert wird [30].

Die Forderung nach optimaler Bildgebung vor der Operation förderte auch die Magnetresonanztomographie, denn aus verschiedenen Gründen ist die Durchführung eines Kontrastmittel unterstützten Computertomogramms in einer relevanten Zahl von Fällen nicht möglich. Hier wäre zum einen die Allergie auf CT-Kontrastmittel oder die Unverträglichkeit desselben zu nennen. Diese kann zum Beispiel wegen des Iodgehalts von Kontrastmittel, der im Falle einer bestehenden Hyperthyreose zu gefährlichen Störungen des Herz-Kreislaufsystems führen könnte, bestehen [91]. Bei diesen Patienten sollte auf das CT verzichtet werden, das zudem eine höhere Rate spät auftretender Komplikationen aufweist, und alternativ ein Magnetresonanztomogramm (MRT) durchgeführt werden [92]. Auch ein Vergleich unseres Kollektivs hinsichtlich des angewandten Schnittbild-Verfahrens zeigte

in den 16 untersuchten Jahren eine relative Zunahme des MRT gegenüber der CT. War der Anteil des Kernspintomographen an Schnittbilduntersuchungen im Kollektiv von 1992-1995 gerade einmal 0,6%, so stieg er bis zum Ende der Untersuchungsperiode auf 8,3% an, im selben Zeitraum sank der CT-Anteil von fast 97% auf 86% ab. Aufgrund unsicherer Befunde ist es auch so, dass manche Patienten nach einem CT mit unklarem Befund doch noch ein MRT erhalten – oder umgekehrt. Auch dieser Patientenanteil stieg über die Jahre von 2,5% auf zwischenzeitlich über 10% an und pendelte sich im letzten Untersuchungsabschnitt bei etwa 6% ein. Es sind dies vor allem Fälle, in denen die nicht Strahlen belastende Kernspintomographie dem CT aus Sorge vor den Folgen der radioaktiven Belastung des CT diesem vorgezogen wird. Allerdings werden mittlerweile dem MRT auch Fähigkeiten der Tumorklassifikation zugesagt, die dem Computertomogramm fehlen: B.C. Allen zeigte, dass unter Verwendung einer modernen Gerätetechnik unter Verwendung des MRTs nahezu alle Tumorformen der Niere unterschieden werden können [93].

4.2. Vergleich der Tumordurchmesser

Die gemessenen Tumorgößen in den Schnittbild-Aufnahmen selbst unterschieden sich nicht statistisch signifikant während des Untersuchungszeitraumes. Auch in den histopathologischen Präparaten gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Tumordurchmesser, auch wenn wir eine leichte Steigerung des Anteils der Tumoren $\leq 4\text{cm}$ registrieren konnten.

Der mediane Tumordurchmesser betrug radiologisch 5,0cm, im Präparat selbst waren im Median 4,5cm zu messen. Damit konnten wir hier Ergebnisse von Heidenreich et al., bei denen der Unterschied zwischen radiologischem und histopathologischem Durchmesser ebenfalls 5mm betragen hatte, nachvollziehen [38]. Vergleicht man die Untergruppen $\leq 1\text{cm}$, $\leq 4\text{cm}$, $\leq 7\text{cm}$, $\leq 10\text{cm}$, $\leq 13\text{cm}$, $\leq 16\text{cm}$ und $>16\text{cm}$, so kann man einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tumordurchmesser im Schnittbildverfahren und im histopathologischen Befund erkennen. So wurden Tumoren $>4\text{cm}$ in ihrem Durchmesser in 57 bis 100% aller Fälle eher überschätzt. Dies wird mit dem intraoperativen Blutverlust bei größeren Tumoren in Verbindung gebracht. Kanofsky et al. berichteten erstmals 2006, dass sich die im CT gemessenen Durchmesser oft von denen im histopathologischen Befund unterschieden und dass mehr als die Hälfte der Nierenzellkarzinome der Stadien pT1 und pT2 geringere Durchmesser als im Röntgenbefund aufwiesen [94].

Kanofsky et al. untersuchten 236 Fälle von Nierenzellkarzinomen der Stadien pT1 und pT2, zogen aber nur den mittleren Tumordurchmesser heran, und verglichen die Tumoren nicht nach einzelnen Größengruppen. Dagegen analysierte die vorliegende Studie anhand der Daten von 846 Nierenzellkarzinom-Fällen die genannten Größengruppen.

In diesem Zusammenhang wurden in 91% der Fälle die Tumoren <4cm Durchmesser im Schnittbildverfahren in der Größe unterschätzt. Eine Erklärung hierfür ist, dass es die „capsule effects“ bei kleineren Tumoren schwerer machen, den Tumordurchmesser richtig zu bestimmen.

Die Feststellung von Dahmann et al., dass das im Ultraschallbild dargestellte asymptotische Nierenzellkarzinom in Wirklichkeit einen kleineren Durchmesser hat und nicht weiter radiologisch untersucht werden muss, kann angesichts der Erkenntnisse unserer und anderer Arbeitsgruppen nicht mehr befürwortet werden [95]. So waren in unserem Kollektiv sogar 39% der Tumoren >10cm Durchmesser Zufallsbefunde.

5. Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom ist die dritthäufigste urogenitale Neoplasie nach Prostata- und Urothelkarzinom und zeigt unter diesen Tumoren die höchste Mortalität. Gleichwohl konnten hier in den letzten Jahrzehnten deutliche Fortschritte bei der Erhöhung des tumorspezifischen Überlebens erreicht werden. Ein wesentlicher Grund dafür ist die Etablierung der radiologischen Schnittbildgebung seit Mitte der 1980er Jahre als Erweiterung der diagnostischen Palette bei verschiedenen Symptomen und Erkrankungen. Die Folge war eine deutliche Zunahme von Zufallsbefunden an Nierenzellkarzinomen.

Die Frage, inwieweit die Schnittbildgebung mittels Computertomographie den Tumordurchmesser von Nierenzellkarzinomen im histopathologischen Endbefund vorhersagen kann, war Inhalt der vorliegenden Arbeit. Kleinere Tumoren (11-40mm) werden tendenziell unterschätzt, größere Tumoren (ab 41-70mm) werden in der Schnittbildgebung mittels Computertomographie eher überschätzt. Die Schnittbild-Diagnostik sagt den histologischen messbaren Tumordurchmesser am zuverlässigsten in Nierenzellkarzinomen voraus, die einen Durchmesser von 1.1 bis 4 cm haben (gleicher Tumordurchmesser ± 0.5 cm in etwa 40% der Fälle). Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie, so kann man schlussfolgern, dass man bei jedem Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom eine Computertomographie oder eine gleichwertige Schnittbild-Untersuchung durchführen sollte. Dies vereinfacht die Patientenaufklärung und die chirurgische Planung. Als wesentlichste therapeutische Folge der flächendeckenden Anwendung von Schnittbildverfahren in der Radiologie ist in diesem Zusammenhang die bessere Planbarkeit der operativen Behandlung zu nennen. Eine weitere Folge dieser Tatsache ist der massive Anstieg von Nierenteilresektionen als gleichwertig anerkanntes Therapieverfahren selbst größerer Nierentumoren in den vergangenen Jahren. Galt die elektive Nierenteilresektion zur Therapie eines Nierenzellkarzinoms zu Beginn des Jahrhunderts noch als obsolet, so hat diese zumindest im Stadium pT1 mittlerweile die radikale Tumornephrektomie als Therapie der Wahl in den Leitlinien der wichtigsten urologischen Fachgesellschaften abgelöst.

Literaturverzeichnis

- [1] Huland H, Heinzer H. Nierentumoren, in: Hautmann R, Huland H. (eds). Urologie, 2. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, 189, 2001.
- [2] Schmitz-Dräger B.J., Ebert T. Nierenparenchymtumoren, in: Jocham D., Miller K. (Eds.) Praxis der Urologie in zwei Bänden, Thieme, Stuttgart New York, 2003
- [3] Keegan DL, Shipley C, Dineen T, Steiger M. Adjustment to renal transplantation. Psychosomatics. 24(9):825-31, 1983.
- [4] Huland, H., Heinzer, H.: Nierentumoren, in: Hautmann, R., Huland, H. (Hrsg.): Urologie, 2. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, 197, 2001.
- [5] Kessler OJ, Gillon G, Neuman M, Engelstein D, Winkler H, Baniel J. Management of renal angiomyolipoma: analysis of 15 cases. Eur Urol. 33(6):572-5, 1998.
- [6] Sökeland J, Schulze H, Rübber H. Nierenzellkarzinom, in: Sökeland J, Schulze H, Rübber H. (eds). Urologie. Verstehen – Lernen – Anwenden, 13. korrigierte und aktualisierte Auflage. Thieme, Stuttgart New York, 259-264, 2004.
- [7] Duchene DA, Lotan Y, Cadeddu JA, Sagalowsky AI, Koeneman KS. Histopathology of surgically managed renal tumors: analysis of a contemporary series. Urology. 62:827-30, 2003.
- [8] Rutishauser G. Tumoren des Nierenparenchyms, in: Wetterauer U, Rutishauser G, Sommerkamp, H (pub.). Urologie. Walter de Gruyter, Berlin New York, 200-207, 1995.
- [9] Hanhart N. Nierentumoren, in: Haag P, Hanhart N, Müller M (eds). Gynäkologie und Urologie - Für Studium und Praxis. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 272-275, 2003.
- [10] Ferron P, LeClerc J. Metastasis of a hypernephrome to the ear. J Otolaryngol. 11(4):235-8, 1982.
- [11] Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, 2008 Robert-Koch-Institut, Berlin.
- [12] Fischer CG. Ätiologie, Pathogenese und Therapie des Nierenzellkarzinoms. Radiologe. 39: 343-9, 1999.
- [13] Binder J. Nierenzellkarzinome, in: Geiger H, Jonas D, Lenz T, Kramer W (eds). Nierenerkrankungen – Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Schattauer, Stuttgart, 361-374, 2003.
- [14] Rodriguez A, Tazi H, Patard JJ, Lobel B. Le cancer du rein de l'adulte de moins de 40 ans: un cancer particulier? Incidence, évolution et revue de la littérature. Ann Urol. 37:155-9, 2003.

- [15] Bulgheroni P, Costa D, Sbarbati M, Bulgheroni A. Tobacco Smoking and Renal-Cell Carcinoma – An Overview, in: Sessa A, Conte F, Meroni M, Battini G. Cigarette Smoking and the Kidney. Karger, Basel Freiburg Paris, 134-135, 1999.
- [16] Stadler WM, Kuzel T, Dumas M, Vogelzang NJ. Multicenter phase II trial of interleukin-2, interferon-alpha, and 13-cis-retinoic acid in patients with metastatic renal-cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 16(5):1820-5, 1998.
- [17] Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Klipstein-Grobusch K, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 118: 728-738, 2006.
- [18] Menezes RJ, Tomlinson G, Kreiger N. Physical activity and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer*, 107: 642-646, 2003.
- [19] Fallon B, Williams RD. Renal cancer associated with acquired cystic disease of the kidney and chronic renal failure. *Semin Urol.*, 7(4):228-36, 1989.
- [20] Peces R, Alvarez-Navascués R. Unilateral renal cell carcinoma with coexistent renal disease: a rare cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* Feb;16(2):291-4, 2001.
- [21] Oberneder R, Wagner H, Siebels M, Stieber P, Busch M, Weiss M. Nierenzellkarzinom. In: *Manual Urogenitale Tumoren.* Zuckschwerdt, München, 79-97, 2003.
- [22] Motzer RJ, Russo P, Nanus DM, Berg WJ. Renal cell carcinoma. *Curr Probl Cancer.* Jul-Aug;21(4):185-232, 1997.
- [23] Wolk A, Gridley G, Niwa S, Lindblad P, McCredie M, Møller A, Mandel JS, Wahrendorf J, McLaughlin JK, Adami HO. International renal cell cancer study. VII. Role of diet. *Int J Cancer.* Jan 3;65(1):67-73, 1996.
- [24] Gnarra JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, Latif F, Liu S, Chen F, Duh FM, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet.* May;7(1):85-90, 1994.
- [25] Wotkowitz C, Libertino JA, Sorcini A, Mourtzinou A. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU Int.* Aug;98(2):289-97, 2006.
- [26] Ebert T, Bander NH. Immunodiagnosis of renal cell carcinoma. *Immunol Ser.* 53:469-83, 1990.
- [27] Boldog F, Arheden K, Imreh S, Strömbeck B, Szekely L, Erlandsson R, Marcsek Z, Sumegi J, Mitelman F, Klein G. Involvement of 3p deletions in sporadic and hereditary forms of renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* Sep;3(5):403-6, 1991.

- [28] Kim HL, Han KR, Zisman A, Figlin RA, Belldegrun AS. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. *J Urol.* May;171(5):1810-3, 2004.
- [29] Denzinger S, Otto W, Burger M, Hammerschmied C, Junker K, Hartmann A, Wieland WF, Walter B. Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there different clinicopathological features and disease specific survival rates? *World J Surg Oncol.* Feb 5;5:16, 2007.
- [30] Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard J, Sinescu IC. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology, 2008.
- [31] Pollack HM, Banner MP, Arger PH, Peters J, Mulhern CB Jr, Coleman BG. The accuracy of gray-scale renal ultrasonography in differentiating cystic neoplasms from benign cysts. *Radiology.* Jun;143(3):741-5, 1982.
- [32] Baltarowich OH, Kurtz AB. Sonographic evaluation of renal masses. *Urol Radiol.* 9(2):79-87. Review, 1987.
- [33] Zebedin D, Kammerhuber F, Uggowitz MM, Szolar DH. Criteria for ultrasound differentiation of small angiomyolipomas (< or = 3 cm) and renal cell carcinomas. *Rofo.* Dec;169(6):627-32, 1998.
- [34] Farrelly C, Delaney H, McDermott R, Malone D. Do all non-calcified echogenic renal lesions found on ultrasound need further evaluation with CT? *Abdom Imaging.* Jan-Feb;33(1):44-7, 2008.
- [35] Schlichter A, Schubert R, Werner W, Zermann DH, Schubert J. How accurate is diagnostic imaging in determination of size and multifocality of renal cell carcinoma as a prerequisite for nephron-sparing surgery? *Urol Int.* 64(4):192-7, 2008.
- [36] Liguori G, Garaffa G, Bertolotto M, Trombetta C. Intraoperative ultrasound: utility in case of vena caval tumour thrombus. *Arch Ital Urol Androl.* Mar;77(1):84-6. Review, 2005.
- [37] Amis ES Jr, Cronan JJ, Pfister RC, Althausen AF, Dretler SP. Role of abdominal computed tomography in evaluating left upper quadrant masses. *Postgrad Med.* Jul;72(1):131-6, 1982.
- [38] Heidenreich A, Ravery V. European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol.* Nov;22(5):307-15. Review, 2004
- [39] Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A, Sivaramakrishna MS, Hemal AK, Dogra PN, Seth A. Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins. *Urol Int.* 72(2):129-34, 2004.
- [40] Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, Haitel A, Klingler HC, Katzenbeisser D, Wiener H, Marberger M. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol.* May;53(5):1003-11, 2008.

- [41] Gainza FJ, Minguela I, Lopez-Vidaur I, Ruiz LM, Lampreabe I. Evaluation of complications due to percutaneous renal biopsy in allografts and native kidneys with color-coded Doppler sonography. *Clin Nephrol.* May;43(5):303-8, 1995.
- [42] Roy C, Tuchmann C, Morel M, Saussine C, Jacqmin D, Tongio J. Is there still a place for angiography in the management of renal mass lesions? *Eur Radiol.* 9(2):329-35. Review, 1999.
- [43] Sobin LH, Wittekind CH, eds. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. 6th edn. New York: Wiley-Liss, 2002, pp. 193-95.
- [44] Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P, Amin MB, Peabody JO, Deshpande A, Menon M, Amin MB. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. *J Urol.* Oct;162(4):1277-81, 1999.
- [45] Gunia S, May M, Korb K, Stosiek P. Das Nierenzellkarzinom. Vergleichende Analyse der prognostischen Bedeutung der WHO-Klassifikation und des Prognosescores nach Störkel. *Urologe*, 43: 450-456, 2004.
- [46] Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novara G, Bratti E, Zanolla L, Dal Bianco M, Artibani W, Pagano F. Tumor-size breakpoint for prognostic stratification of localized renal cell carcinoma. *Urology.* Feb;63(2):235-9; discussion 239-40. Review, 2004.
- [47] Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AI. Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer.* Dec 1;98(11):2329-34, 2003.
- [48] Klöppel G, Knöfel WT, Baisch H, Otto U. Prognosis of renal cell carcinoma related to nuclear grade, DNA content and Robson stage. *Eur Urol.* 12(6):426-31, 1986.
- [49] Shuch B, La Rochelle JC, Wu J, Klatter T, Riggs SB, Kabbinnavar F, Beldegrun AS, Pantuck AJ. Performance status and cytoreductive nephrectomy: Redefining management in patients with poor performance. *Cancer.* Sep 15;113(6):1324-31, 2008.
- [50] Margulis V, Tamboli P, Jacobsohn KM, Swanson DA, Wood CG. Oncological efficacy and safety of nephron-sparing surgery for selected patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int.* Dec;100(6):1235-9, 2007.
- [51] Antonelli A, Cozzoli A, Nicolai M, Zani D, Zanotelli T, Perucchini L, Cunico SC, Simeone C. Nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of intracapsular renal cell carcinoma up to 7cm. *Eur Urol.* Apr;53(4):803-9, 2008.
- [52] Al-Qudah HS, Rodriguez AR, Sexton WJ. Laparoscopic management of kidney cancer: updated review. *Cancer Control.* Jul;14(3):218-30. Review, 2007.

- [53] Schomburg A, Kirchner H, Fenner M, Menzel T, Poliwoda H, Atzpodien J. Lack of therapeutic efficacy of tamoxifen in advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 29A(5):737-40, 1993.
- [54] Merseburger AS, Kuczyk MA. Value of targeted therapies for renal cell cancer. *Urologe A*. Oct;47(10):1303-10, 2008.
- [55] Chute R, Soutter L. Thoraco-abdominal nephrectomy for large kidney tumors. *J Urol*. Apr;61(4):688-96, 1949.
- [56] Rassweiler J, Henkel TO, Potempa DM, Coptcoat MJ, Miller K, Preminger GM, Alken P. Transperitoneal laparoscopic nephrectomy: training, technique, and results. *J Endourol*. Dec;7(6):505-15; discussion 515-6, 1993.
- [57] Canes D. Long-term oncological outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *Curr Opin Urol*. Mar;18(2):145-9. Review, 2008.
- [58] Coptcoat MJ. Laparoscopy in urology: perspectives and practice. *Br J Urol*. Jun;69(6):561-7. Review, 1992.
- [59] Henderson A, Murphy D, Jaganathan K, Roberts WW, Wolf JS Jr, Rané A. Hand-Assisted Laparoscopic Nephrectomy for Renal Cell Cancer with Renal Vein Tumor Thrombus. *Urology*. Aug;72(2):268-72, 2008.
- [60] Ayati M, Nikfallah A, Jabalameli P, Najjaran Tousi V, Noroozi M, Jamshidian H. Extensive surgical management for renal tumors with inferior vena cava thrombus. *Urol J*. 3(4):212-5, 2006.
- [61] Kiesow U, Kieser W, Köhl U, Weingärtner K, Riedmiller H. Adrenalectomy within the scope of tumor nephrectomy-overtreatment? *Urologe A*. Jan;40(1):52-7, 2001.
- [62] Yokoyama H, Tanaka M. Incidence of adrenal involvement and assessing adrenal function in patients with renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy indispensable during radical nephrectomy? *BJU Int*. Mar;95(4):526-9, 2005.
- [63] Xu C, Niu Z, Lü J, Wang J. Adrenal sparing surgery for renal cell carcinoma. *Chin Med J (Engl)*. Oct;111(10):877-80, 1998.
- [64] Antonelli A, Cozzoli A, Nicolai M, Zani D, Zanotelli T, Perucchini L, Cunico SC, Simeone C. Nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of intracapsular renal cell carcinoma up to 7cm. *Eur Urol*. Apr;53(4):803-9, 2008.
- [65] Blackley SK, Ladaga L, Woolfitt RA, Schellhammer PF. Ex situ study of the effectiveness of enucleation in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. Jul;140(1):6-10, 1988.

- [66] Rosenthal CL, Kraft R, Zingg EJ. Organ-preserving surgery in renal cell carcinoma: tumor enucleation versus partial kidney resection. *Eur Urol.* 10(4):222-8, 1984.
- [67] Secin FP. Importance and limits of ischemia in renal partial surgery: experimental and clinical research. *Adv Urol.* 102461, 2008.
- [68] Brkovic D, Riedasch G, Waldherr R, Röhl L, Staehler G. Local recurrence after organ saving kidney tumor surgery. *Urologe A.* Mar;33(2):104-9, 1994.
- [69] Pahernik S, Roos F, Röhrig B, Wiesner C, Thüroff JW. Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol.* Jan;179(1):71-4; discussion 74, 2008.
- [70] Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol.* Mar;171(3):1066-70, 2004.
- [71] Heinzer H, Huland E, Huland H. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. Value of immunotherapy compared with surgery of metastases. *Urologe A.* Jul;39(4):356-61. Review, 2000.
- [72] Figlin RA, Pierce WC, Kaboo R, Tso CL, Moldawer N, Gitlitz B, deKernion J, Belldegrun A. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with nephrectomy, interleukin-2 and cytokine-primed or CD8(+) selected tumor infiltrating lymphocytes from primary tumor. *J Urol.* Sep;158(3 Pt 1):740-5, 1997.
- [73] Swanson DA. Surgery for metastases of renal cell carcinoma. *Scand J Surg.* 93(2):150-5. Review, 2004.
- [74] Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, Sohaib SA, Eisen T, Gore M, Christmas TJ. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int.* Mar;95(4):522-5, 2005.
- [75] Muacevic A, Kreth FW, Mack A, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *Minim Invasive Neurosurg.* Aug;47(4):203-8, 2004.
- [76] May M, Helke C, Bock M, Hoschke B. Impact of immunochemotherapy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. A retrospective study comparing interferon-alpha-2a/vinblastine versus interferon-alpha-2a/interleukin-2/5-fluorouracil. *Urologe A.* Sep;43(9):1111-9, 2004.
- [77] Ferguson RE, Jackson SM, Stanley AJ, Joyce AD, Harnden P, Morrison EE, Patel PM, Phillips RM, Selby PJ, Banks RE. Intrinsic chemotherapy resistance to the tubulin-binding antimetabolic agents in renal cell carcinoma. *Int J Cancer.* May 20;115(1):155-63, 2005.

- [78] Lim DS, Kim JH, Lee DS, Yoon CH, Bae YS. DC immunotherapy is highly effective for the inhibition of tumor metastasis or recurrence, although it is not efficient for the eradication of established solid tumors. *Cancer Immunol Immunother.* Nov;56(11):1817-29, 2007.
- [79] Murdoch D, Sager J. Will targeted therapy hold its promise? An evidence-based review. *Curr Opin Oncol.* Jan;20(1):104-11. Review, 2008.
- [80] Kruck S, Merseburger AS, Gakis G, Kramer MW, Stenzl A, Kuczyk MA. An update on the medical therapy of advanced metastatic renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 42(6):501-6, 2008.
- [81] Figlin RA. Mechanisms of Disease: survival benefit of temsirolimus validates a role for mTOR in the management of advanced RCC. *Nat Clin Pract Oncol.* Oct;5(10):601-9, 2008.
- [82] Sosman JA. Improving outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* Mar;8(3):481-90. Review, 2008.
- [83] Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* Jul;48(1):77-81; discussion 81-2, 2005.
- [84] Nogueira M, Kim HL. Molecular markers for predicting prognosis of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* Mar-Apr;26(2):113-24. Epub 2007 Nov 7. Review, 2008.
- [85] Golshayan AR, Brick AJ, Choueiri TK. Predicting outcome to VEGF-targeted therapy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: data from recent studies. *Future Oncol.* Feb;4(1):85-92. Review, 2008.
- [86] Carini M, Minervini A, Lapini A, Masieri L, Serni S. Simple enucleation for the treatment of renal cell carcinoma between 4 and 7 cm in greatest dimension: progression and long-term survival. *J Urol.* 175: 2022-26, 2006.
- [87] Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H. Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology, 2002
- [88] Touloupidis S, Papathanasiou A, Kalaitzis C, Fatles G, Manavis I, Rombis V. Renal cell carcinoma: the influence of new diagnostic imaging techniques on the size and stage of tumors diagnosed over the past 26 years. *Int Urol Nephrol.* 38(2):193-7, 2006.
- [89] Sagel SS, Stanley RJ, Levitt RG, Geisse G. Computed tomography of the kidney. *Radiology.* Aug;124(2):359-70, 1977.
- [90] Amendola MA. Comparison of MR imaging and CT in the evaluation of renal masses. *Crit Rev Diagn Imaging.* 29(2):117-50. Review, 1989.

- [91] Bedolla-Barajas M, Hernández-Colín DD, Morales-Romero J, Serrano-Salinas C. Immediate and nonimmediate reactions induced by contrast media: incidence, severity and risk factors. *Asia Pac Allergy*. Oct;3(4):241-8, 2013.
- [92] Azzouz M, Rømsing J, Thomsen HS. Late adverse events after enhanced and unenhanced MRI and CT: a prospective study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. May;114(5):427-35, 2014.
- [93] Allen BC, Tirman P, Jennings Clingan M, Manny J, Del Gaizo AJ, Leyendecker JR. Characterizing solid renal neoplasms with MRI in adults. *Abdom Imaging*. Apr;39(2):358-87, 2014.
- [94] Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman MD, Taneja SS. Impact of discordant radiologic and pathologic tumor size on renal cancer staging. *Urology*. Oct;68(4):728-31, 2006.
- [95] Dahlman P, Brekkan E, Magnusson A. CT of the kidneys: what size are renal cell carcinomas when they cause symptoms or signs? *Scand J Urol Nephrol*. 41(6):490-5, 2007.

Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Wolfgang Otto, der mich über die Jahre hinweg immer wieder sehr professionell und engagiert bei dieser Doktorarbeit begleitete, und jederzeit mit gutem Rat zur Seite stand.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wieland, zu Beginn meiner Arbeit Inhaber des Lehrstuhls für Urologie der Universität Regensburg, bedanken, dass ich jederzeit, vor allem parallel zu meinem Beruf auch am Wochenende, zu Forschungszwecken in die Räume des Caritas-Krankenhauses St. Josef durfte.

Besondere Anerkennung gebührt auch meinem Bruder Dr. Johannes Breyer, der immer ein offenes Ohr für alle meine Fragen hatte.

Zuletzt bedanke ich mich noch ganz herzlich bei meinen Eltern, die mir das Zahnmedizin-Studium erst ermöglicht haben.