

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Klinik für Urologie und Kinderurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Dietger Jonas

**Die Notwendigkeit der Adrenalektomie
in der chirurgischen Therapie des Nierenzellkarzinoms
Eine retrospektive Studie an 250 Patienten
des Universitätsklinikums Frankfurt am Main**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Miklos Scholl

aus Budapest

Frankfurt am Main 2010

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter
Referent: Prof. Dr. med. D. Jonas
Korreferent: Prof. Dr. med. G. Oremek

Tag der mündlichen Prüfung: 06. August 2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Das Nierenzellkarzinom	4
1.1.1. Epidemiologie und Ätiopathogenese	4
1.1.2. Pathologie	6
1.1.2.1. <i>Histopathologie</i>	6
1.1.2.2. <i>Histopathologisches Grading</i>	6
1.1.2.3. <i>Stadieneinteilung</i>	7
1.1.3. Diagnostik	9
1.1.4. Prognose	11
1.1.5. Therapie	12
1.1.5.1. <i>Radikale Tumornephrektomie</i>	12
1.1.5.2. <i>Organerhaltende Operation</i>	13
1.2. Aufgabenstellung und Zielsetzung	14
2. Material und Methode	17
2.1. Patientenkollektiv	17
2.2. Datenerhebung	17
2.3. Datenauswertung	19
2.3.1. Fragestellung	19
2.3.2. Statistische Auswertung	19
3. Ergebnisse	21
3.1. Deskriptive Datenauswertung	21
3.1.1. Alter und Geschlecht	21
3.1.2. Präoperativer CT-Befund	21
3.1.3. Histopathologischer Befund	23
3.1.3.1. <i>Seitenverteilung / Tumorlokalisation / Tumorgröße</i>	23
3.1.3.2. <i>pTNM-Stadieneinteilung</i>	24
3.1.3.3. <i>Tumorgrading</i>	27
3.1.3.4. <i>Infiltration benachbarter Strukturen</i>	27
3.1.3.5. <i>Nebennierenstatus</i>	28
3.2. Untersuchung unterschiedlicher Parameter zur Vorhersage des Nebennierenbefalls	29
3.2.1. Geschlecht	29

3.2.2.	Präoperativer CT-Befund	29
3.2.3.	Histopathologischer Befund	30
3.2.3.1.	<i>Seitenverteilung / Tumorlokalisation / Tumorgröße</i>	30
3.2.3.2.	<i>pTNM-Stadieneinteilung</i>	32
3.2.3.3.	<i>Tumorgrading</i>	35
3.2.3.4.	<i>Infiltration benachbarter Strukturen</i>	35
4. Diskussion		38
4.1.	Problemdarstellung	38
4.2.	Interpretation der Ergebnisse im Literaturvergleich	40
4.2.1.	Häufigkeit des Nebennierenbefalls beim NZK	40
4.2.2.	Präoperativer computertomographischer Nachweis eines Nebennierenbefalls	42
4.2.3.	Beurteilung der Parameter zur Vorhersage des Nebennierenbefalls	45
4.2.3.1..	<i>Alter und Geschlecht</i>	45
4.2.3.2.	<i>Histopathologischer Befund</i>	45
4.2.3.2.1.	<i>Seitenverteilung / Tumorlokalisation / Tumorgröße</i>	45
4.2.3.2.2.	<i>pTNM-Stadieneinteilung</i>	48
4.2.3.2.3.	<i>Tumorgrading</i>	49
4.2.3.2.4.	<i>Infiltration benachbarter Strukturen</i>	49
4.3.	Literaturübersicht über die Indikation der Adrenalektomie im Rahmen einer Tumornephrektomie	51
5. Schlussfolgerungen		56
6. Zusammenfassung		59
7. Literaturverzeichnis		62

1. Einleitung

1.1 Das Nierenzellkarzinom (NZK, RCC)

1.1.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese

Das Nierenzellkarzinom besitzt weltweit einen Anteil von 2-3 % an allen malignen Tumoren des Erwachsenenalters (*McLaughlin und Lipworth 2000*). Es ist mit 82 % die häufigste bösartige Neubildung der Niere und nach Prostata- und Harnblasenkarzinom das dritthäufigste urologische Malignom (*Mickisch und Alken 1992; Schmitt 1999; Boeckmann und Jakse 2001*). Männer erkranken etwa 2 bis 3 mal häufiger als Frauen (*Graff 1997; Schrader et al. 2008*). Der Häufigkeitsgipfel des NZK liegt zwischen dem 55. und 71. Lebensjahr. Das mediane Alter liegt bei Frauen mit 64,3 Jahren etwas höher als bei Männern mit 62,9 Jahren (*Woldrich et al., 2008*).

Die Inzidenz des NZK weist geographische, ethnische und altersspezifische Unterschiede auf. Aktuell wird die Inzidenz mit 4,1 – 8 pro 100.000 Einwohner angegeben und nimmt durch die sich verschiebende Altersstruktur in den westlichen Industrieländern um 2 % pro Jahr zu. Dementsprechend besteht ein Nord-Süd-Gefälle, wobei das NZK in Nordeuropa und Nordamerika am häufigsten, in Südeuropa, Asien und Afrika relativ selten auftritt (*EAU Guidelines on renal cell carcinoma 2009*)

Die Ätiologie des NZK ist bisher weitgehend ungeklärt. Es wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, bei dem genetische Disposition, sozioökonomische Faktoren und exogene Noxen eine Rolle spielen. Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, regelmäßige Einnahme von Analgetika und Amphetaminen, Adipositas und der Genuss von rotem Fleisch werden in Verbindung mit der Entstehung des NZK gebracht. Übergewicht bei Männern erhöhe das Risiko um den Faktor 1,76 und bei Frauen den Faktor 2,27 im Vergleich zu Normalgewichtigen (*Setiawan et al., 2007*). *Yuan et al. (1998)* fanden ein um 35% höheres

Risiko für die Entstehung eines NZK bei Rauchern. Besonders gefährdet zeigten sich starke Zigarrenraucher im Vergleich zu Zigarettenrauchern. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigen ebenfalls ein 5 bis 10 - mal höheres Risiko, an einem NZK zu erkranken (*Fischer 1999; Leitlinien der DGU und EAU 2009*). Die Anreicherung von potenziell karzinogenen Substanzen durch die Abnahme der exkretorischen Funktion der Nierentubuli sowie die chronische Urämie mit konsekutiver Immunsuppression werden als ursächlich beschrieben (*Bretan et al. 1986; Fallon u. Williams 1989; Peces u. Alvarez-Navascues 2001*). In Tierversuchen konnten eine Reihe exogener Noxen eine Induktion des NZK hervorrufen. Hierzu gehören Asbest, Cadmium (*Mandel et al. 1995*), aromatische Amine, hydrierende und alkylierende Substanzen und Nitroverbindungen. Letztere finden vermehrt in der Vulkanisierungs- und Textilindustrie Verwendung; es konnte jedoch bisher in keiner Studie eine höhere Inzidenz bei Arbeitern dieser Industriebereiche festgestellt werden. *Linehan et al. (2003)* zeigten den Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung von NZK. So werden auf dem Chromosom 3 derzeit 3 Tumorsuppressorgene vermutet. *Latif et al. (1993)* gelang die Identifizierung und Charakterisierung des sogenannten von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressorgens in 3p25-26. Bei 75% der klarzelligen NZK wurden Mutationen dieses Gens sowie dessen Inaktivierung durch Methylierung des Promotors beobachtet (*Zbar 1995*). Untersuchungen in Familien, in denen die gleichnamige autosomal rezessiv vererbte Erkrankung vorkommt, ergaben, dass 25 – 45% aller Mitglieder im Durchschnittsalter von etwa 50 Jahren ein NZK entwickelten. Weiterhin bestand eine genetische Disposition für verschiedene Neoplasien wie das Retinahämangiom, Phäochromozytom, Pankreaskarzinom sowie Hämangioblastom des Kleinhirns und des Rückenmarks (*Cohen et al. 1979; Pathak et al. 1982, Foster et al. 2007*).

1.1.2 Pathologie

1.1.2.1 Histopathologie

Die Zuordnung von histologischem Phänotyp und Ursprungsort der Nierenzellkarzinome aufgrund zytogenetischer und immunhistologischer Daten erfolgt seit 1986 nach *Thoenes et al.* und nach einer Ergänzung 1993 nach *Störkel (Tabelle 1)*

Tabelle 1.

Zytologischer Phänotyp	Ursprungsort	Relative Häufigkeit (%)
Klarzelliges NZK	Proximales Tubulusepithel	78
Chromophiles NZK	Proximales Tubulusepithel	15
Chromophobes NZK	Distales Tubulusepithel	5
Ductus-Bellini-Karzinom	Sammelrohrsystem	1

1.1.2.2 Histopathologisches Grading

WHO-Grading

Das in der WHO-Klassifikation empfohlene Grading der Nierenzellkarzinome berücksichtigt die zelluläre Anaplasie; es ist jedoch sehr allgemein gehalten:

- **G 1:** geringe zelluläre Anaplasie, die die Malignitätsdiagnose gerade erlaubt,
- **G 2:** weder Kriterien von G 1 noch von G 3,
- **G 3:** schwere zelluläre Anaplasie.

Mainz-Klassifikation

In der *Mainz-Klassifikation* wird ebenfalls ein ausschließlich zytologisches, insbesondere nukleäres Grading vorgenommen. Dieses ist allerdings differenzierter als in der WHO-Klassifikation.

Tabelle 2. Mainz-Klassifikation

G	Kerne	Nukleolen	Mitosen	Sonstiges
1	Regelmäßig, rund, in der Größe normaler Tubuluszellkerne	nicht vergrößert	fast keine	-
2	Tubuluszellkerne vergrößert, mäßige Unterschiede in Größe und Form	vergrößert, 1-2	gelegentlich	-
3	Beträchtlich vergrößert, ausgeprägte Polymorphie und Hyperchromasie	stark vergrößert, mehrere	häufig, auch atypisch	vielkernige Riesenzellen

1.1.2.3 Stadieneinteilung

Zur Einteilung des Tumorstadiums gilt heute die 6. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC (Tabelle 3):

Tabelle 3. TNM-Klassifikation nach UICC 2002 (Wittekind et al. 2002)

T: Primärtumor			
T0:	Kein Anhalt für Primärtumor		
T1:	Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere		
	T1a:	Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	
	T1b:	Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung	
T2:	Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere		
T3:	Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert direkt Nebenniere oder perirenales Fettgewebe, jedoch nicht über die Gerotafaszie hinaus		
	T3a:	Tumor infiltriert direkt Nebenniere oder perirenales Gewebe, aber nicht über die Gerotafaszie hinaus (schließt peripelvines Fettgewebe mit ein)	
	T3b:	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) (schließt segmentale Äste [mit muskulärer Wand] ein) oder V. cava [einschließlich Wandbefall] unterhalb des Zwerchfells	
	T3c:	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die V. cava (einschließlich Wandbefall) oberhalb des Zwerchfells	
T4:	Tumor infiltriert über die Gerotafaszie hinaus		
TX:	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
N: Regionale Lymphknotenmetastasen			
N0:	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1:	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten (Metastase in solitärem Lymphknoten, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung [bis 1997])		
N2:	Metastase(n) in mehr als einem regionären Lymphknoten		
NX:	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
M: Fernmetastasierung			
M0:	Keine Fernmetastasen		
M1:	Fernmetastasen		
MX:	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilbar		
Stadiengruppierung:			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium I	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1,2,3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0,N1	M0
	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

1.1.3. Diagnostik

Seit Einführung der modernen flächendeckenden Sonographie gehört die klassische Symptomtrias Hämaturie, Flankenschmerz und palpabler Flankentumor nur noch selten zum klinischen Erscheinungsbild des NZK. Die Sonographie steht heute als einfache und nicht belastende Screeninguntersuchung für Nierentumoren an erster Stelle. 83 % aller NZK werden im Rahmen einer Routinesonographie (betriebsärztliche Untersuchung, Vorsorgeprogramme, Umfelddiagnostik bei anderen Erkrankungen) entdeckt (*Siemer et al. 2000, Becker et al. 2009*). In den letzten zwei Jahrzehnten führte dies zum sog. stage shift, der Verschiebung zu frühen, asymptomatischen Tumorstadien (*Vallancien et al. 1990; Steinbach et al. 1992, Becker et al. 2009*). In Analogie zu anderen Malignomerkrankungen zeigt auch das NZK allgemeine Tumorzeichen wie Gewichtsverlust, Anämie, beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Fieber, Nachtschweiß und Abgeschlagenheit. Paraneoplastische Syndrome, die von einem NZK ausgelöst werden können, äußern sich hämatologisch (Anämie, Polyglobulie), endokrinologisch (Hyperkalzämie, Hypertonie, Gynäkomastie), neuromuskulär (Lambert-Eaton-Syndrom) oder wie beim Stauffer-Syndrom durch Stoffwechselstörungen (*EAU Guidelines on renal cell carcinoma 2009*).

Nach sonographischer Diagnose eines soliden Nierentumors mit V.a. Nierenzellkarzinom empfehlen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie sowie der EAU neben einer eingehenden klinischen Untersuchung sowie Laboruntersuchungen (Urinanalyse, Urinkultur, Blutbild, Nierenretentionswerte, Leberenzyme, BSG) derzeit folgende bildgebende Verfahren zum präoperativen Staging (*Mickisch et al. 2001; Interdisziplinäre Leitlinien der DKG und der DGU 2002; Schmitz-Dräger und Ebert 2002, EAU Guidelines on renal cell carcinoma 2009*):

- **Röntgen-Thorax**

Da das NZK hämatogen primär in die Lunge metastasiert, ist die Übersichtsaufnahme des Thorax in 2 Ebenen bei allen Patienten mit V.a. einen malignen Nierentumor indiziert. Bei unsicheren Befunden schließt sich eine CT des Thorax an.

- **Computertomographie (CT) des Abdomens**

Die CT in Nativtechnik mit anschließender Kontrastmittelserie ist zur Zeit das diagnostische Verfahren der Wahl zur differentialdiagnostischen Abklärung und zur Ausbreitungsdiagnostik von malignen Nierentumoren.

Die **Magnetresonanztomographie (MRT)** ist bezüglich Sensitivität und Spezifität der Computertomographie nicht überlegen (*Walter et al. 2003; Kalinka et al. 2006*) und ist daher als diagnostische Methode der zweiten Wahl bei Kontrastmittelallergie oder Niereninsuffizienz indiziert. Der Vorteil der frontalen Abbildungsebene kann im Einzelfall bei Vorliegen eines Tumorzapfens in der V. cava für die Operationsplanung hilfreich sein.

Die Durchführung eines **Ganzkörperskelettszintigramms** ist nur bei sehr großen Tumoren sowie Erhöhung der alkalischen Phosphatase oder Knochenschmerzen indiziert (*Boeckmann und Jakse, 2001*).

Die **selektive Angiographie** kommt nur im Einzelfall bei speziellen Indikationen zu organerhaltendem Vorgehen zum Einsatz.

Spezifische Tumormarker für die routinemäßige Diagnostik und zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes des NZK gibt es bislang nicht (*EAU Guidelines on renal cell carcinoma 2009*).

1.1.4 Prognose

Der entscheidende Faktor zur Beurteilung der Prognose von Nierenzellkarzinomen ist die Metastasierung. Die 5-Jahresüberlebensraten beim filialisierten NZK belaufen sich auf unter 5 % (*Atzpodien et al. 1999; Schumacher 2000*). Prognosefaktoren für das Überleben von Patienten mit einem metastasierten NZK wurden erstmalig 1999 von *Motzer R.* am „Memorial Sloan-Kettering Cancer Center“ (MSKCC) in New York publiziert. Anhand von 5 Prognosefaktoren wurde es möglich, die Patienten vor Einleitung einer Immun- bzw. Immunchemotherapie in 3 Prognosegruppen (niedrig, mittel und hoch) mit spezifischen Überlebensraten einzuteilen. Die 5 „Motzer-Kriterien“ sind:

- ECOG PS ≥ 2
- keine Tumornephrektomie
- LDH > 5 -fach erhöht
- erniedrigtes Hämoglobin
- erhöhtes Kalzium (> 10 mg/dl)

Der entsprechende „Motzer-Risiko-Score“ ist

- niedrig bei Vorliegen von 0 Faktoren
- mittel bei Vorliegen von 1-2 Faktoren
- hoch bei Vorliegen von ≥ 3 Faktoren

Ebenfalls am „MSKCC“ wurde 2001 von *Kattan M.W.* ein prognostisches Nomogramm zur Einschätzung der postoperativen Rezidivrate bei lokalisiertem NZK entwickelt, das eine 5-Jahres-Vorhersage des Therapieversagens zuließ. Als prognostische Faktoren wurden herangezogen:

- Symptome des Patienten (keine, lokale und systemische)
- Histologie
- Tumorgöße
- pathologisches Stadium

1.1.5 Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms

Die einzige kurative Behandlungsoption des lokal begrenzten, nichtmetastasierten NZK ist dessen vollständige operative Entfernung (*Marshall et al. 1995; Godley und Stinchcombe 1999; Mickisch et al. 2001*). Diese kann als radikale Tumornephrektomie, Nierenteilresektion oder Tumorexzision erfolgen.

1.1.5.1 Radikale Tumornephrektomie

Die zuerst von *Chute et al. 1949* propagierte und schließlich von *Robson et al. 1969* vorgeschlagene radikale Tumornephrektomie war jahrzehntelang die weltweit etablierte Standardtherapie des lokal begrenzten, nichtmetastasierten Nierenzellkarzinoms (*Mickisch et al. 2001*). Bei organbegrenzter Tumorerkrankung werden 5-Jahresüberlebensraten zwischen 80 und 95 % angegeben (*Becker et al. 2009; Crepel et al 2010*). Die Operationsmortalität liegt, unabhängig vom gewählten Zugang, zwischen 0,5 und 2 % (*Swanson u. Borges 1983; Corman et al. 2000, Backmann 2008*).

Bei der radikalen Tumornephrektomie werden in Abhängigkeit vom präoperativen Status

3 operative Zugangswege genutzt:

- Transperitonealer Zugang
- Lumbaler retroperitonealer Zugang
- Thorakoabdomineller Zugang

Operationsmethode

Zu den grundlegenden Prinzipien der von *Robson 1969* erstmals publizierten radikalen Nephrektomie gehören:

- Primäre Ligatur der Arteria und Vena renalis, um eine Tumorzellverschleppung durch Manipulation am Tumor während der Operation zu vermeiden.
- En-bloc-Resektion der tumortragenden Niere, der Fettkapsel, der Gerota-Faszie, der regionalen Lymphknoten sowie der ipsilateralen Nebenniere.

1.1.5.2 Organerhaltende Operation

Operativer Standard bei kleinen Tumoren ist die nierenerhaltende Tumorexzision oder Nierenteilresektion. Unter elektiver Indikation führt ein organerhaltendes Vorgehen bei Tumoren bis 4 cm Durchmesser zu onkologisch vergleichbaren Ergebnissen wie eine konventionelle Tumornephrektomie (*Miller et al. 1999; Interdisziplinäre Leitlinien der DKG und der DGU 2002*). Bei imperativer Indikation werden in spezialisierten Zentren größere und ungünstiger gelegene Nierentumoren durch eine Nierenteilresektion therapiert (*EAU Guidelines on renal cell carcinoma 2009*).

1.2. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Alle bisherigen Therapieansätze in der Behandlung des NZK haben ergeben, dass eine definitive Heilung bei lokal begrenztem NZK nur durch die vollständige operative Entfernung des Tumors möglich ist (*Kath et al. 1999; Boeckmann und Jakse 2001*). Als operativer Standard galt Anfang der 60er Jahre, die Tumornephrektomie lediglich mit Entfernung der Fettkapsel und der hilären Lymphknoten durchzuführen. Die Nebenniere als Metastasierungsort wurde als selten eingestuft und daher nicht entfernt (*Smith 1966; Riches 1967*). 1969 veröffentlichte Robson seine Studienergebnisse mit signifikant besseren Überlebensraten bei zusätzlich adrenaletomierten Patienten. Aufgrund dieser Arbeiten hat sich seit Anfang der 70er Jahre die von *Robson et al. 1969* vorgeschlagene radikale Tumornephrektomie etabliert. Sie umfasst die En-bloc-Resektion der tumortragenden Niere, des perirenen Fettgewebes, der Gerota-Faszie, der paraaortalen bzw. parakavalen Lymphknoten sowie der ipsilateralen Nebenniere.

In den 60er Jahren fanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines NZK noch in ca. 24% der Fälle Nebennierenmetastasen (*Schmiedt 1973; Bennington und Kradijan 1976*). Aufgrund der in den vergangenen Jahrzehnten verbesserten diagnostischen Möglichkeiten befinden sich heute viele Patienten bei Diagnosestellung in einem niedrigeren Tumorstadium. Dementsprechend sank seit Anfang der 80er Jahre die Inzidenz von Nebennierenmetastasen bzw. Tumorinfiltration der Nebenniere auf 1,2 % - 7,1 % (*Winter et al. 1990; Bülow et al. 1991; Schmeller et al. 1992; Sagalowsky et al. 1994; Leibovitch et al. 1995; Kardar et al. 1998; Wunderlich et al. 1999; Tsui et al. 2000; Paul et al. 2001; Moudouni et al. 2002; Kuczyk et al. 2003; Siemer et al. 2004; Ito et al. 2008; O`Malley et al. 2009*). Vor dem Hintergrund dieser Entwicklung begann eine kontroverse Diskussion über die Frage, ob die synchrone Adrenaletomie als Teil der radikalen Tumornephrektomie nicht eine unnötige Übertherapie darstelle und der operative Standard verlassen werden könne. Gegen die routinemäßige Adrenaletomie wurden folgende Argumente angeführt:

- Verringerung des intraoperativen Traumas;
- Vermeidung postoperativer hormoneller Dysregulationen;
- Möglichkeit des minimal-invasiven Vorgehens;
- Seltenheit der ipsilateralen Nebennierenmetastasierung ohne gleichzeitige diffuse Metastasierung (*Kiesow et al. 2001*);
- bei Vorliegen von Nebennierenmetastasen muss von einem fortgeschrittenen Krankheitsgeschehen mit generell schlechter Prognose ausgegangen werden, (*Shalev et al. 1995; Li et al. 1996*);
- ausreichende Sensitivität der präoperativen Diagnostik

Demgegenüber erachten die Befürworter der ipsilateralen Adrenalektomie folgende Argumente als relevant:

- zusätzliche Nebennierenentfernung als einzige kurative Therapieoption für die Patienten mit direkter Infiltration in die NN bzw. direkter Metastasierung über Blutgefäße, welche vom Oberpol der Niere zur NN ziehen;
- keine Hinweise auf hormonelle Dysregulationen bei Zustand nach Adrenalektomie;
- Nachweis von Nebennierenmetastasen unabhängig von der Lage des Primärtumors;
- keine Mindestgröße der NZK, welche Nebennierenmetastasen verursachen;
- eingeschränkte bildgebende Diagnostik bei Nebennierenmetastasen, insbesondere bei schlanken Patienten mit Oberpoltumoren;
- bislang keine Nachteile nach Adrenalektomie beschrieben;
- Einhaltung von chirurgischen Grundprinzipien.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aus unserer Sicht konkrete, für die klinische Praxis verwertbare Empfehlungen zur Indikation der synchronen Adrenalektomie lange Zeit nicht existierten. Die Leitlinien der EAU empfehlen in ihrer aktuellen Ausgabe eine synchrone Adrenalektomie durchzuführen, falls es sich um einen großen Oberpoltumor oder um einen mehr als 7 cm messenden Tumor jeglicher Lokalisation handelt. Unsere retrospektive

Untersuchung hatte zum Ziel, diese Empfehlungen zu präzisieren und möglicherweise zu erweitern. So wurden die präoperativ erhobenen Befunde bezüglich der Nierentumorlokalisation und –ausdehnung einerseits sowie die histologischen Untersuchungsbefunde der ipsilateralen NN andererseits in Beziehung gesetzt und auf diese Weise konkrete Parameter ermittelt, die eine gezielte Indikationsstellung für die Durchführung der Adrenalektomie als Teil der radikalen Tumornephrektomie erlauben. Dazu wurden insgesamt 250 Patienten mit Nierenzellkarzinom erfasst, die zwischen 1992 und 2001 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie Prof. Dr. med. Dietger Jonas, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main operiert wurden. Dabei wurde in allen Fällen die radikale Tumornephrektomie nach *Robson* inklusive ipsilateraler Adrenalektomie durchgeführt. Die Daten dieser 250 Patienten wurden retrospektiv insbesondere unter Berücksichtigung des präoperativen CT-Befundes und des histopathologischen Befundes ausgewertet.

2. Material und Methode

2.1. Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 250 Patienten mit Nierenzellkarzinom erfasst, die zwischen 1992 und 2001 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie Prof. Dr. med. Dietger Jonas, Johann Wolfgang Goethe – Universität Frankfurt am Main operiert wurden. Dabei wurde in allen Fällen die radikale Tumornephrektomie nach *Robson* inklusive ipsilateraler Adrenalektomie durchgeführt.

Alle Operationspräparate wurden im Senckenbergischen Institut für Pathologie Prof. Dr. med. M.-L. Hansmann, Frankfurt am Main untersucht und nach der 4. bzw. 5. Auflage der TNM-Klassifikation von 1992 bzw 1997 in der von der UICC empfohlenen Weise eingestuft. In der aktuellen 6. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC von 2002 wurde im Vergleich zur 5. Auflage von 1997 lediglich eine Unterteilung des Stadiums pT1 in die Substadien pT1a und pT1b vorgenommen. Die übrige Stadieneinteilung blieb unverändert.

2.2. Datenerhebung

Die Ersterfassung aller in diesem Zeitraum tumornephrektomierten Patienten erfolgte über die Operationsdokumentation. Alle weiteren Daten und Befunde wurden anhand der Patientenakten, pathomorphologischen Untersuchungsbefunde aus dem o.g. Institut für Pathologie, Epikrisen und Operationsberichten aus der Urologischen Klinik mit MS Excel in einem Befundbogen erfasst, der alle wesentlichen Angaben zur Person, Diagnostik, Therapie und Tumorstadium enthält. Alle auf diesem Bogen gespeicherten Informationen wurden den Krankenblättern aus dem Archiv des Universitätsklinikums Frankfurt am Main entnommen.

Das folgende Muster zeigt den Umfang der erhobenen Daten:

- 1) Name, Vorname des Patienten (Initialen)
- 2) Geburtsdatum
- 3) Geschlecht
- 4) Operationsdatum
- 5) Präoperative CT-Diagnostik
- 6) Lokalisation des Tumors
- 7) Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Operation
- 8) Histologie (TNM-Klassifikation)
- 9) Adrenalektomie
 - Nebennierenbefall (Infiltration bzw. Metastasierung)

Die histologische Stadieneinteilung bei der Diagnostik des Nierenzellkarzinoms und bei der anschließenden Beurteilung des Operationspräparates nach radikaler Tumornephrektomie wurde für die Fälle von 1992 bis Mitte 1997 entsprechend der 4. Fassung der TNM-Klassifikation von 1992 und für die Fälle von Mitte 1997 bis 2001 entsprechend der 5. Fassung der TNM-Klassifikation von 1997 vorgenommen. Aufgrund der Aktualisierung der TNM-Klassifikation 2002 (6. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC, *Wittekind et al. 2002*) erfolgte in allen 250 untersuchten Fällen eine TNM-Reklassifizierung nach der o.g. aktuellen 6. Auflage nach UICC.

2.3. Datenauswertung

2.3.1. Fragestellung

Der Datenauswertung lagen folgende Fragestellungen zugrunde:

- Deskriptive Auswertung aller Daten
- Vergleich der Patientengruppen mit und ohne postoperativ pathologischem Nebennierenbefund hinsichtlich aller erhobenen Daten mit dem Ziel der Identifizierung möglicher Faktoren zur präoperativen Vorhersage einer tumorösen Nebennierenbeteiligung

2.3.2. Statistische Auswertung

Für die deskriptive Darstellung diskreter Variablen wurde der Anteil an der Gesamtzahl in Prozent berechnet. Für stetige Variablen wurden Mittelwert \pm Standardabweichung sowie Minimum und Maximum berechnet.

Die statistische Auswertung erfolgte als deskriptive Statistik mit Microsoft Excel Version 7.0 und dem Statistikprogramm BIAS Version 8.2-2006. Die Prüfung der Signifikanz erfolgte mit dem Exakten Test nach Fisher. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wurde der Unterschied als signifikant bezeichnet.

Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert der präoperativ durchgeführten Staging-Computertomographie für den Nachweis eines Nebennierenbefalls (nachfolgend als Erkrankte bezeichnet) wurden nach folgenden Formeln berechnet:

Sensitivität

- = Anzahl korrekt erkannter Erkrankter / Anzahl aller Erkrankten
- = Anzahl aller richtig Positiven / Anzahl aller richtig Positiven
+ Anzahl aller falsch Negativen

Spezifität

- = Anzahl korrekt erkannter Nichterkrankter / Anzahl aller Nichterkrankten
- = Anzahl aller richtig Negativen / Anzahl aller richtig Negativen
+ Anzahl aller falsch Positiven

Positiver prädiktiver Wert

- = Anzahl korrekt erkannter Erkrankter / Anzahl aller im CT Erkrankter
- = Anzahl aller richtig Positiven / Anzahl aller richtig Positiven
+ Anzahl aller falsch Positiven

Negativer prädiktiver Wert

- = Anzahl korrekt erkannter Nichterkrankter / Anzahl aller im CT Nichterkrankter
- = Anzahl aller richtig Negativen / Anzahl aller richtig Negativen
+ Anzahl aller falsch Negativen

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Datenauswertung

3.1.1. Alter und Geschlecht

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der 250 Patienten lag bei $59,98 \pm 11,4$ Jahren (Minimum: 29 Jahre; Maximum: 88 Jahre).

Die Anzahl der männlichen Patienten betrug 171 (68,4 %), die der weiblichen Patienten 79 (31,6 %) wobei sich eine Häufigkeitsverteilung von ♂ : ♀ von 2,16 : 1 ergab. Die folgende Tabelle gibt die Häufigkeitsverteilung nach Geschlecht und Altersgruppen wieder.

Tabelle 4. Geschlechts- und altersspezifische Häufigkeitsverteilung der Nierenzellkarzinome

Alter (Jahren)	Anzahl		%	
	♀	♂	♀	♂
< 50	10	31	13	18
50 – 70	45	117	57	68
> 70	24	23	30	14
Gesamt	79	171	100	100

3.1.2. Präoperativer CT-Befund

Zum präoperativen Staging wurde bei allen 250 untersuchten Patienten eine Computertomographie durchgeführt. Tabelle 5 stellt die im Rahmen dieser Untersuchung ausgewerteten präoperativen computertomographischen Befunde der Nebenniere in Beziehung zu den histopathologischen Ergebnissen der Operationspräparate. Die Zusammenfassung der Parameter in Tab. 6 dient der Vereinfachung.

Tabelle 5.

	Anzahl n Anteil (%)	davon histopathol. o.p.B.	NN-Befall	RH	Adenom
CT negativ	232 (92,8 %)	212 (91,4 %)	5 (2,2 %)	12 (5,2 %)	3 (1,2 %)
CT positiv	8 (3,2 %)	2 (25 %)	4 (50 %)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)
CT abnormal u. nicht sicher zu beurteilen	7 (2,8 %)	6 (85,7 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)
CT Adenom	3 (1,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (100 %)
Gesamt	250 (100 %)	220 (100 %)	9 (100 %)	14 (100 %)	7 (100 %)

NN= Nebenniere
RH= Nebennierenrindenhyperplasie

Tabelle 6.

	Anzahl n Anteil (%)	NN-Befall Anteil (%)	kein NN-Befall Anteil (%)
CT pos. + abnormal	15 (6 %)	4 (26,6 %)	11 (73,3 %)
CT neg. + Adenom	235 (94 %)	5 (2,13 %)	230 (97,87 %)
Gesamt	250 (100 %)	9 (3,6 %)	241 (96,4 %)

NN= Nebenniere

3.1.3. Histopathologischer Befund

3.1.3.1. Seitenverteilung / Tumorlokalisation / Tumorgröße

Im Seitenvergleich stellt sich eine gleichmäßige Verteilung der Nierenzellkarzinome auf beide Körperhälften dar. 128 der Tumoren waren rechtsseitig (51,2 %), 122 linksseitig (48,8 %) lokalisiert.

Die Tumorlokalisation sowie durchschnittliche Tumorgröße innerhalb der Niere sind in Tabelle 7 dargestellt. Am häufigsten befand sich der Tumor mit 30 % am Unterpol, gefolgt von der Lokalisation am Oberpol mit 26 %. Am seltensten lagen multifokale Tumoren mit 2 % vor.

Der Durchschnittswert der Tumorgröße belief sich auf $6,35 \pm 1,45$ cm (Minimum: 1,8 cm; Maximum: 20 cm). Bei 176 Patienten (70,4 %) betrug die Tumorgröße bis zu 7 cm, bei den übrigen 74 Patienten (29,6 %) lag die Tumorgröße über 7 cm.

Tabelle 7. Lokalisationshäufigkeit sowie durchschnittliche Tumorgröße

Lokalisation	OP	OP +	ZENTR	ZENTR +	UP	UP +	MF	GES
Anzahl (n = 250)	65	12	58	7	75	6	5	22
Anteil (%)	26	4,8	23,2	2,8	30	2,4	2	8,8
Ø-Größe (cm)	5,8	8,4	5,3	8,9	5,5	12,2	bis 6	10,2

- OP =** Oberpol
- OP + =** Tumor vom Oberpol ausgehend mit Ausdehnung mindestens bis nach zentral
- UP =** Unterpol
- UP + =** Tumor vom Unterpol ausgehend mit Ausdehnung mindestens bis nach zentral
- ZENTR =** mittlerer Nierenbereich
- ZENTR + =** im mittleren Nierenbereich beginnend mit Ausdehnung in mindestens einen der beiden Nierenpole
- MF =** multifokal
- GES =** der Tumor nimmt die gesamte Niere ein, ein Ausgangsherd ist nicht zu lokalisieren

3.1.3.2 pTNM – Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung bei der histologischen Beurteilung der Operationspräparate nach radikaler Tumornephrektomie wurde für die Fälle von 1992 – Mitte 1997 entsprechend der 4. Fassung der TNM-Klassifikation und für die Fälle von Mitte 1997 – 2001 entsprechend der 5. Fassung der TNM-Klassifikation vorgenommen. Aufgrund der Aktualisierung der TNM-Klassifikation 2002 (6. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC, *Wittekind et al., 2002*) erfolgte in allen 250 untersuchten Fällen eine TNM-Reklassifizierung nach der o.g. aktuellen 6. Auflage nach UICC. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden in dieser Untersuchung alle pT1- und pT2- Tumore statistisch in einer Gruppe zusammengefasst.

Tabelle 8 zeigt eine Aufteilung des Untersuchungskollektivs der 250 Patienten nach pT-Stadium und durchschnittlicher Größe des Nierenzellkarzinoms. Mit zunehmendem pT-Stadium nimmt auch die durchschnittliche Größe des Nierentumors zu.

In 171 Fällen (68,4 %) waren die untersuchten Tumore auf die Niere beschränkt (pT1 + pT2).

In 79 Fällen (31,6 %) fand sich jedoch ein grenzüberschreitendes Wachstum (pT3 + pT4).

Tabelle 8. Aufteilung nach pT-Stadium und durchschnittlicher Tumorgroße

pT-Stadium	pT1+ pT2	pT3a	pT3b	pT4
Anzahl	142 + 29 (171)	30	42	7
Anteil (%)	68,4	12	16,8	2,8
Ø-Größe (cm)	5,4	7,3	9,29	9,1

Die Einstufung der Lymphknotenbefunde (s. Tabelle 9) zeigte, dass in 224 von 250 Fällen (89,6 %) die deutlich überwiegende Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Operation keine Lymphknotenmetastasen aufwies, während 10,4 % der Tumoren als pN+ eingestuft wurden.

Tabelle 9. Aufteilung nach pN-Stadium

pN-Stadium	pN0	pN1	pN2
Anzahl	224	12	14
Anteil (%)	89,6	4,8	5,6

Ein ähnliches Ergebnis wie beim Lymphknotenstatus fand sich auch bei der Betrachtung der Untersuchungsergebnisse bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen (Tabelle. 10).

Tabelle 10. Aufteilung nach M-Stadium

M-Stadium	M0	M1
Anzahl	230	20
Anteil (%)	92	8

In 230 von 250 Fällen (92 %) waren die Patienten zum Zeitpunkt der Operation metastasenfrei. Die übrigen 20 Fälle (8 %) zeigten Fernmetastasen bzw. multiple Fernmetastasierung in folgenden Organen (Tabelle 11):

Tabelle 11. Differenzierte Darstellung der Fälle mit Fernmetastasierung

Fernmetastasen n = 20	Stadium	Grading	Lokalisation	Größe des Primärtumors (cm)
Pulmonal	pT1	G2-3	OP	6
	pT1	G2	ZENTR	4
	pT3a	G3	GES	8
	pT3b	G3	UP	7
	pT3b	G2	OP +	8
	pT3b	G3	ZENTR +	8
Pulmonal + cerebral	pT3a	G2	UP	4
Pulmonal + ossär	pT1	G2	ZENTR	4
	pT3a	G3	GES	8
	pT3b	G3	GES	10
Ossär	pT3b	G2	ZENTR	6
Hepatisch	pT1	G1	OP	4
	pT1	G1	ZENTR	4,6
	pT4	G2	MF	10
	pT4	G3	UP	6
Ipsilat. Nebenniere	pT3a	G2	OP +	10
Ipsilat. Nebenniere + pulmonal	pT3a	G2	MF	bis 5
	pT3b	G2	GES	16
Ipsi- + kontralat Nebenniere, ossär, pulmonal	pT4	G3	OP +	13
	pT4	G2	UP +	13

OP = Oberpol
OP + = Tumor vom Oberpol ausgehend mit Ausdehnung mindestens bis nach zentral
UP = Unterpol
UP + = Tumor vom Unterpol ausgehend mit Ausdehnung mindestens bis nach zentral
ZENTR = mittlerer Nierenbereich
ZENTR + = im mittleren Nierenbereich beginnend mit Ausdehnung in mindestens 1 der 2 Nierenpole
MF = multifokal
GES = der Tumor nimmt die gesamte Niere ein, ein Ausgangsherd ist nicht zu lokalisieren

Mit 6 von 20 Fällen (30 %) wurden am häufigsten Fernmetastasen in der Lunge gefunden. Der zweithäufigste Metastasierungsart war die Leber mit 4 von 20 Fällen (20 %). Je eine Solitärmetastase fand sich im Skelettsystem (5 %) und in der ipsilateralen Nebenniere (5 %). In 8 Fällen (40 %) wurde eine diffuse Metastasierung gefunden. Bezüglich des histologischen Gradings der metastasierten Nierentumore ließen sich 18 Fälle (90 %) dem Differenzierungsgrad G2, G2-3 und G3 zuordnen.

3.1.3.3. Tumorgrading

Beim histologischen Tumorgrading wurden 33,2 % als Differenzierungsgrad G1, weitere 1,2 % als G1-2 eingestuft. 54,4 % waren G2-Tumoren, 1,2 % waren G2-3-Tumoren, 9,6 % G3- und 0,4 % G3-4-Tumoren (Tabelle 12).

Tabelle 12.

Differenzierungsgrad	G1	G1-2	G2	G2-3	G3	G3-4
Anzahl	83	3	136	3	24	1
Anteil (%)	33,2	1,2	54,4	1,2	9,6	0,4

3.1.3.4. Infiltration benachbarter Strukturen

Histopathologisch gab es in 14 % (35/250 Fällen) einen Tumoreinbruch in das Nierenbecken. Die Nierenkapsel war in 24,8 % der Tumoren (62/250 Fällen) infiltriert. 80 % der Tumoren (200/250 Fällen) zeigten keinen Venenthrombus, 20 % (50/250 Fällen) zeigten einen Einbruch in die Vena renalis und 4 % (10/250 Fällen) zeigten zusätzlich einen Einbruch in die Vena cava (Tabelle 13)

Tabelle 13

Infiltrationsort	Anzahl	Anteil (%)
Nierenbecken	35	14
Nierenkapsel	62	24,8
Vena renalis	50	20
Vena cava	10	4

3.1.3.5. Nebennierenstatus

Bei allen 250 tumornephrektomierten Patienten wurde eine Adrenalektomie durchgeführt. Bei der histopathologischen Untersuchung der Nebennierenpräparate war ein Befall durch den Primärtumor in 9 von 250 Fällen (3,6 %) nachweisbar. Dabei war die ipsilaterale Nebenniere in jeweils 4 der 9 Fälle (44,4 %) durch eine Metastasierung, oder durch eine direkte Tumordinfiltration betroffen. Bei einem der Patienten (11,1 %) kam es sowohl zu einer ipsilateralen Infiltration als auch kontralateralen Metastasierung in die Nebenniere (Tabelle 14).

Tabelle 14.

NN-befall	Anzahl	Anteil (%)
ja	9	3,6
nein	241	96,4

3.2. Untersuchung unterschiedlicher Parameter zur Vorhersage des Nebennierenbefalls

In diesem Kapitel werden die verschiedenen in der deskriptiven Auswertung erhobenen Daten der Untersuchungsparameter bezüglich ihrer Aussagekraft zur Vorhersage eines Nebennierenbefalls durch das Nierenzellkarzinom untersucht.

3.2.1. Geschlecht

Die Anteile eines tumorösen Nebennierenbefalls waren bei Frauen und Männern mit 3,8 % (6 von 171 Patienten) und 3,5 % (3 von 79 Patienten) nahezu gleich hoch. Dementsprechend war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,58$).

3.2.2. Präoperativer CT-Befund

In der präoperativ durchgeführten CT wurden von 235 als unauffällig eingestuften Fällen (CT neg. + CT Adenom) 5 pathologische Nebennierenbefunde nicht erkannt (2,13 %).

Von 15 als auffällig eingestuften Fällen (CT pos. + CT nicht sicher beurteilbar) wurden jedoch 4 als richtig pathologisch erkannt (26,6 %). Es gab daher einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Hinweis auf einen Nebennierenbefall im CT und dem Auftreten histopathologisch tatsächlich tumorös befallener Nebennieren ($p = 0,0009$).

Unter Verwendung der in Tabelle 5 genannten Zahlen wurden Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert berechnet. Die 7 unklaren bzw. nicht sicher beurteilbaren CT-Befunde wurden bei der Berechnung als positiv für einen Verdacht im CT gerechnet, da man bei unklarem präoperativen Befund die Nebenniere auf jeden Fall entfernen würde. In Analogie wurden die 3 als Adenom beurteilten CT-Befunde als negativ für einen Verdacht im CT gerechnet. Es ergeben sich für den Nachweis eines Nebennierenbefalls im CT eine Sensitivität von 44 %, eine Spezifität von 95,4 %, ein positiver prädiktiver Wert von 26,6 %, und ein negativer prädiktiver Wert von 97,8 %.

3.2.3. Histopathologischer Befund

3.2.3.1. Seitenverteilung / Tumorlokalisation / Tumorgröße

Bei Tumoren, die in der rechten Niere lokalisiert waren, war die Nebenniere mit einem Anteil von 2,34 % (3 von 128 Fällen) seltener befallen als bei Tumoren in der linken Niere mit 4,9 % (6 Fälle von 122). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,22$).

Bei 3 von 9 Fällen (33,3 %) fand sich ein Nebennierenbefall bei Tumoren, die primär im Oberpol der Niere lokalisiert waren und in 1 von 9 Fällen (11,11 %) bei Tumoren, die primär im Unterpol lokalisiert waren, von dort jedoch in allen Fällen durch stetiges Wachstum die gesamte Niere erfasst hatten.

In jeweils 2 Fällen (22,2 %) ging der Tumor vom Unterpol aus oder zeigte ein multifokales Wachstum. In 1 Fall (11,1 %) war die gesamte Niere ohne mögliche Zuordnung des Tumorausgangspunktes vom Tumor durchsetzt (Tabelle 15). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,59$).

Tabelle 15. Relation zwischen Nebennierenbefall und Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	Anzahl der befallenen Nebennieren n
OP > GES	3 (33,3 %)
UP > GES	1 (11,1 %)
UP	2 (22,2 %)
Multifokal	2 (22,2 %)
GES	1 (11,1 %)
Summe	n = 9 (100 %)

Untersucht man die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Nebennierenbefalls gemessen an der Nierentumorgröße, so zeigt sich ein Nebennierenbefall erst ab einer Tumorgröße von > 5 cm mit einer Wahrscheinlichkeit von 5,8 % und einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,035$, so dass dies als statistisch signifikant angesehen werden kann. Die weiteren Wahrscheinlichkeiten für einen Nebennierenbefall bei steigender Tumorgröße können der Tabelle 16 entnommen werden.

Tabelle 16.

Tumorgröße (cm) Anzahl Fälle n1 Anzahl NN-Befall n2	Wahrscheinlichkeit für NN-Befall (Irrtumswahrscheinlichkeit p)
> 4 n1 = 180 n2 = 9	5 % (9/180 Fällen) (p = 0,055)
> 5 n1 = 137 n2 = 8	5,8 % (8/137 Fällen) (p = 0,035)
> 6 n1 = 108 n2 = 8	7,4 % (8/108 Fällen) (p = 0,0059)
> 7 n1 = 74 n2 = 7	9,5 % (7/74 Fällen) (p = 0,003)
> 8 n1 = 49 n2 = 6	12,2 % (6/49 Fällen) (p = 0,002)
> 9 n1 = 34 n2 = 6	17,6 % (6/34 Fällen) (p = 0,00026)

3.2.3.2. pTNM-Stadieneinteilung

Der Vergleich zwischen allen 250 histopathologisch untersuchten Nebennieren und dem TNM-Status des jeweils zugehörigen Nierenzellkarzinoms lässt einen Nebennierenbefall erst ab Tumorstadium pT 3a erkennen. Allerdings konnte unter den insgesamt 30 Fällen dieses Tumorstadiums nur in 3 Fällen (10 %) ein Nebennierenbefall nachgewiesen werden. Die übrigen 27 pT3a-Tumoren waren durch Infiltration des perirenal Gewebes gekennzeichnet. Bei den insgesamt 42 Nierentumoren im fortgeschritteneren Tumorstadium pT 3b war ein Nebennierenbefall nur in 2 Fällen (4,8 %) nachzuweisen, bei den insgesamt 7 pT 4-Nierentumoren in 4 Fällen (57,1 %) (Tabelle 17).

Der Zusammenhang der Zugehörigkeit zum pT1- oder pT2-Stadium ohne NN-Befall (171 Fälle) sowie zum pT3- oder pT4-Stadium mit NN-Befall (9 von 79 Fällen; 11,4 %) und ohne NN-Befall (70 von 79 Fällen; 88,6 %) war statistisch signifikant ($p = 0,000023$).

Tabelle 17. pT-Stadienzuordnung bei NN-Befall

pT-Stadium des Nierentumors	Anzahl aller Nierentumore dieses Stadiums	Befallene Nebennieren	
		n	%
pT1 + pT2	171	0	0
pT3a	30	3	10
pT3b	42	2	4,8
pT4	7	4	57,1
pT3a+pT3b+pT4	79	9	11,4

Bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasierung (pN0) konnte ein Tumorbefall der Nebenniere in 2 von 224 Fällen (0,89 %) gefunden werden. Bei den Patienten mit Lymphknotenmetastasierung stieg der Nebennierenbefall auf einen Anteil von 3 von 12 Fällen (25 %) für die Nierentumoren mit N1 und auf 4 von 14 Fällen (28,6 %) bei Nierentumoren mit N2 (Tabelle 18).

Der Zusammenhang der Zugehörigkeit zum pN0-Stadium mit NN-Befall (2 von 224 Fällen; 0,9 %) und ohne NN-Befall (222 von 224 Fällen; 99,1 %) sowie zum pN1- oder pN2-Stadium mit NN-Befall (7 von 26 Fällen; 26,9 %) und ohne NN-Befall (19 von 26 Fällen; 73,1 %) war statistisch hochsignifikant ($p = 0,000002$).

Tabelle 18. pN-Stadienzuordnung bei NN-Befall

pN-Stadium des Nierentumors	Anzahl aller Nierentumore dieses Stadiums	Befallene Nebennieren	
		n = 9	%
pN0	224	2	0,9
pN1	12	3	25
pN2	14	4	28,6
pN1 + pN2	26	7	26,9

Bei Patienten ohne Fernmetastasierung (230 Fälle) ließ sich in 3 Fällen (1,3 %) ein Nebennierenbefall aufweisen, bei vorliegender Fernmetastasierung (20 Fälle) lag der Anteil der befallenen Nebennieren mit 6 Fällen (30 %) deutlich höher (Tabelle 19).

Der Zusammenhang der Zugehörigkeit zum M0-Stadium mit NN-Befall (3 von 230 Fällen; 1,3 %) und ohne NN-Befall (227 von 230 Fällen; 98,7 %) sowie zum M1-Stadium mit NN-Befall (6 von 20 Fällen; 30 %) und ohne NN-Befall (14 von 20 Fällen; 70 %) war statistisch hochsignifikant ($p = 0,000009$).

Tabelle 19. M-Stadienzuordnung bei NN-Befall

M-Stadium des Nierentumors	Anzahl aller Nierentumore dieses Stadiums	Befallene Nebennieren	
		n = 9	%
M0	230	3	1,3
M1	20	6	30

Zusammengefaßt ergibt sich folgendes Bild der Relation zwischen pTNM-Status des Nierentumors und Nebennierenbefall (s. Tabelle 20).

Tabelle 20.

pTNM-Befund	gesamt	Kein Tumorbrfall der NN		Tumorbefall der NN	
		n	%	n	%
pT1/2	171	171	100	0	0
pT3a	30	27	90	3	10
pT3b	42	40	95	2	5
pT4	7	3	43	4	57
pN0	224	222	99,1	2	0,9
pN1	12	9	75	3	25
pN2	14	10	71,4	4	28,6
M0	230	227	98,7	3	1,3
M1	20	14	70	6	30
gesamt	je 250	je 241		je 9	

3.2.3.3. Tumorgrading

Ein Nebennierenbefall war bei keinem der G1-Tumoren festgestellt worden. Bei 4,4 % der G2-Tumoren (6/136 Fällen) und bei 12,5 % der G3-Tumoren (3/24 Fällen) konnte ein Nebennierenbefall nachgewiesen werden. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,02$).

3.2.3.4. Infiltration benachbarter Strukturen

2,8 % (6/215 Fällen) der Patienten ohne Tumoreinbruch in das Nierenbecken, aber 8,57 % (3/35 Fällen) der Patienten mit Tumoreinbruch in das Nierenbecken wiesen einen Nebennierenbefall auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,11$).

14,5 % (9/62 Fällen) der Patienten mit Tumordinfiltration in die Nierenkapsel zeigten auch einen Nebennierenbefall, aber keiner der Patienten ohne Nierenkapselinfiltration zeigte einen Nebennierenbefall. Der Zusammenhang war statistisch hochsignifikant ($p = 0,000002$).

0,5 % (1/200 Fällen) der Patienten ohne, jedoch 16 % (8/50 Fällen) der Patienten mit einem Tumorthrombus in der V. renalis zeigten auch einen Nebennierenbefall. Der Zusammenhang war statistisch signifikant ($p = 0,000012$).

2,9 % (7/240 Fällen) der Patienten ohne, aber 20 % (2/10 Fällen) der Patienten mit einer Infiltration in die V. cava zeigten einen Nebennierenbefall. Der Zusammenhang war statistisch signifikant ($p = 0,044$).

Tabellen 21 und 22 geben einen detaillierten Überblick über die 9 Fälle, in denen die Nebenniere entweder infiltrativ oder metastatisch durch das Nierenzellkarzinom befallen war.

Tabelle 21.

Fälle mit Initialen	Seite PT	Lokal. PT	Größe PT (cm)	TNM pT	pN	M	Seite NN	NN-Befall durch	Infiltration V. renalis	V. cava	Nierenbecken	Capsula fibrosa	Fernmetastasierung
B., K.-H.	L	UP	7	3a	2	0	L	Inf.	ja	nein	nein	ja	keine
H., E.	R	UP	8	4	0	0	R	Inf.	ja	nein	ja	ja	keine
L.-M., B.	L	MF	bis 10	4	2	1	L	Inf.	ja	nein	ja	ja	hepatisch
M., E.	R	GES	16	3b	1	1	R	Met.	ja	ja	nein	ja	pulmonal, NN ipsilat.
M., G.	L	UP>GES	13	4	2	1	bilat.	Met.	ja	ja	ja	ja	pulm., ossär, NN ipsilat.
N., B.	L	OP>GES	13	4	2	1	L	Inf. ipsilat + Met. kontral.	ja	nein	nein	ja	pulmonal, ossär
P., R.	R	OP>GES	10	3a	1	0	R	Met.	nein	nein	nein	ja	NN ipsilat.
S., G.	L	MF	bis 5	3a	0	1	L	Met.	ja	nein	nein	ja	pulmonal, NN ipsilat.
S., E.	L	OP>GES	10	3b	1	0	L	Inf.	ja	nein	nein	ja	keine

L = links, **R** = rechts, **PT** = Primärtumor, **NN** = Nebenniere, **Met.** = Metastasierung, **Inf.** = Infiltration

UP = Untere Pol, **OP** = Obere Pol, **MF** = multifokal, **GES** = der Tumor nimmt die gesamte Niere ein,

ein Ausgangsherd ist nicht zu lokalisieren

UP > GES = Tumor primär vom Untere Pol ausgehend und die gesamte Niere erfassend

OP > GES = Tumor primär vom Obere Pol ausgehend und die gesamte Niere erfassend

Tabelle 22.

		Anzahl n	Anteil
Seite PT	L	6	67 %
	R	3	33 %
Lokalisation PT	OP > GES	3	33 %
	OP	0	0 %
	UP > GES	1	11 %
	UP	2	22 %
	MF	2	22 %
	GES	1	11 %
TNM-Stadium	pT1,2	0	0 %
	pT3	5	56 %
	pT4	4	44 %
	pN0	2	22 %
	pN1	3	33 %
	pN2	4	44 %
	M0	3	33 %
	M1	6	67 %
Seite NN-Befall	ipsilateral	8	89 %
	bilateral	1	11 %
Infiltration	V. renalis	8	89 %
	V. cava	2	22 %
	Nierenbecken	3	33 %
	Capsula fibrosa	9	100 %
Durchschnittl. Größe des PT	ohne NN-Befall	6,35 cm	
	mit NN-Befall	10.2 cm	

L = links, **R** = rechts, **PT** = Primärtumor, **NN** = Nebenniere, **Met.** = Metastasierung, **Inf.** = Infiltration
UP = Unterpol, **OP** = Oberpol, **MF** = multifokal, **GES** = der Tumor nimmt die gesamte Niere ein,
ein Ausgangsherd ist nicht zu lokalisieren
UP > GES = Tumor primär vom Unterpol ausgehend und die gesamte Niere erfassend
OP > GES = Tumor primär vom Oberpol ausgehend und die gesamte Niere erfassend

4. Diskussion

4.1. Problemdarstellung

Aufgrund der damals ungünstigen Prognose des Nierenzellkarzinoms wurde seit den 50er Jahren die simultane Entfernung der ipsilateralen Nebenniere als notwendiger Bestandteil der radikalen Tumornephrektomie bei der operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms gefordert (*Foley et al., 1952*). Damals wurden maligne Nierentumore häufig erst in bereits fortgeschrittenem und für den Patienten prognostisch ungünstigem Stadium diagnostiziert und therapiert (*Ochsner, 1965; Riches, 1967*).

Ergebnisse aus größeren Autopsiereihen stellten die hämatogene Metastasierung des Nierenzellkarzinoms mit relativ hoher Häufigkeit heraus. Je nach Untersuchung war die ipsilaterale Nebenniere in 7 – 24 % der Fälle metastatisch befallen. (*Abrams et al., 1950; Lucke et al. 1957*). Die bilaterale Anlage der Nieren und Nebennieren erlaubt eine besonders großzügige und damit radikale Tumorchirurgie, die jahrzehntelang auch als Standard praktiziert wurde.

Nach Einführung und zunehmender flächendeckender Verfügbarkeit der Routine-Sonographie und Computertomographie änderte sich jedoch das klinische Bild der Nierentumorpatienten in den letzten 30 Jahren. Die Nierentumoren wurden zunehmend früher und mit steigender Häufigkeit auch als Zufallsbefund entdeckt, so dass der Anteil von Nierentumoren in lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Stadium stetig zurückging (*Konnak et Grossmann, 1985; Frohmüller et al., 1987; Liedl et al., 1988; Filipas et al., 1999; Russo, 2000; Hock et al., 2002; Roy et al., 2008; Graser et al., 2009; Dufour, 2009*).

Diese Tatsache induzierte seitdem eine Reevaluation der operativen Technik der radikalen Tumornephrektomie, die den Ausgangsbefund bei der Operationsdurchführung mitberücksichtigen sollte. So konnte die Operationsausdehnung durch Tumorexzision oder partielle Nephrektomie mit Erhalt von Niere und Nebenniere (*Russo, 2000*) oder durch Verzicht der

Adrenalektomie bei Tumornephrektomie (*Robey et Schellhammer, 1986; Winter et al., 1990, Leibovitch et al., 1995, Wunderlich et al., 1999; Kiesow et al., 2001*) eingeschränkt werden.

Die Notwendigkeit der ipsilateralen Adrenalektomie als Teil der radikalen Tumornephrektomie wurde jedoch kontrovers diskutiert.

Als mögliche Folgen oder Komplikationen der routinemäßigen ipsilateralen Adrenalektomie können angesehen werden:

- Verlängerung der Operations- und Narkosezeit
- Blutungskomplikationen der stark und anatomisch variabel vaskularisierten Nebenniere
- Verletzung parenchymatöser Nachbarorgane: bei der linksseitigen Adrenalektomie sind dies insbesondere das Pankreas und die Milz, auf der rechten Seite Leber und Duodenum
- Gefäßverletzungen: auf der linken Seite die Nierengefäße, auf der rechten Seite insbesondere die V. cava inferior
- eine postoperative Erkrankung der verbliebenen Nebenniere, beispielsweise eine metachrone kontralaterale Nebennierenmetastasierung (*Herrlinger et al., 1984; Petritsch et al., 1990*), mit der Folge einer Nebenniereninsuffizienz

Ziel dieser Arbeit war es daher, auf Grundlage einer repräsentativen Anzahl von Patienten mit Nierenzellkarzinom, die einer radikalen Tumornephrektomie unterzogen wurden, die Notwendigkeit der routinemäßigen Adrenalektomie unter Beachtung der damit verbundenen Schwierigkeiten und Komplikationen kritisch zu überprüfen und Parameter zu ermitteln, die eine Prognose des Nebennierenbefalls zulassen und zur Entscheidung für oder gegen die simultane ipsilaterale Adrenalektomie herangezogen werden können.

4.2. Interpretation der Ergebnisse im Literaturvergleich

4.2.1. Häufigkeit des Nebennierenbefalls beim Nierenzellkarzinom

Die Literaturangaben bezüglich Nebennierenbefall bei Nierenzellkarzinom schwanken je nach Autor und Jahr der Studie zwischen 1,2 % und 24 %, wobei zu berücksichtigen ist, dass den Ergebnissen einiger Autoren Autopsiestudien zugrunde liegen (Tab. 23), während andere Autoren histopathologische Befunde von Operationspräparaten nach radikaler Tumornephrektomie ausgewertet haben (Tab. 24).

Aufgrund der Verschiebung zu früheren Tumorstadien (stage shift) durch die weite Verbreitung bildgebender Diagnostika, ist die Häufigkeit eines Nebennierenbefalls in den letzten 15 Jahren deutlich zurückgegangen.

Tabelle 23. Untersuchungen bei Autopsie

Autor	Jahr	Anzahl der Patienten	Häufigkeit
Abrams et al.	1950	34	24 %
Hajdu, Thomas	1967	100	7 %
Saitoh et al.	1982	1828	19,1 %
Wunderlich et al.	1996	272	8,8 %
Lam et al.	2002	464	7,2 %

Tabelle 24. Untersuchungen an Operationspräparaten

Autor	Jahr	Anzahl der Patienten	Häufigkeit
Robson et al.	1969	87	5,7 %
Angervall et al.	1978	58	10 %
Hohenfellner et al.	1982	429	1,2 %
Robey, Schellhammer	1986	82	2,4 %
Jaeger, Vahlensieck	1985	161	5,6 %
O'Brien, Lynch	1987	72	5,5 %
Winter et al.	1990	138	5,8 %
Bülow et al.	1991	335	2,6 %
v. Wallenberg, Thüroff	1991	225	1,8 %
Gill et al.	1994	157	6,4 %
Shalev et al.	1995	285	3,8 %
Leibovitch et al.	1995	158	1,9 %
Sandock et al.	1997	57	5,3 %
Kardar et al.	1998	77	6,5 %
Wunderlich et al.	1999	639	1,4 %
von Knobloch et al.	1999	589	3,2 %
Tsui et al.	2000	511	5,7 %
Paul et al.	2001	866	3,1 %
Moudouni et al.	2002	210	7,1 %
De Sio et al.	2003	201	4,4 %
Autorino et al.	2003	192	4,1 %
Kuczyk et al.	2003	847	3 %
Siemer et al.	2004	1010	5,5 %
Yokoyama et al.	2005	247	2,8 %
Ito et al.	2008	380	4,7 %
Aliaev	2008	329	2,7 %
O'Malley	2009	1042	2 %
von Knobloch et al.	2009	617	3,7 %

Betrachtet man die Ergebnisse der letzten 10 Jahre von 1999 bis 2009 in Tabelle 24, so zeigt sich eine Inzidenz des Nebennierenbefalls zwischen 1,4 % und 7,1 %.

In unserem Untersuchungskollektiv, das 250 Patienten zwischen den Jahren 1992 bis 2001 umfasste, wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits 9 Patienten (3,6 %) einen Nebennierenbefall entweder durch direkte Infiltration oder hämatogene Metastasierung auf. Der Anteil des Nebennierenbefalls von 3,6 % deckt sich mit den Ergebnissen o.g. Autoren.

4.2.2 Präoperativer computertomographischer Nachweis eines Nebennierenbefalls

Die nachfolgenden Publikationen lassen eine Aussage zur Vorhersagekraft der Computertomographie zum Nebennierenbefall zu.

In der Untersuchung von *Winter et al. (1990)* konnte keiner der Fälle mit Nebennierenbefall präoperativ mittels CT nachgewiesen werden.

Gill et al. (1994) fanden aus einem Untersuchungskollektiv von 157 Patienten präoperativ in 10 Fällen einen richtig positiven Befund von 38 präoperativ suspekten Nebennieren (26,3 %) und in keinem der übrigen 119 Patienten einen falsch negativen Befund.

Shalev et al. (1995) konnten nur in 2 von 11 Fällen (18,2 %) einen Nebennierenbefall präoperativ mittels CT korrekt voraussagen während im gleichen Jahr *Leibovitch et al.* in allen 3 (100 %) von 158 Fällen einen Nebennierenbefall im CT richtig positiv vorhersagen konnten.

Von Knobloch et al. (1999) kamen in ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass die präoperative CT in 4 von 19 Fällen (21,1 %) einen Nebennierenbefall zeigte während *Wunderlich et al.* im gleichen Jahr in 8 von 9 Fällen (88,8 %) einen Nebennierenbefall voraussagen konnten.

In der Studie von *Sawai et al. (2002)* zeigte sich in 2 von 19 Fällen (10,5 %) ein richtig positives CT-Ergebnis.

In der groß angelegten Studie von *Kuczyk et al. (2003)* konnte in 19 von 27 Fällen (70,4 %) ein Nebennierenbefall im präoperativem CT richtig positiv vorausgesagt werden.

In der Studie von *Ito et al. (2008)* wurden bei 14 von 18 befallenen Nebennieren (76,9 %) richtig positive präoperative CT-Befunde erhoben.

Die folgende Tabelle 25 zeigt eine Zusammenfassung ausgewählter Studien mit den für die präoperative Computertomographie relevanten statistischen Parametern.

Tabelle 25.

Autor	Jahr	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	ppW (%)	npW (%)
Gill et al.	1994	100	80,9	26,3	100
Tsui et al.	2000	89,6	99,6	92,8	99,4
Sawai et al.	2002	100	76	11	100
Moudouni et al.	2003	87	97,7	80	98,4
De Sio et al.	2003	88,8	92,1	34,7	99,4
Autorino et al.	2005	87,5	92,9	35	99,4
El-Esawy et al.	2009	84	92	37	99,6

ppW = positiver prädiktiver Wert; **npW** = negativer prädiktiver Wert

Auffällig ist eine hohe Diskrepanz der Untersuchungsergebnisse der einzelnen Studien. Während *Tsui et al.* für die präoperative computertomographische Diagnose eines Nebennierenbefalls für Sensitivität und Spezifität sehr hohe Werte angaben, wiesen *Leibovitch et al. (1995)* eine Spezifität von nur 40 % nach.

Weiterhin berichteten einige Autoren, dass ein Nebennierenbefall nur in sehr wenigen Fällen oder gar nicht im CT nachweisbar war (*Winter et al., 1990; Shalev et al. 1995*), andere wiederum gaben sehr hohe Nachweisraten an (*Wunderlich et al., 1999, Kuczyk et al., 2003*).

In unserer Untersuchung ergaben sich für den Nachweis eines Nebennierenbefalls im CT eine Sensitivität von 44 %, eine Spezifität von 95,4 %, ein positiver prädiktiver Wert von 26,6 %, und ein negativer prädiktiver Wert von 97,8 %.

Die - wie auch in unserer Untersuchung vorliegende - sehr hohe Spezifität und der hohe negative prädiktive Wert zeigen, dass ein negativer CT-Befund als sehr zuverlässig angesehen werden kann, während die niedrigere Sensitivität und der geringe positive prädiktive Wert mit Vorbehalt zu beurteilen sind.

4.2.3. Beurteilung der Parameter zur Vorhersage des Nebennierenbefalls

Die in den folgenden Abschnitten dargestellten Parameter wurden in Hinblick auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten eines Nebennierenbefalls in der vorliegenden Studie untersucht.

4.2.3.1. Alter und Geschlecht

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter oder Geschlecht der Patienten und einem Nebennierenbefall besteht nicht. Dies entspricht auch den Ergebnissen von *Wunderlich et al. (1999)*, von *Knobloch et al. (1999)*, *Kuczik et al. (2003)* und *Siemer et al. (2004)*, die in ihren Studien ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Alter oder Geschlecht und Nebennierenbefall aufzeigen konnten.

4.2.3.2. Histopathologischer Befund

4.2.3.2.1. Seitenverteilung / Tumorlokalisierung / Tumorgroße

Ohne Voraussagewert für einen Nebennierenbefall zeigten sich im Rahmen unserer Untersuchung die Seitenverteilung und Tumorlokalisierung innerhalb der Niere. *Kuczyk et al. (2003)* und *Siemer et al. (2004)* konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Seitenverteilung und dem Nebennierenbefall feststellen.

Bezüglich der Tumorlokalisierung innerhalb der Niere fanden *O'Brien und Lynch (1987)*, *Wunderlich et al. (1999)*, *Tsui et al. (2000)*, *Moudouni et al. (2002)* und *O'Malley (2009)*, einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisierung im Oberpol und dem Nebennierenbefall.

Im Gegensatz dazu zeigten *Seseke et al. (1999)* in einer groß angelegten Studie mit 592 Patienten im Zeitraum von 1980 bis 1995 an der Klinik für Urologie der Philipps-Universität Marburg, dass es eine enge Korrelation zwischen der Wahrscheinlichkeit eines Nebennierenbefalls und der Primärtumorgröße gab, die Lokalisation des Tumors innerhalb der Niere jedoch nicht relevant war.

Winter et al. (1990), *Leibovitch et al. (1995)*, *Sandock et al. (1997)*, *Kobayashi et al. (2003)*, *Kuczyk et al. 2003*, *De Sio et al. (2003)*, *Siemer et al. (2004)*, *Yokoyama et al. (2005)*, *Ito et al. (2008)* und *Aliaev (2008)* konnten in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Tumorlokalisierung und Nebennierenbefall feststellen.

Wunderlich et al. (1999) fanden einen Zusammenhang zwischen Tumorgröße und dem Auftreten eines Nebennierenbefalls. Sie beschrieben ein erhöhtes Risiko bei Tumoren über 2,5 cm. *Paul et al. (2003)* fanden eine niedrigere Inzidenz des Nebennierenbefalls bei Tumoren, die computertomographisch gemessen ≤ 8 cm waren und keine Fern- oder Lymphknotenmetastasen aufwiesen. *Siemer et al. (2004)* fanden heraus, dass das Risiko einer adrenalen Affektion bei Tumoren > 4 cm statistisch signifikant größer war als bei Tumoren mit geringerem Durchmesser. Auch *Kuczyk et al. (2003)* konnten diesen Zusammenhang bei Tumoren > 5 cm und *Ito et al. (2008)* bei Tumoren $> 5,5$ cm als statistisch signifikant bestätigen.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Nebennierenbefall konnte auch in unserer Untersuchung eindeutig belegt werden. Die durchschnittliche Tumorgröße bei den Fällen ohne Nebennierenbefall betrug 6,35 cm, bei den Fällen mit Nebennierenbefall 10,2 cm. In der Studie von *Leyh et al. (2000)* erwies sich die computertomographisch ermittelte Tumorgröße als bester Vorhersagewert für einen Nebennierenbefall. Der Durchschnittswert lag identisch mit unserer Studie bei 10,2 cm für

Nierentumoren mit und fast identisch mit unserem Ergebnis bei 6,1 cm für Tumoren ohne Nebennierenaffektion.

Wie bei *Kuczyk et al. (2003)* zeigte sich in unserer Untersuchung ein Nebennierenbefall mit statistischer Signifikanz (Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0.035$) ebenfalls erst ab einer Tumorgöße von > 5 cm mit einer Wahrscheinlichkeit von 5,8 %.

4.2.3.2.2. pTNM-Stadieneinteilung

In unserer Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem pT-Stadium ≥ 3 , einem pN-Stadium ≥ 1 und dem Stadium M1.

Auch *Kobayashi et al. (2003)*, *Autorino et al. (2003)*, *De Sio et al. (2003)*, *Kuczyk et al. (2003)*, *Siemer et al. (2004)* und *Ito et al. (2008)* sahen den Zusammenhang eines höheren TNM-Stadiums mit einem Nebennierenbefall als statistisch signifikant an.

T-Stadium

Dabei waren die Tumorstadien pT3 und pT4 und dementsprechend die Ausdehnung des Nierentumors innerhalb bzw. jenseits der Nierenkapsel mit einem höheren Risiko für einen Nebennierenbefall verbunden.

N-Stadium

Shalev et al. (1995) und *Kuczyk et al. (2003)* konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Nebennierenbefall bei bestehender Lymphknotenmetastasierung höher ist als bei lokal fortgeschrittenem Tumor (5,2 % vs. 2,7 %).

M-Stadium

In unserer Untersuchung ließen sich bei Patienten ohne Fernmetastasierung (230 Fälle) in 3 Fällen (1,3 %) ein Nebennierenbefall nachweisen, bei vorliegender Fernmetastasierung (20 Fälle) lag der Anteil der befallenen Nebennieren mit 6 Fällen (30 %) deutlich höher.

Der Zusammenhang der Zugehörigkeit zum M0-Stadium mit NN-Befall (3/230 Fällen; 1,3 %) und ohne NN-Befall (227/230 Fällen; 98,7 %) sowie zum M1-Stadium mit NN-Befall (6/20 Fällen; 30 %) und ohne NN-Befall (14/20 Fällen; 70 %) war statistisch hochsignifikant ($p = 0,000009$). Dies wurde in allen uns vorliegenden Studien bestätigt.

4.2.3.2.3 Tumorgrading

In unserer Untersuchung konnte ein Nebennierenbefall bei keinem der G1-Tumoren festgestellt werden. Bei 4,4 % der G2-Tumoren (6/136 Fällen) und bei 12,5 % der G3-Tumoren (3/24 Fällen) konnte ein Nebennierenbefall nachgewiesen werden. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,02$). Vergleichsdaten zu diesem Parameter konnten in der Literatur nicht ermittelt werden.

4.2.3.2.4 Infiltration benachbarter Strukturen

Nierenbeckeninfiltration

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, bei denen kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Nierenbeckeninfiltration und Nebennierenbefall gezeigt werden konnte ($p = 0,11$), konnten *Kuczyk et al. (2003)* eine prädiktive Bedeutung des Vorliegens einer Nierenbeckeninfiltration für einen Nebennierenbefall aufweisen.

Vaskuläre Invasion

0,5 % (1/200 Fällen) der Patienten ohne, jedoch 16 % (8/50 Fällen) der Patienten mit einem Tumorthrombus in der V. renalis zeigten auch einen Nebennierenbefall. Der Zusammenhang war statistisch signifikant ($p = 0,000012$). 2,9 % (7/240 Fällen) der Patienten ohne, aber 20 % (2/10 Fällen) der Patienten mit einer Infiltration in die V. cava zeigten einen Nebennierenbefall. Der Zusammenhang war statistisch signifikant ($p = 0,044$).

Die Bedeutung einer vaskulären Invasion des Primärtumors für einen Nebennierenbefall konnte auch von *Kuczyk et al. (2003)* gezeigt werden.

Infiltration der Nierenkapsel

14,5 % (9/62 Fällen) der Patienten mit Tumorinfiltration in die Nierenkapsel zeigten auch einen Nebennierenbefall, aber keiner der Patienten ohne Nierenkapselinfiltration zeigte einen Nebennierenbefall. Der Zusammenhang war statistisch hochsignifikant ($p = 0,000002$). Dieser Zusammenhang konnte von *Kuczyk et al. (2003)* und *Siemer et al. (2004)* ebenfalls bestätigt werden.

4.3. Literaturübersicht über die Indikation der Adrenalektomie im Rahmen der Tumornephrektomie

Die Notwendigkeit der Adrenalektomie im Rahmen der Tumornephrektomie wurde jahrzehntelang kontrovers diskutiert. Der folgende Abschnitt gibt eine zusammenfassende Übersicht über die Ergebnisse anderer Autoren.

Robey und Schellhammer (1986) untersuchten insgesamt 52 Patienten, von denen 25 im Rahmen der Tumornephrektomie adrenalektomiert wurden. Sie empfahlen auf eine Adrenalektomie zu verzichten bei negativem präoperativem CT-Befund, bei unauffälligem intraoperativem Nebennierenbefund und bei Unterpoltumoren.

O'Brien und Lynch (1987) untersuchten 72 Patienten und fanden eine Nebennierenbeteiligung nur bei Patienten mit Oberpoltumoren. Diese Fälle waren ausnahmslos entweder in der präoperativen Computertomographie oder intraoperativ erkannt worden. So empfahlen sie bei unauffälligem präoperativem CT und intraoperativem Befund sowie bei Tumoren im mittleren und unteren Drittel auf eine Adrenalektomie zu verzichten.

Winter et al. (1990) empfahlen, generell eine Adrenalektomie durchzuführen mit dem Argument, dass in ihrem Untersuchungskollektiv 3 von 138 Patienten (2,2 %) mit Nebennierenbefall aber ohne Lymphknotenmetastasen von der Adrenalektomie profitiert hätten und dieser somit eine kurative Bedeutung zukäme.

Bülow et al. (1991) vertraten die Ansicht, bei cT1- und cT2-Tumoren auf eine Adrenalektomie zu verzichten, wenn der intraoperative Befund unauffällig sei.

Gill et al. (1994) waren der Ansicht, auf eine Adrenalektomie zu verzichten, wenn sich aus der präoperativen CT-Untersuchung kein Hinweis auf eine Nebennierenbeteiligung ergäbe.

Leibovitch et al. (1995) befürworteten eine Adrenalektomie wenn die präoperative CT auf eine Nebennierenbeteiligung hinweist oder unsicher ist und bei großen Oberpoltumoren. Alle Fälle eines Nebennierenbefalls in ihrer Untersuchung konnten durch die CT präoperativ erkannt werden.

Sandock et al. (1997) fanden in ihrer Untersuchung, dass die Prognose für Patienten mit Nebennierenbefall auch bei vollständiger Adrenalektomie sehr schlecht sei und sprachen sich für die Einführung eines zusätzlichen Stadiums pT3d aus, für Patienten mit einer direkten ipsilateralen Nebenniereninfiltration. Ebenso plädieren sie für die Klassifikation M1 bei Patienten mit ipsilateraler oder kontralateraler Nebennierenmetastasierung sowie bei Patienten mit bilateraler Nebennierenmetastasierung.

Sie befürworteten eine Adrenalektomie bei positivem CT-Befund, großen Oberpoltumoren und cT3- oder cT4-Tumoren, obwohl in ihrer Untersuchung kein Patient davon profitiert hätte.

Wunderlich et al. (1999) vertraten die Ansicht, eine Adrenalektomie nur bei positivem CT-Befund durchzuführen oder wenn eine Nebenniereninfiltration durch einen großen Oberpoltumor trotz negativem CT wahrscheinlich sein könnte.

Von Knobloch et al. (1999) sprachen sich für eine routinemäßige Adrenalektomie im Rahmen der Tumornephrektomie aus, da sie in ihrer Untersuchung die präoperative bild-gebende Diagnostik hinsichtlich eines Nebennierenbefalls für nicht ausreichend zuverlässig bewerteten. Im Jahre 2009 revidierten *von Knobloch et al.* ihre 1999 ausgesprochene Empfehlung, eine synchrone Adrenalektomie routinemäßig durchzuführen. Sie führten ein mittleres Follow-up von 59,1 Monaten (Minimum 1,1 Monate, Maximum 126 Monate) aller der in der Studie von 1999 untersuchten Fälle von 617 Patienten durch und kamen zu folgendem Ergebnis:

- 23 von 617 Patienten (3,7 %) hatten adrenale Metastasen, davon 16 Patienten mit ipsilateraler Nebennierenmetastase, 1 Patient mit kontralateraler Nebennierenmetastase und 6 Patienten mit bilateralen Nebennierenmetastasen.
- nach dem durchschnittlichen Follow-up von 59,1 Monaten waren nur noch 5 der 23 Patienten (21,7 %) am Leben, wiesen aber alle eine Tumorprogression auf. 18 Patienten waren verstorben, davon 17 an der Progression des Nierentumors und 1 Patient an einer anderen Ursache.
- die durchschnittliche Zeit bis zur Tumorprogression nach Adrenalektomie waren 34,2 Monate (Minimum 0 Monate, Maximum 91,5 Monate).

Von Knobloch et al. (2009) folgerten daraus, dass eine Heilung bei Patienten mit Nebennierenmetastasen nicht möglich sei und empfahlen daher, generell keine Adrenalektomie im Rahmen der Tumornephrektomie mehr durchzuführen.

Tsui et al. (2000) sahen eine Adrenalektomie als nicht notwendig bei Patienten mit Stadien cT1 und cT2, insbesondere bei negativem CT-Befund. Sie befürworteten jedoch eine Adrenalektomie bei Patienten mit Stadien cT3 oder cT4, großen Oberpoltumoren und multifokalem Wachstum.

Leyh et al. (2000) empfahlen aufgrund ihrer Untersuchung auf eine Adrenalektomie bei Patienten mit einem Nierentumordurchmesser < 6 cm, bei denen im CT kein Nebennierenbefall nachweisbar ist, zu verzichten.

Paul et al. (2001) verfolgen einen ähnlichen Ansatz und verzichten auf eine Adrenalektomie bei Patienten mit einem Tumordurchmesser < 8 cm ohne CT-graphischen Hinweis auf Umgebungsinfiltration oder Lymphknotenmetastasen.

Boeckmann und Jakse (2001) sahen eine Indikation zur Adrenalektomie bei folgender präoperativer Ausgangssituation:

- auffälliger oder nicht sicher zu beurteilender Befund im CT oder MRT
- Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, falls eine kurativer Therapieansatz verfolgt wird
- großer Oberpoltumor, um die Entfernung einer intakten Gerota-Faszie zu garantieren

Sawai et al. (2002) befürworteten einen Verzicht auf eine Adrenalektomie bei negativem CT-Befund.

Kuczyk et al. (2003) empfahlen den Verzicht auf Adrenalektomie bei unauffälligem präoperativem CT-Befund und intraoperativem Tastbefund, da in ihrer Untersuchung alle Patienten mit Nebennierenbefall eine fortgeschrittene Erkrankung in Form von Fernmetastasen, vaskulärer Invasion durch den Primärtumor oder multifokales Tumorwachstum in der Niere, aufwiesen. Patienten mit lokal begrenztem Tumorwachstum sollten nicht adrenalektomiert werden.

Autorino et al. (2003) sprachen sich für einen Verzicht auf Adrenalektomie aus, wenn das präoperative Staging Stadien cT1 oder cT2 ergab, empfahlen jedoch bei fortgeschrittenen Tumorstadien weiterhin eine Adrenalektomie durchzuführen.

Siemer et al. (2004) gaben konkrete Empfehlungen, eine Adrenalektomie durchzuführen, falls der Primärtumor eine Größe von 4 cm überschreitet oder bei Tumorstadien cT3 und cT4. Sie begründeten ihre Empfehlung mit der nach ihrer Meinung zu hohen falsch negativen Rate moderner bildgebender Diagnostika von 20 % bezüglich der Vorhersage eines möglichen Nebennierenbefalls.

Ito et al. (2008) empfahlen die Adrenalektomie bei positivem CT-Befund, Tumoren > 5,5 cm, Lokalisation im Oberpol, \geq cT3-Stadium (insbesondere mit vaskulärer Invasion), oder bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen durchzuführen, da nach ihren Ergebnissen Patienten mit ipsilateralen Nebennierenmetastasen aber ohne weitere Fernmetastasen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil hatten.

5. Schlußfolgerungen

Bei der Entscheidung zur Durchführung der Adrenalektomie im Rahmen einer Tumornephrektomie sind folgende Faktoren für jeden betroffenen Patienten individuell zu berücksichtigen:

1. der kurative Nutzen der Adrenalektomie
2. die zu erwartende Wahrscheinlichkeit für einen Nebennierenbefall
3. die Zuverlässigkeit des präoperativen bildgebenden Stagings, insbesondere die Frage des Nebennierenbefalls
4. operationstechnische Faktoren
5. endokrinologische Aspekte

Ad 1:

Bei der Entscheidung zur Durchführung einer Adrenalektomie im Rahmen der Tumornephrektomie muß zunächst festgelegt werden, ob der geplante Eingriff eine kurative Intention hat. Häufig liegen bei Befall der Nebennieren auch schon eine ausgedehnte Lymphknoten- und/oder Fernmetastasierung vor, so dass der Patient in der Regel auch mit Adrenalektomie nicht mehr kurativ operiert werden kann. In der Untersuchung von *Winter et al. (1990)* hatten 5 der 8 Patienten mit Nebennierenbefall auch ein Stadium \geq pN1 und verstarben nach durchschnittlich 26,4 Monaten. In diesen Fällen wäre die Adrenalektomie nicht notwendig gewesen.

Die übrigen 3 Patienten mit Nebennierenbefall, aber ohne Lymphknotenmetastasen zeigten im weiteren Follow-up jedoch keine Tumorprogression. In diesen 3 von 138 Fällen (2,2 %) ergab sich somit ein therapeutischer Nutzen aus der Adrenalektomie, so dass der Autor damals eine obligate Adrenalektomie empfahl.

Knobloch et al. revidierten 2009 ihre 1999 ausgesprochene Empfehlung der obligaten Adrenalektomie im Rahmen der Tumornephrektomie. Nach einem mittleren Follow-up von 59,1 Monaten waren 18 der 23 Patienten mit Nebennierenbefall bereits verstorben. Die verbliebenen 5 Patienten zeigten ebenfalls eine Tumorprogression. Die Autoren kamen zu dem Schluß, dass eine Kuration bei Patienten mit Nebennierenbefall aufgrund des generalisierten Fortschreitens der Tumorerkrankung nicht möglich sei und sprachen sich daher gegen eine routinemäßige Adrenalektomie aus.

Ad 2:

Nach Auswertung der Daten aus der entsprechenden Literatur, kann man in Übereinstimmung mit unserem Ergebnis von 3,6 % davon ausgehen, dass bei 1,4 – 7,1 % der Patienten mit Nierenzellkarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Nebennierenbefall vorliegt. Diese Werte liegen deutlich niedriger als in den 60er Jahren, so dass eine obligate Adrenalektomie im Rahmen der Tumornephrektomie heutzutage nicht mehr gefordert werden kann.

Ad 3:

Der Aussagewert der präoperativen Computertomographie hinsichtlich eines Nebennierenbefalls wurde in der Literatur widersprüchlich beurteilt. Der überwiegende Teil der Autoren (*O'Brien und Lynch, 1987; Gill et al., 1994; Leibovitch et al., 1995; Sandock et al., 1997; Wunderlich et al., 1999; Tsui et al., 2000; Leyh et al., 2000; Boeckmann und Jakse, 2001; Kuczyk et al., 2003*) empfahlen bei kleineren, organbegrenzten Tumoren und unauffälligem CT, auf eine Adrenalektomie zu verzichten, wohingegen von *Knobloch et al. (1999)* und *Siemer et al. (2004)* eine zu geringe Aussagekraft der CT kritisierten.

In unserer Untersuchung zeigte sich bei einer Spezifität von 95,4 % und bei einem negativen prädiktiven Wert von 97,8 % eine hohe Zuverlässigkeit eines negativen CT-Befundes hinsichtlich eines Nebennierenbefalls. Aus diesem Grund kann ein unauffälliger CT-Befund bei einem lokal begrenzten Tumor aus unserer Sicht den Verzicht auf eine Adrenalektomie begründen.

Ad 4:

Laut *Leibovitch et al. (1995)* spielen operationstechnische Faktoren wie verkürzte Operationszeit und geringerer Blutverlust bei der Entscheidung der Durchführung einer Adrenalektomie im Rahmen der Tumornephrektomie keine Rolle.

Ad 5:

Hellström et al. (1997) und *Bischoff et al. (1997)* fanden bei im Rahmen einer Tumornephrektomie unilateral adrenaletomierten Patienten keine signifikanten Unterschiede der prä- und postoperativ gemessenen relevanten Laborparameter, da im Gegensatz zu Erkrankungen mit primären Störungen der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (M. Cushing) eine entsprechende kompensatorische Sekretionsleistung über die verbleibende Nebenniere erfolgen kann. Laut *Gross et al. (1993)* und *Schmeller et al. (1993)* stellt das theoretische Auftreten metachroner Nebennierenmetastasen kein Argument dar, das Belassen der ipsilateralen Nebenniere zu rechtfertigen, da diese äußerst selten vorkommen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Adrenalektomie als obligater Bestandteil der Tumornephrektomie – in Übereinstimmung mit der Mehrzahl aller Autoren – in der überwiegenden Anzahl der Fälle (in unserer Untersuchung in 241/250 Fällen, 96,4 %) eine Übertherapie darstellt, die sowohl intra- als auch postoperativ zu Komplikationen führen kann und aus onkologischen Gesichtspunkten die Prognose des betroffenen Patienten nicht verbessert. Unter diesen Gesichtspunkten und bei gleichzeitiger Berücksichtigung der niedrigen Inzidenz eines Nebennierenbefalls und der hohen Aussagekraft moderner bildgebender Diagnostika, müssen die Adrenalektomie als obligater Bestandteil der radikalen Tumornephrektomie in Frage gestellt und zusätzliche Kriterien berücksichtigt werden, die sich als prädisponierend für eine Nebennierenbeteiligung gezeigt haben. Hier finden sich in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen eine Bedeutung für die Tumorgöße, das TNM-Stadium des Nierentumors, die vaskuläre Invasion und die Infiltration der Nierenkapsel.

6. Zusammenfassung

Die Notwendigkeit der ipsilateralen Adrenalektomie als obligater Bestandteil einer Tumornephrektomie beim Nierenzellkarzinom wurde in der Literatur kontrovers diskutiert. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, durch einen Vergleich von tumornephrektomierten Patienten mit und ohne Nebennierenbefall Parameter zu ermitteln, die eine präoperative Abschätzung des Nebennierenbefalls erlauben, und somit als Entscheidungshilfe zur Durchführung der Adrenalektomie im Rahmen einer Tumornephrektomie dienen können.

In unserer Studie wurden insgesamt 250 Patienten mit Nierenzellkarzinom erfasst, die zwischen 1992 und 2001 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie Prof. Dr. med. Dietger Jonas, Johann Wolfgang Goethe – Universität Frankfurt am Main operiert wurden. Dabei wurde in allen Fällen die radikale Tumornephrektomie nach *Robson* inklusive ipsilateraler Adrenalektomie durchgeführt. Alle Operationspräparate wurden im Senckenbergischen Institut für Pathologie Prof. Dr. med. M.-L. Hansmann, Frankfurt am Main untersucht und nach der 6. Auflage der TNM-Klassifikation in der von der UICC empfohlenen Weise eingestuft. In 9 der 250 Fälle (3,6 %) wurde ein Nebennierenbefall festgestellt. Statistisch signifikante Ergebnisse konnten für folgende Parameter ermittelt werden:

- **Präoperativer CT-Befund**

In der präoperativ durchgeführten CT wurden von 235 als unauffällig eingestuften Fällen 5 pathologische Nebennierenbefunde nicht erkannt (2,13 %). Von 15 als auffällig eingestuften Fällen wurden jedoch 4 als richtig pathologisch erkannt (26,6 %). Es ergaben sich für den Nachweis eines Nebennierenbefalls im CT eine Sensitivität von 44 %, eine Spezifität von 95,4 %, ein positiver prädiktiver Wert von 26,6 %, und ein negativer prädiktiver Wert von 97,8 %.

- **Nierentumorgröße**

Es zeigte sich ein Nebennierenbefall erst ab einer Tumorgröße von > 5 cm mit einer Wahrscheinlichkeit von 5,8 % ($p = 0,035$).

- **pTNM-Stadium**

Ein Nebennierenbefall ließ sich erst ab Tumorstadium pT 3a erkennen. Bei pT1- oder pT2-Tumoren war kein Nebennierenbefall festgestellt worden.

Bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasierung konnte ein Tumorbefall der Nebenniere in 2 von 224 Fällen (0,89 %) gefunden werden. Bei den Patienten mit Lymphknotenmetastasierung lag der Nebennierenbefall bei 3 von 12 Fällen (25 %) für die Nierentumoren mit pN1 und bei 4 von 14 Fällen (28,6 %) bei Nierentumoren mit pN2.

Bei Patienten ohne Fernmetastasierung (230 Fälle) ließ sich in 3 Fällen (1,3 %) ein Nebennierenbefall aufweisen; bei vorliegender Fernmetastasierung (20 Fälle) lag der Anteil der befallenen Nebennieren mit 6 Fällen bei 30 %.

- **Tumorgrading**

Ein Nebennierenbefall war bei keinem der G1-Tumoren festgestellt worden. Bei 4,4 % der G2-Tumoren (6/136 Fällen) und bei 12,5 % der G3-Tumoren (3/24 Fällen) konnte ein Nebennierenbefall nachgewiesen werden. Da das Grading nur am Nephrektomiepräparat vorgenommen werden kann, spielt es als prädiktiver Parameter keine Rolle.

- **Infiltration benachbarter Strukturen**

0,5 % (1/200 Fällen) der Patienten ohne und 16 % (8/50 Fällen) der Patienten mit einem Tumorthrombus in der V. renalis zeigten auch einen Nebennierenbefall ($p = 0,000012$).

2,9 % (7/240 Fällen) der Patienten ohne und 20 % (2/10 Fällen) der Patienten mit einer Infiltration in die V. cava zeigten einen Nebennierenbefall ($p = 0,044$).

14,5 % (9/62 Fällen) der Patienten mit Tumordinfiltration in die Nierenkapsel zeigten einen Nebennierenbefall; keiner der Patienten ohne Nierenkapselinfiltration zeigte einen Nebennierenbefall ($p = 0,000002$).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine ipsilaterale Adrenalektomie heutzutage keine obligate Komponente der Tumornephrektomie sein muß, sondern nur durchgeführt werden sollte, wenn folgende präoperative Bedingungen vorliegen:

1. auffällige präoperative bildgebende Beurteilung der Nebenniere durch Sonographie, Computertomographie oder ggf. Magnetresonanztomographie
2. Größe des Nierentumors > 5 cm unabhängig von der Pollokalisation
3. . Primärtumorstadium \geq cT3a
4. CT-graphischer Nachweis von Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen
5. CT-graphischer Nachweis einer vaskulären Invasion
6. CT-graphischer Nachweis einer Nierenkapselinfiltration
7. auffälliger intraoperativer Befund

7. Literaturverzeichnis

1. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. 1950. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases.
Cancer 3:74
2. Aliaev IuG, Akhvlediani ND, Blokhin PS. 2008. Ipsilateral adrenalectomy is not obligatory in nephrectomy for renal cell carcinoma.
Urologiia 2008 Mar-Apr;(2):16-22
3. Angervall L, Wahlqvist L. 1978. Follow-up and prognosis of renal carcinoma in a series operated by perifascial nephrectomy combined with adrenalectomy and retroperitoneal lymphadenectomy.
Eur Urol 1978;4(1):13-17
4. Atzpodien J, Buer J, Sel S, Janssen J, Övermann K. 1999. Chemoimmuntherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.
Der Urologe A,38:474-478
5. Autorino R, Di Lorenzo G, Damiano R, Perdoni S, Oliva A, D'Armiento M, De Sio M. 2003. Adrenal sparing surgery in the treatment of renal cell carcinoma: when is it possible ?
World J Urol 2003 Aug;21(3):153-158
6. Backmann, CM. 2008. Offene Nephrektomien und Nierenteilresektion wegen eines Nierentumors; eine Analyse der Morbidität sowie der onkochirurgischen Ergebnisse.
Dissertation

7. Becker F, Simer S, Kamradt J, Zwergel U, Stöckle M. 2009: Important aspects of organ-preserving surgery for renal tumors: indications, new standards and oncological outcomes.
Dtsch Ärztebl Int. 2009 Feb;106(8):117-122
8. Bennington JL, Kradjian R. 1976.
Renal carcinoma
Saunders. Philadelphia
9. Bischoff P, Noldus J, Harksen J, Bause HW. 1997. Zur Notwendigkeit der perioperativen Kortisolsubstitution.
Anästhesist 46:303-388
10. Boeckmann W, Jakse G. 2001. Nierenzellkarzinom. In: Rübgen H, Hrsg.
Uroonkologie. Berlin / Heidelberg / New York: Springer-Verlag: 23-56.
11. Bretan PM Jr, Busch MP, Hricak H, Williams RD. 1986. Chronic renal failure: a significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma. Case reports and review of the literature.
Cancer. 1986 May 1; 57(9):1871-1879
12. Bülow H, Sebeikat D, Demetriou D. 1991. Ist die Adrenalektomie bei der Tumornephrektomie immer erforderlich ?
Urologe A 30 1991:341-343

13. Chute R, Soutter L. 1949. Thoraco-abdominal nephrectomy for large kidney tumors.
J Urol. 1949Apr;61(4):688-696
14. Cohen AJ, Li FP, Berg S, Marchetto DJ, Tsai S, Jacobs SC, Brown RS. 1979:
Hereditary renal cell carcinoma associated with a chromosomal translocation.
N Engl J Med. 1979 Sep 13;301(11):592-595
15. Corman JM, Penson DF, Hur K, Khuri SF, Daley J, Henderson W, Krieger JN. 2000.
Comparison of complications after radical and partial nephrectomy: results from the
National Veterans Administration Surgical Quality improvement program.
BJU Int 2000 Nov;86(7):782-789
16. Crépel M, Jeldres C, Perrotte P, Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF, Liberman D, Sun
M, Lughezzani G, Arjane P, Widmer H, Gräfen M, Montorsi F, Patard JJ, Karakiewicz
PI. 2010. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1b,
N0,M0 renal cell carcinoma: a population based assessment.
Urology 2010 Feb;75(2):271-275
17. De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G, Damiano R, Cosentino L, De Placido S,
D'Armiento M. 2003. Adrenalectomy: defining its role in the surgical treatment of
renal cell carcinoma.
Urol Int 2003;71(4):361-367
18. Dufour B. 2009. Primary treatment of renal cell carcinoma: yesterday, today,
tomorrow.
Bull Acad Natl Med 2009 Mar;193(3):691-707

19. El-Esawy SS, Abou El Ghar ME, Gaballa GM, Zahra SA. 2009. Characterization of solid renal masses using 64-slice multidetector CT scanner. *ScientificWorldJournal* 2009 Jun 12(9):441-448
20. Fallon B, Williams RD. 1989. Renal cancer associated with acquired cystic disease of the kidney and chronic renal failure. *Semin Urol* 1989 Nov; 7(4):228-236
21. Filipas D, Spix C, Schultz-Lampel D, Black P, Kater B, Roth S, Michaelis J, Thüroff JW. 1999. Pilot study on early diagnosis of renal cell carcinoma by sonography *Radiologe* 1999 May;39(5):350-353
22. Fischer CG. 1999. Ätiologie, Pathogenese und Therapie des Nierenzellkarzinoms. *Radiologie*, 39:343-349
23. Foley FEB, Mulvaney WP, Richardson EJ, Victor T. 1952. Radical nephrectomy for neoplasm. *J Urol* 68:39
24. Foster RE, Abdulrahman M, Morris MR, Prigmore E, Gribble S, Ng B, Gentel D, Ready S, Weston PM, Wiesener MS, Kishida T, Yao M, Davison V, Barbero JL, Chu C, Carter NP, Latif F, Maher ER: Characterization of a 3:6 translocation associated with renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007 Apr;46(4):311-317

25. Frohmüller HG, Grups JW, Heller V. 1987. Comparative value of ultrasonography, computerized tomography, angiography and excretory urography in the staging of renal cell carcinoma.
J Urol 183:482-484
26. Gill IS, McLennan BL, Kerbl K, Carbone JM, Wick M, Clayman RV. 1994. Adrenal involvement from renal cell carcinoma: predictive value of computerized tomography.
J Urol 152:1082-1085
27. Godley PA, Stinchcombe TE. 1999. Renal cell carcinoma.
Curr Opin Oncol. 11:213-217
28. Graff HJ. 1997. Tumoren, Teil G. In: Merkle W, Hrsg Urologie. 1. Auflage. Stuttgart: Hippokrates-Verlag, 150.
29. Graser A, Zech CJ, Stief CG, Reiser MF, Stähler M. 2009. Imaging renal cell carcinoma.
Urologe A 2009 Apr;48(4):427-436
30. Gross AJ, Dieckmann KP, Huland H. 1993. Zweizeitige oder kontralaterale Nebennierenmetastasen beim Nierenzellkarzinom.
Urologe A 32:286-289
31. Hajdu ST, Thomas AG,. 1967. Renal cell carcinoma at autopsy.
J Urol 97 1967:978-982

32. Hellström PA, Bloigu R, Ruokonen AO, Vainionpää VA, Nuutinen LS, Kontturi MJ. 1997. Is routine ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy harmful for the patient ?
Scand J Urol Nephrol 31:19-25
33. Herrlinger A, Siegl A, Giedl J. 1984. Methodik der radikalen transabdominalen Tumornephrektomie mit fakultativer oder systematischer Lymphdissektion und deren Ergebnisse an 381 Patienten.
Urologe A 23 1984:267-274
34. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. 2002. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data.
J Urol 2002 Jan;167(1):57-60
35. Hohenfellner R. Metastasierung des Nierenzellkarzinoms. 1982.
In: Urologie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart.
36. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie. 2009.
Nierenzellkarzinom. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF online.
37. Ito K, Mizuguchi Y, Sato A, Kuroda K, Horiguchi A, Kimura F, Sumitomo M, Asano T, Hayakawa M. 2008. Clinical evaluation for adrenal metastases of renal cell carcinoma in a single institute.
Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 2008 May;99(4):584-592

38. Jäger N, Vahlensieck W. 1985. Prognose beim Nierenkarzinom.
Lebensversicherungsmedizin 37(3):75-78
39. Kalinka A, Gerlach A, Arlart IP, Günes N, Hauser TK, Würstlin S, Bosse A. 2006.
Characterization and staging of renal tumors: Significance of MRI diagnostics.
Rofo 2006 Mar;178(3):298-305
40. Kardar AH, Arafa M, Al Suhaibani H, Pettersson BA, Lindstedt E, Hanash KA,
Hussain S. 1998. Feasibility of adrenalectomy with radical nephrectomy.
Urology 52:35-37
41. Kardar R, Schlichter A, Höffken K. 1999. Nierenzellkarzinom. S. 1756-1804.
In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. Hrsg. Internistische Onkologie.
Springer Verlag Berlin / Heidelberg / New York
42. Kath R, Schlichter A, Höffken K. 1999. Nierenzellkarzinom. S. 1756-1804.
In: Schmoll, HJ, Höffken K, Possinger K, Hrsg. Internistische Onkologie.
Springer Verlag Berlin / Heidelberg / New York
43. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. 2001. A postoperative prognostic
nomogram for renal cell carcinoma.
J Urol. 2001 Jul;166(1):63-7
44. Kiesow U, Kieser W, Köhl U, Weingärtner K, Riedmiller H. 2001. Adrenalectomy
within the scope of tumor nephrectomy—overtreatment ?
Urologe A 2001 Jan;40(1):52-57

45. Knobloch von R, Schrader AJ, Walthers EM, Hofmann R. 2009. Simultaneous adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma will not cure patients with adrenal metastases.
Urology 2009 Feb;73(2):333-336
46. Knobloch von R, Seseke F, Riedmiller H, Gröne HJ, Walthers EM, Kälble T. 1999. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary ?
Eur Urol 1999 Oct;36(4):303-308
47. Kobayashi T, Nakamura E, Yamamoto S, Kamoto T, Okuno H, Terai A, Kakehi Y, Terachi T, Fujikawa K, Fukuzawa S, Takeuchi H, Ogawa O. 2003. Low incidence of ipsilateral adrenal involvement and recurrences in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy: a retrospective analysis of 393 patients.
Urology 2003 Jul;62(1):40-45
48. Konnak JW, Grossmann HB. 1985. Renal cell carcinoma as an incidental finding.
J Urol 134:1094-1097
49. Kuczyk M, Münch T, Bokemeyer C, Merseburger A, Wefer A, Kollmannsberger C, Kondoh M, Wegener G, Jonas U, Stenzl A. 2003. Is adrenalectomy an indispensable part of nephrectomy ? Results of a multivariate statistical analysis.
Urologe A 2003 Mar;42(3):366-373
50. Lam KY, Lo CY. 2002. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital.
Clin Endocrinol 2002 Jan;56(1):95-101

51. Latif F, Tori K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, Schmidt L, Zhou FW, Li H, Wei MH, Chen F, Glenn G, Choyke P, Walther MM, Weng YK, Duan DSR, Dean M, Glavac D, Richards FM, Crossey PA, Fergusonsmith MA, Lepaslier D, Chumakov I, Cohen D, Chinault AC, Maher ER, Linehan WM. 1993: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene.
Science, 260:1317-1320
52. Leibovitch I, Raviv G, Mor Y, Nativ O, Goldwasser B. 1995. Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma.
Urology 1995 Sep;46(3):316-320
53. Leyh H, Paul R, Mordhorst J, hartung R. 2000. Adrenal sparing surgery during nephrectomy for renal cell cancer – a new algorithm .
J Urol 163 (Suppl):178
54. Li GR, Soulie M, Escourrou G, Plante P, Pontonnier F. 1996. Micrometastatic adrenal invasion by renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy.
Br J Urol 1996 Dec;78(6):826-828
55. Liedl B, Stähler G, Fabricius PG. 1988. Prognose des Nierenkarzinoms nach Tumornephrektomie mit Lymphadenektomie. S. 53-61.
In: Stähler G. Hrsg. Das Nierenkarzinom
Springer Verlag Berlin / Heidelberg / New York

56. Linehan WM, Walther MM, Zbar P. 2003. The genetic bases of cancer of the kidney. *J Urol*, 170:2163-2172
57. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard J-J, Sinescu IC. 2009. EAU Guidelines on renal cell carcinoma: 4-5
58. Lucke B, Schlumberger HG. 1957. Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter. In: Atlas of tumor pathology, Armed forces Institute of pathology, S. 43, Washington
59. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Mellempgaard A, Helmert U, Lindblad P, McCradie M, Adami HO. 1995
Int J Cancer.1995 May 29; 61(5):601-605
60. Marshall FF, Steinberg GD, Pound CR, Partin AW. 1995. Radical surgery for renal cell carcinoma: caval neoplastic excision, adrenalectomy, lymphadenectomy, adjuvant organ resection.
World J Urol. 13:159-162
61. McLaughlin JK, Lipworth L. 2000. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncology*, 27: 115-123.
62. Mickisch G, Alken P. 1992. Urologische Onkologie. In: Alken P, Walz PH, Hrsg. *Urologie*. Weinheim: VCH-Verlag, 173-182.
63. Mickisch G. 2001: Urological approaches to metastatic renal cell carcinoma. *Onkologie*, 24:122-126

64. Miller J, Fischer C, Freese R, Altmannsberger M, Weidner W. 1999. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma – is tumor size a suitable parameter for indication ?
Urology, 54(6):988-993
65. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik L, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. 1999. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma.
J Clin Oncol. 1999 Aug;17(8):2530-2540
66. Moudouni SM, En-Nia I, Patard JJ, Manunta A, Guillé F, Lobel B. 2002. Real indications for adrenalectomy in renal cell carcinoma.
Scand J Urol Nephrol 2002;36(4):273-277
67. O'Brien WM, Lynch JH. 1987. Adrenal metastases by renal cell carcinoma. Incidence at nephrectomy .
Urology 29 1987:605-607
68. Ochsner MG. 1965. Renal cell carcinoma: five year follow-up, study of 70 cases.
J Urol 93:361-365
69. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. 2009. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review.
J Urol 2009 May;181(5):2009-2017
70. Pathak S, Strong LC, Ferrell LE, Trindade A: Familial renal cell carcinoma with a 3:11 chromosome translocation limited to tumor cells.
Science. 1982 Sep 3; 217:939-941

71. Paul R, Mordhorst J, Busch R, Leyh H, Hartung R. 2001. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell cancer: a new algorithm.
J Urol 2001 Jul;166(1):59-62
72. Peces R, Alvarez-Navascues R. 2001. Unilateral renal carcinoma with coexistent renal disease: a rare cause of end-stage renal disease.
Nephrol Dial Transplant. 2001 Feb; 16(2):291-294
73. Petritsch PH, Rauchwald M, Zechner O, Ludvik W, Pummer K, Urlesberger H, Eberle J, Joos H, Kaufmann F, Kugler W. 1990. Results after organ-sparing surgery for renal cell carcinoma. An Austrian multicenter study.
Eur Urol 18 1990:84-87
74. Riches E. 1967. Tumoren von Niere und Ureter. S. 1-21.
In: Alken CE, Dix VW, Weyrauch HM, Wildbolz E. Hrsg. Handbuch der Urologie, Band XI/1. Springer Verlag Berlin / Heidelberg / New York.
75. Robey EL, Schellhammer PF. 1986. The adrenal gland and renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy ?
J Urol 1986 Mar;135(3):453-455
76. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. 1969. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma.
J Urol, 101:297-301

77. Roy C, Gengler L, Sauer B, Lang H. 2008. Role of contrast enhanced US in the evaluation of renal tumors.
J Radiol 2008 Nov;89(11Pt1):1735-1744
78. Russo P. 2000. Renal cell carcinoma: presentation, staging and surgical treatment.
Semin Oncol 27:160-176
79. Sagalowsky AI, Kadesky KT, Ewaut DM, Kennedy TJ. 1994. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma.
J Urol 151:1181-1184
80. Saitoh H, Minoru N, Kazuyoshi N, Takeshi S. 1982. Distant metastases of renal adenocarcinoma in nephrectomized cases .
J Urol 127 1982:1092-1095
81. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. 1997. Adrenal metastases from renal cell carcinoma : role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage.
Urology 49:28-31
82. Sawai Y, Kinouchi T, Mano M, Meguro N, Maeda O, Kuroda M, Usami M. 2002. Ipsilateral adrenal involvement from renal cell carcinoma: retrospective study of the predictive value of computed tomography.
Urology 2002 Jan;59(1):28-31
83. Schmeller N, Kriegmair M, Schaudig A, Rembold S. 1992. Neues in der operativen Therapie des Nierenkarzinoms.
Fortschr Med 110:437-441

84. Schmiedt E. 1973.
Die Nieren- und Harnleiterschwülste. S. 309-337.
In: Alken CE, Stähler W. Hrsg. Klinische Urologie. Thieme Verlag Stuttgart.
85. Schmitt G. 1999.
In: Onkologie systematisch. UNI-MED, Bremen.
86. Schmitz-Dräger BJ, Ebert T. 2002. Nierenparenchymtumoren Kap. 43. In: Jocham D, Miller K, Hrsg. Praxis der Urologie in zwei Bänden. 2. Auflage. Stuttgart-New York: Georg Thieme-Verlag, 57-83
87. Schrader AJ, Sevinc S, Olbert PJ, Hegele A, Varga Z, Hofmann R. 2008. Geschlechtsspezifische Charakteristika und Prognose des Nierenzellkarzinoms. Urologe A.. 47(9): 1182.
88. Schumacher K. 2000.
Therapie maligner Tumoren. Stuttgart: Schattauer Verlag
89. Seseke F, von Knobloch R, Kälble T, Riedmiller H. 1999. Ipsilaterale Adrenalektomie beim Nierenzellkarzinom: Overtreatment oder notwendiger Standard
Akt Urol 28 1999:333
90. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. 2007. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort.
Am J Epidemiol. 2007 Oct 15;166(8):932-40

91. Shalev M, Cipolla B, Guille F, Staerman F, Lobel B. 1995. Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy ?
J Urol 153:1415-1417
92. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, Ziegler M, Stöckle M. 2004. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy.
J Urol 2004 Jun;171(6 Pt 1):2155-2159
93. Siemer S, Uder M, Humke U, Lindenmeier T, Moll V, Rüdener E, Maurer J, Ziegler M: Value of ultrasound in early diagnosis of renal cell carcinoma.
Urologe A. 2000 Mar;39(2):149-153
94. Smith, DR. 1966.
General urology. Lange Medical. Los Altos
95. Steinbach F, Stöckle M, Müller SC, Thüroff JW, Melchior SW, Stein R, Hohenfellner R 1992: Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience.
J Urol 148:24-30
96. Störkel S. 1993. Karzinome und Onkozytome der Niere. Phänotypische Charakterisierung und prognostische Merkmale. Veröffentlichungen aus der Pathologie Band 140. Stuttgart-Jena-New York: Gustav Fischer Verlag

97. Swanson DA, Borges PM. 1983. Complications of transabdominal radical nephrectomy for renal cell carcinoma.
J Urol 1983 Apr;129(4):704-707
98. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ 1986: Histopathology and Classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas): The basic cytopathological and histopathological elements and their use for diagnosis.
Pathol Res Pract 1986, 181: 125-143
99. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A. 2000.
Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy ? UCLA experience with 511 radical nephrectomies.
J Urol 163:437-441
100. Vallancien G, Torres LO, Gurfinkel E, Veillon B, Brissel JM 1990: Incidental detection of renal tumors by abdominal ultrasonography.
Eur Urol 1990, 18:94-96
101. Wallenberg H von, Thüroff S, Chaussy Ch. 1991. Ist die Adrenalektomie bei der Tumornephrektomie sinnvoll ?
Urologe A Supplement zum XLIII. Kongreß der DGU 1991 A6
102. Walter C, Krüssell M, Gindele A, Brochhagen HG, Grossmann A, Landwehr P. 2003.
Imaging of renal lesions: evaluation of fast MRI and helical CT.
Br J Radiol. 2003 Oct;76(910):696-703

103. Winter P, Miersch WD, Vogel J, Jäger N. 1990. Zur Notwendigkeit der Nebennierenexstirpation bei radikaler Tumornephrektomie.
Urologe B 30 1987:6-8
104. Wittekind CH, Meyer HJ, Bootz F. 2002.
TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6 Auflage. Berlin: Springer-Verlag.
105. Woldrich JM, Mallin K, Ritchey J, Carroll PR, Kane CJ. 2008. Sex differences in renal cell cancer presentation and survival: an analysis of the National Cancer Database, 1993-2004.
J Urol. 179(5): 1709-1713.
106. Wunderlich H, Reichelt O; Schumann S, Schlichter A, Kosmehl H, Werner W, Vollandt R, Schubert J. 1998. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm or less in diameter: indicated or undertreated ?
J Urol 159:1465-1469
107. Wunderlich H, Schlichter A, Reichelt O, Zermann DH, Janitzky V, Kosmehl H, Schubert J. Real indications for adrenalectomy in renal cell carcinoma.
Eur Urol 1999 Apr;35(4):272-276
108. Yokoyama H, Tanaka M. 2005. Incidence of adrenal involvement and assessing adrenal function in patients with renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy indispensable during radical nephrectomy ?
BJU Int. 2005 Mar;95(4):526-529

109. Yzan J, Castelao JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. 1998. Tobacco use in relation to renal cell carcinoma.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prec, 7:429-433

110. Zbar B. 1995. Von Hippel-Lindau Disease and sporadic renal cell carcinoma.
Cancer-Surv,25:219-232

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Scholl
Vorname:	Miklos
Geburtsdatum:	26.03.1976
Geburtsort:	Budapest
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Anschrift:	Eichendorffstrasse 30 61440 Oberursel

Schulbildung

1982 – 1986	Hölderlin-Grundschule Bad Homburg
1986 – 1995	Kaiserin-Friedrich-Gymnasium Bad Homburg
1995	Abitur am Kaiserin-Friedrich Gymnasium

Zivildienst

1995 – 1996	Ableistung des Zivildienstes an den Hochtaunuskliniken gGmbH Bad Homburg
-------------	--

Hochschulbildung

10/1996 – 05/2003	Studium der Humanmedizin an der J-W-G Universität Frankfurt am Main
09/1998	Ärztliche Vorprüfung
04/2000	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2002	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2003	Ärztliche Prüfung

Berufliche Tätigkeit

01.06.2003 – 30.11.2003	Arzt im Praktikum in der Klinik für Urologie und Kinderurologie PD Dr. med. W. Heckl an den Hochtaunus-Kliniken gGmbH Bad Homburg
01.12.2003 – 01.10.2004	Arzt im Praktikum in der Chirurgischen Klinik I Prof. Dr. med. K. A. Böttcher an den Hochtaunus-Kliniken gGmbH Bad Homburg
01.10.2004	Approbation als Arzt
01.10.2004 – 30.11.2004	Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik I Prof. Dr. med. K. A. Böttcher an den Hochtaunus-Kliniken gGmbH Bad Homburg
01.12.2004 – 31.05.2008	Assistenzarzt in der Klinik für Urologie und Kinderurologie PD Dr. med. W. Heckl an den Hochtaunus-Kliniken gGmbH Bad Homburg
06.08.2008	Anerkennung als Facharzt für Urologie
seit 01.11.2008	Niederlassung als Facharzt für Urologie

Bad Homburg, den 15.08.2010

Miklos Scholl

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Herrn Prof. Dr. med. Dietger Jonas danke ich für die Überlassung des Themas der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Kramer für seine fachliche und freundliche Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

"Die Notwendigkeit der Adrenalectomie in der chirurgischen Therapie des Nierenzellkarzinoms – eine retrospektive Studie an 250 Patienten des Universitätsklinikums Frankfurt am Main"

in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. D. Jonas mit Unterstützung durch PD Dr. med. W. Kramer ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Bad Homburg, den 15.08.2010

Miklos Scholl