
*ULTRASCHALLBASIERTE „CEUS-BOSNIAK“-KLASSIFIKATION
FÜR ZYSTISCHE NIERENLÄSIONEN
– 8 JAHRE KLINISCHE ERFAHRUNGEN*

Elena R. E. Herms

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Konrad Stock
2. Priv.-Doz. Dr. Mark Thalgott
3. Priv.-Doz. Dr. Heiner van Randenborgh

Die Dissertation wurde am 14.08.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 08.05.2024 angenommen.

1 Inhaltsverzeichnis

2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
3	EINLEITUNG	6
3.1	ZYSTISCHE NIERENRAUMFORDERUNGEN	6
3.1.1	<i>Epidemiologie</i>	6
3.1.2	<i>Einteilung von zystischen Nierenläsionen</i>	6
3.1.3	<i>Differentialdiagnosen komplexer Nierenzysten</i>	7
3.1.4	<i>Diagnostik</i>	9
3.1.5	<i>Therapie</i>	15
3.2	SONOGRAPHIE DER NIEREN - KONTRASTVERSTÄRKTER ULTRASCHALL (CEUS)	17
4	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	20
5	VERÖFFENTLICHUNG DER DATEN	21
6	MATERIAL UND METHODIK	22
6.1	STUDIENDESIGN	22
6.2	ETHIKSTATEMENT	22
6.3	PATIENTENPOPULATION	22
6.3.1	<i>Rekrutierungsmethoden</i>	22
6.3.2	<i>Einschlusskriterien</i>	22
6.3.3	<i>Ausschlusskriterien</i>	22
6.4	DATENERFASSUNG	23
6.4.1	<i>Patientenmerkmale</i>	23
6.4.2	<i>Zystenmerkmale</i>	23
6.5	DATENVERARBEITUNG UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	26
7	ERGEBNISSE	27
7.1	STUDIENPOPULATION	27
7.2	KORRELATION DER CEUS-BOSNIAK-KLASSIFIKATION MIT DER HISTOPATHOLOGIE	28
7.3	KORRELATION DER CT/MRT-BOSNIAK-KLASSIFIKATION MIT DER HISTOPATHOLOGIE	29
7.4	ÜBEREINSTIMMUNG DER CEUS-BOSNIAK-KLASSIFIKATION MIT DER CT/MRT- BOSNIAK- KLASSIFIKATION	30
7.5	ULTRASCHALL-FOLLOW-UP VON CEUS-BOSNIAK-IIF-, -III- UND -IV-LÄSIONEN	31
8	DISKUSSION	34
8.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	34
8.2	DIVERGENZ ZWISCHEN DER CEUS-BOSNIAK-KLASSIFIKATION UND DER CT/MRT-BOSNIAK- KLASSIFIKATION	34
8.3	KORRELATION DER CEUS-/CT/MRT-BOSNIAK-KLASSIFIKATION MIT DER HISTOPATHOLOGIE - HETEROGENITÄT DER HISTOLOGISCHEN BEFUNDE	35

8.4	WACHSTUMSVERHALTEN DER CEUS-BOSNIAK-IIF-, -III- UND -IV-LÄSIONEN – KEIN EINDEUTIGES MALIGNITÄTSKRITERIUM.....	36
8.5	ÜBERWACHUNG VON CEUS-BOSNIAK-IIF- UND -III-LÄSIONEN	37
8.6	AUSBlick AUF DAS DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE MANAGEMENT VON ZYSTISCHEN NIERENLÄSIONEN	38
8.7	LIMITATIONEN.....	41
	ZUSAMMENFASSUNG	43
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	45
10	TABELLENVERZEICHNIS	47
11	LITERATURVERZEICHNIS	48
12	DANKSAGUNG.....	54

2 Abkürzungsverzeichnis

CEUS.....	<i>Kontrastmittelverstärkter Ultraschall</i>
CT.....	<i>Computertomographie</i>
FKDS.....	<i>Farbkodierte Dopplersonographie</i>
MCRNLMP	<i>Multilokulär zystische Neoplasie von geringem malignem Potenzial</i>
MEST.....	<i>Gemischter epithelialer und stromaler Tumor</i>
MRT.....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
PACS.....	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
RCC.....	<i>Renal cell carcinoma - Nierenzellkarzinom</i>

3 Einleitung

3.1 Zystische Nierenraumforderungen

Aufgrund des zunehmenden Einsatzes medizinischer Bildgebung wie Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und Ultraschalluntersuchungen kommt es immer häufiger zu dem Zufallsbefund von zystischen Nierenläsionen. Als zystische Nierenraumforderungen gelten Läsionen welche größtenteils aus einem oder mehreren flüssigkeitsgefüllten Hohlräumen bestehen, welche von einer Kapsel umgeben sind. Die Definition stützt sich auf bildgebende sowie pathologische Befunde, wobei es in der Literatur keine etablierte Definition gibt, die eine zystische Nierenläsion klar von einer soliden Raumforderung abgrenzt. (Simms et al., 2014) So definieren Silverman et al. (2019) eine zystische Nierenläsion als eine Masse, die zu weniger als 25% aus kontrastmittelaufnehmendem Gewebe besteht.

3.1.1 Epidemiologie

Nierenzysten sind mit einer Prävalenz von 10 - 41% sehr häufig (Carrim et al., 2003; Terada et al., 2004). Sie entwickeln sich im Zusammenhang mit dem männlichem Geschlecht, fortschreitendem Alter, arterieller Hypertonie und eingeschränkter Nierenfunktion (Ravine et al., 1993; Terada et al., 2004). Da Nierenzysten häufig asymptomatisch sind, fallen sie oftmals erst im Rahmen der bildgebenden Diagnostik bezüglich anderer klinischer Fragestellungen auf (Stock et al., 2017).

3.1.2 Einteilung von zystischen Nierenläsionen

Es können einfache Nierenzysten von komplexen Nierenzysten unterschieden werden. Wohingegen einfache Nierenzysten nur aus einem, von einer feinen Kapsel umgebenen, flüssigkeitsgefüllten Hohlraum bestehen, weisen komplexe Nierenzysten morphologische Auffälligkeiten wie Septen, Verkalkungen, Wandverdickungen und solide Anteile auf. (Moch, 2010; Stock et al., 2017) (vgl. Abbildung 1 und 2)

Nierenzysten können entwicklungsbedingt, erworben oder neoplastischer Genese sein. Erworbene, nicht-neoplastische zystische Läsionen sind einfache Zysten, traumatische Zysten, infektiöse Zysten oder entwickeln sich sekundär im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz. Zu den Entwicklungsanomalien gehört die

angeborene zystische Dysplasie sowie die polyzystischen Nierenerkrankungen. Zystische Nierentumore werden nicht als eigenständige pathologische Entität klassifiziert, aber viele Nierentumore enthalten Zysten als eine untergeordnete oder dominante Komponente. (Moch, 2010; Stock et al., 2017) (vgl. Abbildung 3 - 5)

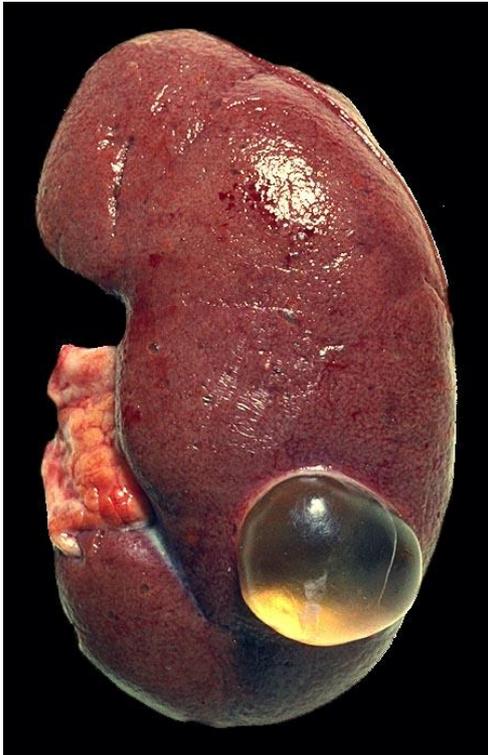


Abbildung 1: Einfache Nierenzyste,
Copyright ©PathoPic., mit freundlicher
Genehmigung von Prof. Dr. med. Kathrin Glatz.

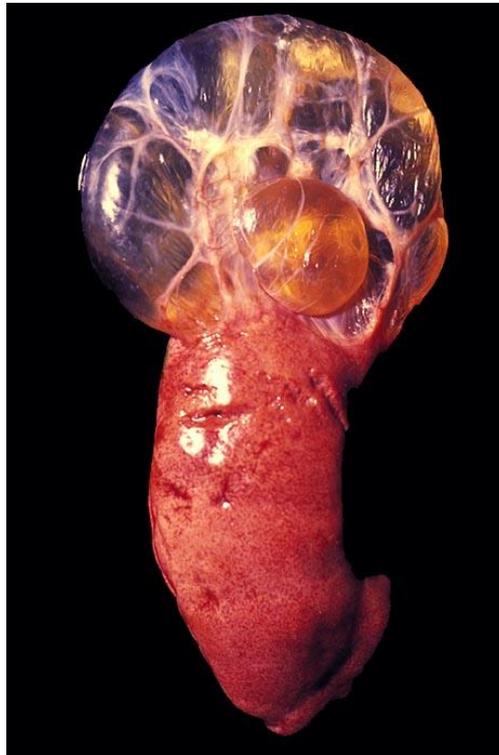


Abbildung 2: Komplexe Nierenzyste,
Copyright ©PathoPic., mit freundlicher
Genehmigung von Prof. Dr. med. Kathrin Glatz.

3.1.3 Differentialdiagnosen komplexer Nierenzysten

In der Beurteilung von komplexen zystischen Nierenläsionen muss differentialdiagnostisch an Nierenzellkarzinome (RCC) gedacht werden, da diese in bis zu 15% der Fälle zystische Anteile aufweisen können (Hartman et al., 1986; Jhaveri et al., 2013). (vgl. Abbildung 3) Einfache Zysten sind leicht von Nierenzellkarzinomen zu unterscheiden, je komplexer die Zysten jedoch imponieren, desto schwieriger wird diese Unterscheidung und die Wahrscheinlichkeit der Malignität steigt. Zusätzliche Risikofaktoren für die Malignität komplexer zystischer Nierenläsionen sind das Alter (< 50 Jahre), das männliches Geschlecht, die Zystengröße (> 2 cm), die afroamerikanische Rasse, ein erhöhter Body-Mass-Index und die Vorgeschichte eines Nierenzellkarzinoms. (Goenka et al., 2013; Han et al., 2012)

Nierenzellkarzinome können makroskopisch sowie mikroskopisch sehr heterogen erscheinen. Histologisch lassen sich mehrere Subtypen unterscheiden. Am häufigsten ist das klarzellige Nierenzellkarzinom, gefolgt von dem papillären und dem deutlich selteneren chromophoben Nierenzellkarzinom. (Moch et al., 2016) Bis zu zwei Drittel aller komplexen zystischen Nierenläsionen, die sich als bösartig erweisen sind klarzellige Nierenzellkarzinome (Moch, 2010). Das zystische Erscheinungsbild von Nierenzellkarzinomen kann auf intrinsisches unilokuläres oder multilokuläres zystisches Wachstum, zystische Nekrosen oder Einblutungen zurückzuführen sein. Auch möglich ist der Ursprung der Neoplasie aus der epithelialen Auskleidung einer bereits bestehenden einfachen Nierenzyste. (Jhaveri et al., 2013)

Das übrige Drittel aller malignen Nierenzysten umfasst eine sehr heterogene Gruppe an Malignomen, wie auch die multilokulär zystische Neoplasie von geringem malignem Potenzial (MCRNLMP) (Schoots et al., 2017). (vgl. Abbildung 4) Diese Entität, ehemals multilokulär zystisches Nierenzellkarzinom, wird heute aufgrund des fehlenden Auftretens von Rezidiven oder Metastasen als Tumor mit geringem malignem Potenzial angesehen (Hindman et al., 2012; Moch et al., 2016).

Zusätzlich gibt es benigne Neoplasien der Niere, die charakteristischerweise zystisch imponieren, jedoch auch solide Anteile aufweisen können. Hierzu gehört der gemischt epitheliale und stromale Tumor (MEST), in dessen Spektrum auch das zystische Nephrom des Erwachsenen eingeordnet wird (Moch et al., 2016). (vgl. Abbildung 5)



Abbildung 3: Multilokulär zystisches Nierenzellkarzinom, Copyright ©PathoPic., mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Kathrin Glatz.

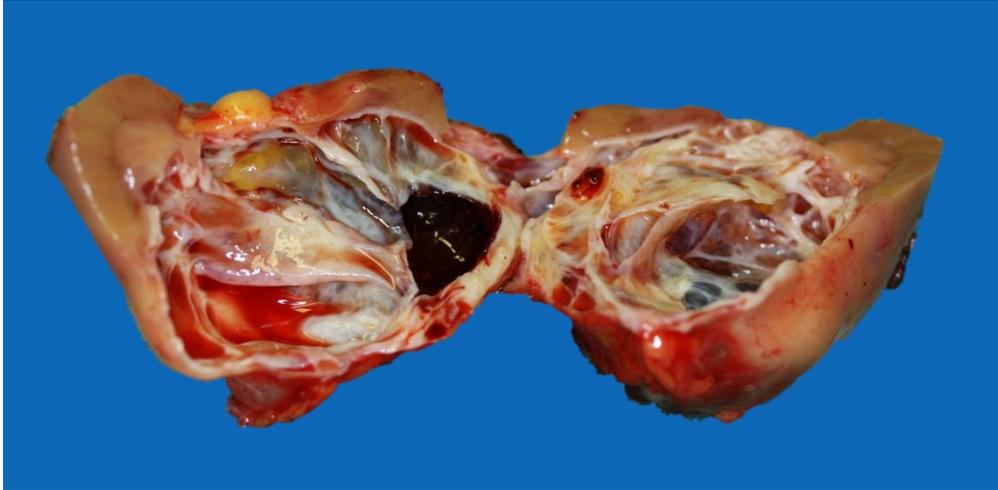


Abbildung 4: Multilokulär zystische Neoplasie von geringem malignem Potenzial, mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. Julia Slotta-Huspenina, Institut für Pathologie der Technische Universität München.

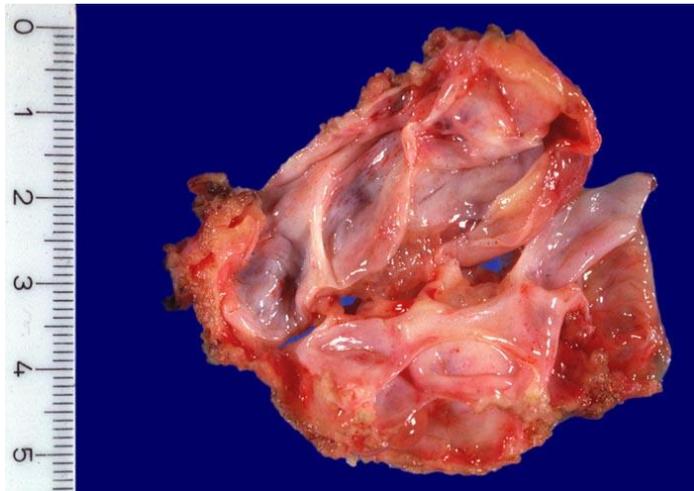


Abbildung 5: Benigner epithelialer und stromaler Tumor der Niere, Copyright ©PathoPic., mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Kathrin Glatz.

3.1.4 Diagnostik

Vor jeder Bildgebung ist eine ausführliche ärztliche Anamnese essentieller Teil der Diagnostik, hier sollten unter anderem alle Vorbildgebungen erhoben werden und nach Nierenerkrankungen, Verletzungen und Operationen der Nieren, früheren Tumorleiden und insbesondere der Familienanamnese für Nierentumore gefragt werden. Zusätzlich muss die aktuelle Symptomatik wie Schmerzen, Hämaturie Gewichtsverlust, Fieber oder Entzündungszeichen erhoben werden. (Stock et al., 2017) Bei den meisten Nierenzysten handelt es sich um einfache, asymptomatische Nierenzysten, die keiner weiteren Abklärung bedürfen, aber auch komplexe

Nierenzysten sind häufig. Ultraschall, inklusive des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls (CEUS), sowie CT und MRT sind die gängigsten bildgebenden Verfahren in der Diagnostik von zystischen Nierenläsionen. Ziel der Diagnostik ist die Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Läsionen, sowie die Festlegung eines geeigneten Behandlungskonzepts. (Nicolau et al., 2021)

3.1.4.1 Die CT-basierte Bosniak-Klassifikation

Zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen zystischen Nierenläsionen wurde 1986 die CT-basierte Bosniak-Klassifikation eingeführt, welche sich weltweit etabliert hat. Mit Hilfe der CT-Bosniak-Klassifikation können zystische Nierenläsionen anhand von verschiedenen bildmorphologischen Merkmalen in fünf verschiedene Kategorien eingeteilt werden. Zu den Merkmalen gehören unter anderem das Vorhandensein von Wandverdickungen, Septierungen, Verkalkungen, sowie die Aufnahme von Kontrastmittel. (Bosniak, 2012) (vgl. Abbildung 6) Die „ursprüngliche“ CT-basierte Bosniak-Klassifikation bestand aus vier Kategorien. Die Kategorie der CT-Bosniak-IIF-Läsionen wurde erst nachträglich hinzugefügt, um zystische Läsionen zu erfassen, die etwas komplexer sind als CT-Bosniak-II-Läsionen, aber nicht komplex genug, um die Kriterien für die Kategorie der CT-Bosniak-III-Läsionen zu erfüllen. (Israel et al., 2005)

Das Risiko der Malignität steigt mit Höhe der CT-Bosniak-Kategorie. CT-Bosniak-I und -II-Läsionen gelten als gutartig. CT-Bosniak-IIF-Läsionen weisen größtenteils einen gutartigen klinischen Verlauf auf, wohingegen CT-Bosniak-III-Läsionen einen beträchtlichen Anteil an malignen Befunden aufweisen und CT-Bosniak-IV-Läsionen als maligne angesehen werden. (Bosniak, 2012)

Gepoolte Daten chirurgischer Kohorten mit komplexen Nierenzysten zeigten eine Malignitätsrate von 9% bei CT-Bosniak-II-Läsionen, eine Malignitätsrate von 18% bei CT-Bosniak-IIF-Läsionen, eine Malignitätsrate von 51% bei CT-Bosniak-III-Läsionen, und eine Malignitätsrate von 86% bei CT-Bosniak-IV-Läsionen (Schoots et al., 2017).

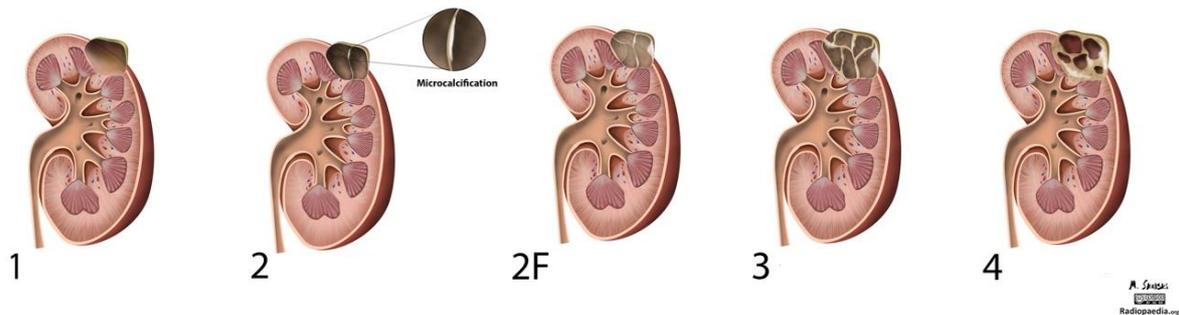


Abbildung 6: Bosniak-Klassifikation; Case courtesy of Matt Skalski, Radiopaedia.org, rID: 20989

3.1.4.2 Übertragung der CT basierten Bosniak-Klassifikation auf MRT und CEUS

Die Bosniak-Klassifikation wurde in der vergangenen Jahren auch auf die MRT und den CEUS übertragen. Israel et al. (2004) haben gezeigt, dass die Bosniak-Kategorien in der CT und der MRT in den meisten zystischen Nierenläsionen übereinstimmen. 2019 wurde die Inkorporation von MRT in die Bosniak-Klassifikation vorgeschlagen (Silverman et al., 2019). Vor kurzem wurde ein Entwurf für eine CEUS-adaptierte Bosniak-Klassifikation veröffentlicht. (Cantisani et al., 2020) Es hat sich gezeigt, dass die Bosniak-Kategorien unter der Verwendung von kontrastmittelverstärkten Ultraschall zum Teil von der CT basierten Bosniak-Klassifikation abweichen und die zystischen Nierenläsion in der CEUS-Bosniak-Klassifikation häufig in eine höhere Kategorie eingeordnet werden als durch die CT-Bosniak-Klassifikation (Lerchbaumer et al., 2020).

Da die Kriterien für die Bosniak-Kategorisierung je nach verwendetem Bildgebungsverfahren variieren und sich so andere Bosniak-Kategorien ergeben können, muss in medizinischen Berichten immer angegeben werden welches bildgebende Verfahren verwendet wurde um so auch eine Vergleichbarkeit bei der Einteilung nach Stadien sicherzustellen (Cantisani et al., 2020).

Eines der wichtigsten Kriterien zur Unterscheidung zwischen chirurgischen und nicht-chirurgischen Läsionen ist das Vorhandensein oder Fehlen von Gewebepfusion. So erfordert die Charakterisierung komplexer Nierenzysten, analog zu den „Bosniak-Kriterien“, verpflichtend die Verabreichung eines intravenösen Kontrastmittels, egal ob in der CT-Bildgebung, MRT-Bildgebung oder während der Ultraschalluntersuchung. (Israel et al., 2005; Nicolau et al., 2015) Der kontrastverstärkte Ultraschall hat gegenüber der kontrastverstärkten CT und der kontrastverstärkten MRT den Vorteil, dass die Perfusion einer Läsion in Echtzeit über mehrere Minuten bei hohen Bildraten

und hoher Auflösung dargestellt werden kann (Barr, 2017; Chang et al., 2017). Zudem ist er kosteneffizient, verwendet im Vergleich zur CT-Bildgebung keine ionisierende Strahlung, führt zu weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und ist aufgrund seiner fehlenden Nephrotoxizität sicher in der Anwendung bei Patienten mit Nierenversagen (Barr, 2017; Granata et al., 2021).

Im Abschnitt 3.2 wird genauer auf den kontrastmittelverstärkten Ultraschall eingegangen.

3.1.4.3 Die CEUS-Bosniak-Klassifikation

Tabelle 1 zeigt die Kategorisierung von zystischen Nierenläsionen mit Hilfe der CEUS-Bosniak-Klassifikation.

Läsions Typ	Morphologie	Verkalkungen	Septierungen	Zystenwand
CEUS-Bosniak-I	Einfache flüssigkeitsgefüllte Zyste	Keine	Keine	Dünn und glatt
CEUS-Bosniak-II	Minimal komplexe Zyste, Durchmesser ≤ 3 cm;	Feine Verkalkungen in Wand oder Septen	hauchdünne Septen (< 2 mm) ohne Kontrastmittelaufnahme	Dünn und glatt
CEUS-Bosniak-IIIF	Mehr komplexe Elemente als bei einer CEUS-Bosniak-II-Zyste, weniger komplexe Elemente als bei einer CEUS-Bosniak-III-Zyste	Kann einige kleine Verkalkungen enthalten	Mehrere dünne oder minimal verdickte Septierungen mit möglicher diskreter Kontrastmittelaufnahme	Geringfügig verdickt
CEUS-Bosniak-III	Komplexe Zyste mit verdickten Septen oder Wänden	Unregelmäßige Verkalkungen	Mehrere dicke oder unregelmäßige Septen (< 3 mm) mit möglicher Kontrastmittelaufnahme	Dick und unregelmäßig mit möglicher Kontrastmittelaufnahme
CEUS-Bosniak-IV	Zystische Masse mit <u>kontrastverstärkenden soliden</u> Weichteilkomponenten	Unregelmäßige Verkalkungen	Mehrere kontrastmittelaufnehmende Septen	Dick und unregelmäßig mit Kontrastmittelaufnahme

Tabelle 1: CEUS-Bosniak-Klassifikation (Clevvert et al., 2010; Rübenthaler et al., 2016; Stock et al., 2017)

Einfache Nierenzysten (CEUS-Bosniak-I) stellen sich im Ultraschall im B-Bild rundlich, glatt begrenzt und mit echoleerem Inhalt dar. Sie weisen eine dorsale Schallverstärkung auf. (vgl. Abbildung 7) CEUS-Bosniak-II-Läsionen stellen sich wie die CEUS-Bosniak-I-Läsionen dar, können aber zusätzlich minimale Verkalkungen oder hauchdünne Septen aufweisen. Eine Kontrastmittelgabe ist im Falle einfacher Nierenzysten nicht notwendig. (Clevvert et al., 2010; Stock, 2021)



Abbildung 7: Kortikal gelegene, einfache Zyste in einer Transplantatniere im B-Bild; mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Konrad Stock

Die CEUS-Bosniak-IIF Zysten entsprechen minimal komplizierten Zysten, die weder in die Kategorie der CEUS-Bosniak-II-Läsionen noch in die Kategorie der CEUS-Bosniak-III-Läsionen zugeteilt werden können. Das „F“ in CEUS-Bosniak-IIF steht für die Verlaufskontrolle (Follow-up). Läsionen die aufgrund ihrer Größe (>3cm) oder aufgrund von mehreren feinen Septen, kurzstreckigen Wandverdickungen oder einer diskreten Kontrastmittelaufnahme der Septenwand minimal komplexer als CEUS-Bosniak-II-Läsionen erscheinen, werden als kontrollwürdig eingestuft und in diese Gruppe eingeteilt. (Clevvert et al., 2010; Stock, 2021) (vgl. Abbildung 8)

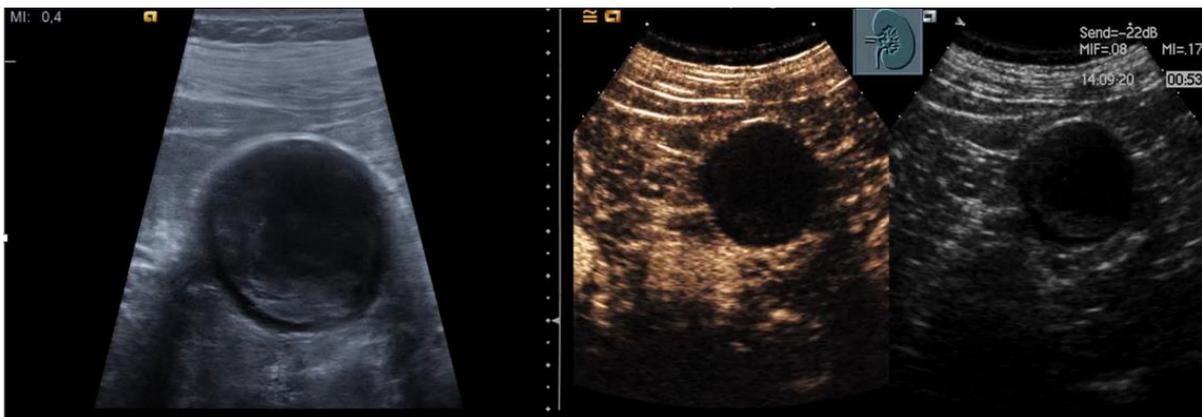


Abbildung 8: CEUS-Bosniak-IIF-Läsion: Im B-Bild (a) zeigt sich eine große, nicht ganz echoleere Nierenläsion; Im kontrastmittelverstärktem Ultraschall (b) zeigt sich eine diskrete Kontrastmittelaufnahme in die minimal verdickte Zystenwand, es zeigt sich jedoch keine intraläsionale Kontrastmittelaufnahme; mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Konrad Stock

CEUS-Bosniak-III-Läsionen zeigen eine deutlich verdickte und unregelmäßige Zystenwand oder Septen mit deutlicher Kontrastmittelaufnahme (Stock, 2021). (vgl. Abbildung 9) CEUS-Bosniak-IV-Läsionen weisen ähnliche Eigenschaften wie die CEUS-Bosniak-III-Läsionen auf, besitzen jedoch zusätzlich kontrastmittelaufnehmende solide Anteile (Clevvert et al., 2010). (vgl. Abbildung 10)



Abbildung 9: CEUS-Bosniak-III-Läsion in B-Bild- (a) mit angedeuteter Wandverdickung und zahlreichen unregelmäßig verdickte Septierungen; in der Farbdopplersonographie (b) mit randständiger Vaskularisierung; im kontrastmittelverstärktem Ultraschall (c) mit deutlicher Kontrastmittelaufnahme der Zystenwand sowie Kontrastmittelaufnahme der unregelmäßigen Septen; mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Konrad Stock



Abbildung 10: CEUS-Bosniak-IV-Läsion in B-Bild- (a), Farbdopplersonographie (b) und kontrastmittelverstärktem Ultraschall (c): nach Resektion und histopathologischer Analyse erwies sich die Läsion als MCRNLMP (Vgl. Abbildung 4), mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Konrad Stock

3.1.4.4 Untergeordnete Rolle der Biopsie in der Diagnostik zystischer Nierenläsionen

Die Biopsie spielt in der Diagnostik von komplexen zystischen Nierenläsionen eine untergeordnete Rolle (Schoots et al., 2017). Auch die S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms empfiehlt von einer Biopsie zystischer Raumforderungen abzusehen. Grund hierfür ist die geringe Wahrscheinlichkeit mit der Biopsie die soliden Anteile der zystischen Läsion adäquat zu erfassen, wodurch der Ausschluss eines malignen Befundes ermöglicht würde.

Zudem besteht potentiell die Gefahr durch die Eröffnung einer Zyste Tumorzellen zu verbreiten. ("S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms," 2023) Bei komplexen zystischen Läsionen mit soliden Anteilen (CEUS/CT-Bosniak-IV) kann in ausgewählten Fällen, zum Beispiel bei multimorbiden älteren Patienten, eine Biopsie der soliden Komponenten in Betracht gezogen werden, um das Vorhandensein eines bösartigen Tumors zu bestätigen und die Therapieentscheidung zu erleichtern (Richard et al., 2017).

3.1.5 Therapie

Es gibt keine aktuellen Leitlinien zur Behandlung oder Nachsorge von zystischen Nierenläsionen im Erwachsenenalter, sodass die Empfehlungen in erster Linie auf Expertenmeinungen beruhen (Weibl et al., 2017). Insbesondere die Handlungsempfehlungen basierend auf der CEUS-Bosniak-Klassifikation sind erst in den letzten Jahren entstanden und wurden noch nicht in größeren prospektiven randomisierten Studien untersucht. So stützen sich viele Handlungsempfehlungen primär auf die CT-basierte Bosniak-Klassifikation. Die meisten zystischen Nierenraumforderungen sind einfache Nierenzysten (CT-Bosniak-I/-II) und bedürfen keiner weiteren Abklärung oder Therapie. Patienten mit einer CT-Bosniak-IIF-Läsion sollten regelmäßige bildgebende Kontrollen erhalten, da bei diesen Läsionen ein geringes Malignitätsrisiko besteht. Die Überwachung von CT-Bosniak-IIF-Läsionen mittels Bildgebung hat sich bereits in mehreren Studien als wirksam erwiesen. Für CT-Bosniak-III-Läsionen liegen bisher nur wenige Daten vor. (Schoots et al., 2017)

Es gibt jedoch keinen Konsens oder ein evidenzbasiertes Intervall für die Nachsorgeuntersuchungen (Whelan, 2010). Sollte es zu einem Progress einer suspekten Nierenzyste kommen, ist dieser in den ersten zwei Jahren nach Erstdiagnose wahrscheinlicher und tritt selten nach fünf Jahren auf (Richard et al., 2017). Aufgrund dessen wird zunächst eine halbjährliche, dann eine jährliche Nachsorge über einen Zeitraum von vier bis fünf Jahren empfohlen. In individuellen Fällen kann eine längere oder kürzere Nachbeobachtungszeit angebracht sein. (Hindman et al., 2014; Richard et al., 2017) Die Nachsorge sollte mittels Ultraschall oder MRT erfolgen um die Strahlenbelastung zu reduzieren. Für die Kategorie der CT-Bosniak-III- und -IV-Läsionen wurde bis vor kurzem gleichermaßen eine chirurgische Resektion empfohlen. (Whelan, 2010)

In den letzten Jahren hat sich die Denkweise von der strikten Resektion aller CT-Bosniak-III-Läsionen abgewendet, wobei dies angesichts der geringen Datenlage individuell entschieden werden muss (Ljungberg et al., 2022; Richard et al., 2017).

Wichtig anzumerken ist, dass die verschiedenen Bosniak-Klassifikationen nicht die klinischen Faktoren, einschließlich des Alters des Patienten, seiner Begleiterkrankungen, der klinischen Vorgeschichte sowie die aktuelle Symptomatik berücksichtigen. Letztendlich muss das Management für jeden Fall individuell abgestimmt werden. (Israel et al., 2005)

Wird eine malignitätssuspekte Nierenläsion reseziert, so sollte, wenn technisch möglich, nierenerhaltend operiert werden. Die Nierenteilresektion (partielle Nephrektomie) kann offen, laparoskopisch oder roboterassistiert erfolgen. Die Wahl des Operationsverfahrens liegt hier beim Operateur. Ist eine organerhaltende Operation nicht möglich, sollte eine minimal-invasive totale Nephrektomie erfolgen. Roboter-assistierte Nierenteilresektionen weisen geringere Komplikationsraten und eine kürzere stationäre Aufenthaltsdauer bei vergleichbaren funktionellen und onkologischen Ergebnissen auf. Die roboterassistierte totale Nephrektomie ist hingegen bei vergleichbaren Komplikationsraten und höheren Kosten der laparoskopischen totalen Nephrektomie nicht überlegen. ("S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms," 2023)

Wird von einer operativen Therapie aufgrund eines hohen Operationsrisikos bei erhöhter Komorbidität oder begrenzter Lebenserwartung oder aufgrund des Patientenwillen zunächst abgesehen, kann ein beobachtendes und abwartendes Vorgehen (active surveillance) in Betracht gezogen werden. Auch hier gibt es keinen Konsens über ein bestimmtes Überwachungsschema. Wenn eine aktive Überwachung in Betracht gezogen wird, erscheint es sinnvoll diese Läsionen in den ersten zwei Jahren alle sechs Monate zu reevaluieren. Danach sollten jährliche bildgebende Kontrollen erfolgen, solange sich die Läsion stabil verhält. (Richard et al., 2017)

Auch wenn die meisten einfachen Nierenzysten keine Symptome verursachen und keiner Therapie bedürfen, können sie gelegentlich groß genug werden um Schmerzen oder eine Obstruktion des Nierenbeckenkelchsystems zu verursachen. Auch rezidivierende Infektionen und Hämaturie können Indikation für die Sanierung einer einfachen Nierenzyste darstellen. Es gibt verschiedene minimal-invasive Verfahren, wie die laparoskopische Dekortikation und die perkutane Aspirations-Sklerotherapie.

Beide Verfahren gelten als effizient und erzielen gute langfristige Ergebnisse. (Bas et al., 2015)

3.2 Sonographie der Nieren - Kontrastverstärkter Ultraschall (CEUS)

Die Ultraschalldiagnostik ist als weitverfügbare bildgebende Modalität ideal für die Beurteilung zystischer Nierenläsionen. Die Basis der Ultraschalluntersuchung der Nieren ist der B-Mode und die farbkodierter Dopplersonografie. Mit der Einführung des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls steht nun eine weitere Modalität zur Verfügung, die einen großen Beitrag zur klinischen Ultraschalldiagnostik liefert. Im B-Bild lassen sich im Ultraschall anatomische und morphologische Merkmale parenchymatöser Organe darstellen. Die farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) liefert Informationen über Blutflussgeschwindigkeiten. Durch die FKDS können jedoch nur große Gefäße in geeigneten Strömungswinkeln, mit Signalen oberhalb des Rauschpegels und mit Flussgeschwindigkeiten oberhalb des Schwellenwerts des Wandfilters dargestellt werden. Langsame Blutflüsse mit geringem Volumen können nicht detektiert werden. (Greis, 2004)

Dank des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls ist man inzwischen in der Lage das fließende Blutvolumen unabhängig von der Flussgeschwindigkeit zu quantifizieren und Mikrozirkulation mit hoher Empfindlichkeit darzustellen. So kann die Perfusion feinsten Strukturen im Ultraschall sichtbar gemacht werden. (Greis, 2014)

Die ersten Leitlinien für den Einsatz von CEUS wurden 2004 von der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) veröffentlicht und fokussieren sich hauptsächlich auf die Anwendung von CEUS für die Leber (Albrecht et al., 2004). In den folgenden Jahren wurden viele neue Anwendungsbereiche für CEUS neben der Leberultraschallographie entwickelt (Sidhu et al., 2018).

Das intravenös applizierte Ultraschallkontrastmittel besteht aus kleinen gasgefüllten Mikrobläschen, die durch eine Phospholipid-Hülle stabilisiert werden. Je nach Hersteller enthalten die Mikrobläschen Luft oder schwer lösliche Gase, wie Schwefelhexafluorid oder Perflutren, welche die Stabilität der Mikrobläschen verbessern. (Albrecht et al., 2004) Das in Europa am häufigsten verwendete Ultraschallkontrastmittel (SonoVue®) enthält Mikrobläschen, welche in ihrer flexiblen Phospholipid-Hülle Schwefelhexafluorid, ein hydrophobes Gas, einschließen. (vgl.

Abbildung 11) Die geringe Löslichkeit in Wasser verhindert die Diffusion des Gases in das umgebende Blut. (Greis, 2009) Die Mikrobläschen haben eine durchschnittliche Größe von 2 – 10 µm, was ungefähr der Größe eines einzelnen Erythrozyten entspricht. Aufgrund dieses geringen Durchmessers und der Verformbarkeit der Mikrobläschen ist das Ultraschallkontrastmittel frei kapillargängig (Greis, 2004; Rübenthaler et al., 2016). Die bahnbrechende technische Innovation, welche die Anwendung des Ultraschallkontrastmittels erst ermöglichte, ist die Einführung kontrastmittelspezifischer Bildgebungsmodalitäten. Diese ermöglichten eine direkte Visualisierung von Signalen, die von den Mikrobläschen unabhängig von ihrer Geschwindigkeit abgegeben werden. (Greis, 2014) Durch Ultraschallimpulse mit niedrigem Schalldruck werden die Mikrobläschen in Schwingungen versetzt. Die Mikrobläschen erzeugen durch ihre nicht-lineare Oszillation Signale, welche sich von den Signalen unterscheiden, die durch das Gewebe zurückgeworfen werden. So ermöglicht das Ultraschallkontrastmittel die Darstellung des Blutvolumens und der Perfusion von parenchymatischem Gewebe mit extrem hoher Empfindlichkeit und hoher räumlicher Auflösung. (Albrecht et al., 2004; Greis, 2014)

Das Ultraschallkontrastmittel tritt im Gegensatz zu den herkömmlich verwendeten CT- und MRT-Kontrastmitteln nicht in den Extrazellulärraum über, sondern verbleibt in den Gefäßen (Albrecht et al., 2004). Der Gasanteil des Ultraschallkontrastmittels wird größtenteils respiratorisch eliminiert und die in der Hülle enthaltenen Phospholipide werden endogen metabolisiert, ohne dabei Einfluss auf die Funktion der Nieren oder der Schilddrüse zu nehmen (Morel et al., 2000; Sidhu et al., 2018).

Der große Vorteil des CEUS ist die Möglichkeit die Kontrastmittelanreicherung im Gewebe in Echtzeit verfolgen zu können (Albrecht et al., 2004). Zusätzlich sind Ultraschallkontrastmittel weder nephrotoxisch noch kardiotoxisch und das Auftreten von anaphylaktische Reaktionen ist mit einem Risiko von ca. 1:10000 als sehr gering einzuschätzen (Piscaglia et al., 2006; Solivetti et al., 2012; ter Haar, 2009).

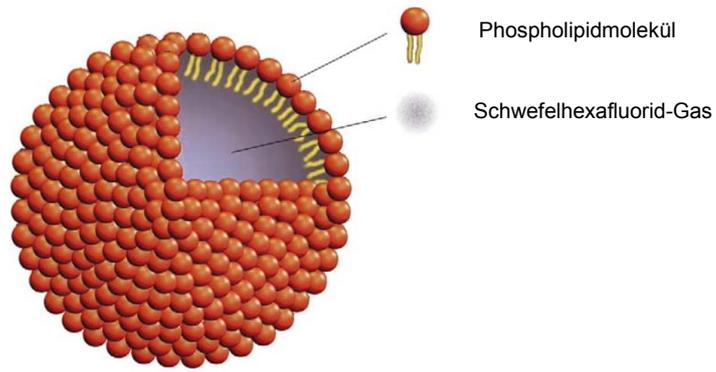


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Zusammensetzung eines Mikrobläschen des Ultraschallkontrastmittels von SonoVue®, (Greis, 2009)

4 Zielsetzung und Fragestellung

Im Fokus dieser Studie steht die klinische Anwendung des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls in der Diagnostik von zystischen Nierenläsionen. Ziel war es, den kontrastmittelverstärkten Ultraschall mit den aktuellen Bildgebungsstandards, CT und MRT, auf der Basis der histopathologischen Diagnosen zu vergleichen und eine Empfehlung für den alltäglichen Umgang mit zystischen Nierenläsionen auszusprechen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass die ehemals nur auf die CT-Bildgebung bezogene Bosniak-Klassifikation inzwischen auch auf den kontrastmittelverstärkten Ultraschall übertragen wurde.

Die CT-Bosniak-Klassifikation, die nun seit fast 40 Jahren verwendet wird, hat sich im klinischen Alltag zur Einschätzung zystischer Nierenläsionen etabliert, allerdings mit dem Nachteil, dass CT-Bosniak-IIF und -III das gesamte Spektrum gutartiger und bösartiger Läsionen umfassen. Insbesondere die CT-Bosniak-III-Kategorie birgt das Risiko einer Übertherapie durch Resektion. (Bosniak, 2012; Schoots et al., 2017) Hier sehen wir großes Potential der CEUS-Bosniak-Klassifikation und die Notwendigkeit, ein zuverlässigeres System zu entwickeln, mithilfe dessen Patienten identifiziert werden können, die von einer chirurgischen Behandlung profitieren.

Im Umgang mit zystischen Nierenläsionen stützen sich die Therapieempfehlungen bisher primär nur auf Expertenmeinungen und besonders für die CEUS-Bosniak-Klassifikation gibt es bislang noch keinen klar definierten Handlungsleitfaden.

Diese Daten sollen ein authentisches Bild des bisherigen diagnostischen Managements von zystischen Nierenläsionen an unserem Universitätsklinikum darstellen. Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur Diagnosesicherheit und damit zur Patientensicherheit durch Vermeidung von Überbehandlung liefern. Um dies zu erreichen, wurde auf Basis unserer Daten ein praktischer Leitfaden für den Umgang mit zystischen Nierenläsionen im klinischen Alltag erstellt, der auf unserem multimodalen Datensatz, unseren klinischen Erfahrungen und der aktuellen Literatur basiert.

Außerdem soll das Wachstumsverhalten von CEUS-Bosniak-IIF-, -III-, und -IV-Zysten analysiert werden, um die Rolle des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls in der Verlaufsbeurteilung von zystischen Nierenläsionen hervorzuheben.

5 Veröffentlichung der Daten

Der Großteil der hier genannten Daten und Ergebnisse wurde bereits im August 2022 im World Journal of Urology veröffentlicht (Herms et al., 2022) und auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie 2022 in Hamburg vorgestellt. Im Folgendem sind die bereits veröffentlichten Daten an den absatzweisen Verweisen zu erkennen.

6 Material und Methodik

6.1 Studiendesign

Es erfolgte die retrospektive Analyse von Daten, die im Zeitraum von August 2013 bis August 2021 im Klinikum rechts der Isar München, erhoben wurden (Herms et al., 2022).

6.2 Ethikstatement

Die ethische Genehmigung der Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München erteilt (40/21 S-EB) (Herms et al., 2022).

6.3 Patientenpopulation

6.3.1 Rekrutierungsmethoden

Durch eine Datenbankabfrage des internen Krankenhausinformationssystem (SAP-System) des Universitätsklinikums rechts der Isar München erfolgte die Identifikation von Patienten, die im Zeitraum von August 2013 bis August 2021 die Diagnose einer zystischen Nierenläsion erhalten haben, welche mit der CEUS-Bosniak-Klassifikation klassifiziert wurde (Herms et al., 2022).

6.3.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die im oben genannten Zeitraum die Diagnose einer CEUS-Bosniak-IIF, -III oder -IV-Läsion erhalten haben (Herms et al., 2022).

6.3.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Transplantatnieren, sowie Patienten bei denen weder die Resektion der CEUS-Bosniak-Läsion mit anschließender histopathologischen Analyse, noch eine den Auswertungskriterien entsprechende Ultraschall Follow-up Untersuchung erfolgte (Herms et al., 2022). (siehe 3.4.2.1)

6.4 Datenerfassung

6.4.1 Patientenmerkmale

Die klinischen Daten aller Patienten, wie Geschlecht, Größe, Gewicht, Geburtsdatum und Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der CEUS-Bosniak-Läsion, wurden aus den im SAP-System gespeicherten Routinebefunden der im Nephrologischen Ultraschall des Klinikum rechts der Isar durchgeführten Ultraschalluntersuchungen entnommen. Die Größe sowie das Gewicht der Patienten wurden später von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

6.4.2 Zystenmerkmale

6.4.2.1 Ultraschallbefunde

Aus den Routinebefunden der Ultraschalluntersuchungen wurden zusätzlich zu den oben genannten Patientenmerkmalen folgende Daten erfasst:

- Kalenderdaten der Ultraschalluntersuchungen
- Lage der zystischen Nierenläsion
- Größe der Läsion in drei Ebenen
- Einteilung der Läsion nach der CEUS-Bosniak-Klassifikation
- Anzahl und Kalenderdaten der Follow-Up-Ultraschalluntersuchungen

Von der weiteren Analyse wurde die Lage der zystischen Nierenläsion, sowie die Anzahl der Follow-Up-Ultraschalluntersuchungen ausgeschlossen.

Nur Ultraschallbefunde, die alle oben genannten Daten enthielten, wurden in die Analyse integriert.

Alle Ultraschalluntersuchungen wurden im Nephrologischen Ultraschall (DEGUM-zertifiziertes Ultraschall-Labor) des Klinikums rechts der Isar München durchgeführt. (Herms et al., 2022)

Alle initialen CEUS-Untersuchungen wurden von einem Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie (DEGUM-III) mit mehr als 10 Jahren Erfahrung im diagnostischen und interventionellen Ultraschall durchgeführt (Herms et al., 2022).

Während des 8-jährigen Studienzeitraums wurden vier High-End-Ultraschallgeräte verwendet:

- Siemens-Acuson S2000 Ultraschallsystem (Siemens Medical Solutions, Mountain View, USA)

- Siemens-Acuson Sequoia 512 Ultraschallsystem (Siemens Medical Solutions, Mountain View, USA)
- Siemens-Acuson Sequoia Ultraschallsystem (Siemens Healthineers, Mountain View, USA)
- Logic E9 (GE Healthcare, Chicago, USA)

Zu den Ultraschallmodalitäten gehörten B-Mode (brightness mode), Pulsed-wave Doppler (PW-Doppler), Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) und CEUS. Für die CEUS-Untersuchungen wurde das Siemens-Acuson Sequoia 512 Ultraschallsystem verwendet. Je nach Statur der Patienten und Läsionstiefe wurden konvexe (4C1, 5C1, 6C2, 8C3) sowie lineare Ultraschallköpfe (9L4, 10L4, 18L6) verwendet. (Herms et al., 2022)

Als Ultraschallkontrastmittel für alle CEUS-Untersuchungen wurde Schwefelhexafluorid (Sonovue®, Bracco Imaging, Mailand, Italien) verwendet. Alle Patienten wurden vor der CEUS-Untersuchung über deren Risiken aufgeklärt und gaben ihre informierte schriftliche Einwilligung zur Verwendung des Ultraschallkontrastmittels. Die CEUS-Untersuchungen wurden bei allen eingeschlossenen Patienten erfolgreich durchgeführt, ohne dass unerwünschte Nebenwirkungen dokumentiert wurden. (Herms et al., 2022)

Für die Analyse des Wachstumsverhaltens der zystischen Nierenläsionen wurden alle Ultraschall Follow-up Untersuchungen erfasst, die im Nephrologischen Ultraschall des Klinikums rechts der Isar München erfolgten und bei denen die zystische Nierenläsion in drei Ebenen vermessen wurden. Bei Läsionen, die mehreren Ultraschall-Untersuchungen untergingen, wurden die Durchmesser und das Volumen der ersten und der letzten Ultraschall-Untersuchung erhoben. (Herms et al., 2022)

Zur Berechnung des Zystenvolumens wurden die im Routinebefund dokumentierten Durchmesser herangezogen. Das Läsionsvolumen wurde anhand der Formel für das Volumen im Inneren von Rotationsellipsoiden berechnet:

$$V = \frac{4\pi}{3} a^2 c. \text{ (vgl. Abbildung 12)}$$

Da die Routinebefunde der Ultraschalluntersuchungen Daten über drei Durchmesser (x, y und z) lieferten, wurde das Volumen nach folgender Formel berechnet:

$$V = \frac{4\pi}{3} \frac{x}{2} \frac{y}{2} \frac{z}{2} = \frac{\pi}{6} xyz.$$

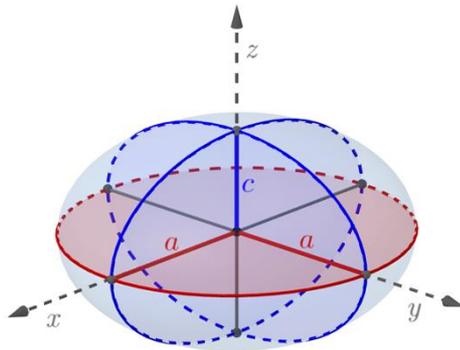


Abbildung 12: Schematische Darstellung eines Rotationsellipsoids

Der größte Durchmesser, sowie das Volumen der ersten und letzten Ultraschalluntersuchung, wurden zur Bewertung des Wachstumsverhalten der zystischen Nierenläsionen herangezogen. Eine Größenänderung wurde als eine Abweichung von mindestens 10% im maximalen Durchmesser im Vergleich zur Erstuntersuchung definiert. (Herms et al., 2022)

Aufgrund der Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurde primär die Änderung des maximalen Durchmessers und nicht des errechneten Volumens für die Einschätzung des Wachstumsverhaltens der zystischen Nierenläsionen herangezogen. (vgl. Park et al., 2015; Terada et al., 2008)

6.4.2.2 Radiologische Befunde

Die Kalenderdaten der radiologischen Bildgebung wurden aus dem SAP-System des Klinikums rechts der Isar entnommen. Da die schriftlichen Befunde der durchgeführten CT- und MRT-Bildgebungen größtenteils nicht im klinikinternen SAP-System gespeichert waren, wurden alle präoperativen CT- und MRT-Bilder von einem erfahrenen Facharzt für Radiologie erneut begutachtet. (Herms et al., 2022) Die CT- und MRT-Bilder wurden mittels PACS (Sectra IDS7) analysiert und nach der CT- bzw. MRT-Bosniak-Klassifikation klassifiziert (Herms et al., 2022). Da die kontrastmittelverstärkte CT- und MRT-Bildgebung derzeit gleichermaßen den klinischen Bildgebungsstandard in der Beurteilung von komplexen zystischen Nierenläsionen darstellen, werden entsprechend der klinischen Routine die CT- und

MRT-Bosniak-Klassifikationen in unserer Analyse als gleichwertig betrachtet und im Folgenden als CT/MRT-Bosniak-Klassifikation bezeichnet (Herms et al., 2022). CT- und MRT-Follow-Up-Untersuchungen wurden nicht ausgewertet, nachbefundet oder analysiert.

6.4.2.3 *Operationsberichte*

Aus den im SAP-System gespeicherten Operationsberichten wurden folgende Daten erfasst:

- Kalenderdatum der Operation
- Art der Operation (partielle oder totale Nephrektomie)

6.4.2.4 *Histopathologische Befunde*

Die histopathologischen Befunde aller eingeschlossener Patienten, bei denen eine partielle oder totale Nephrektomie erfolgt war, wurden aus den im Archiv des Instituts für Pathologie der Technischen Universität München gespeicherten Routinebefunden der postoperativen histopathologischen Analysen entnommen (Herms et al., 2022). Ausgewählte Fälle wurden gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation durch zertifizierte Pathologen mit Fachkenntnissen in urologischer Pathologie reklassifiziert (Herms et al., 2022; Moch et al., 2016).

6.5 *Datenverarbeitung und Statistische Auswertung*

Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert und in Excel gespeichert. Für die statistische Auswertung erfolgte die Übertragung der pseudonymisierten Daten in SPSS v. 27 (IBM SPSS Statistics for Mac, Armonk, NY, IBM Corp). Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit Interquartilsbereich (IQR) angegeben. Häufigkeiten und Proportionen wurden verwendet um kategoriale Variablen zu beschreiben. Mit Hilfe des Cohen's Kappa Koeffizienten wurde die Übereinstimmung zwischen der CEUS-Bosniak-Klassifikation und der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation ermittelt. Ein Schwellenwert von $p < 0,05$ (zweiseitig) wurde als signifikant angesehen. (Herms et al., 2022)

7 Ergebnisse

7.1 Studienpopulation

Die Datenbankabfrage des internen Krankenhausinformationssystem resultierte in 247 Patienten mit insgesamt 262 CEUS-Bosniak-IIF-, -III- oder -IV-Läsionen. Nach Ausschluss der für die Analyse ungeeigneten Patienten (siehe 3.3.3) wurden die Daten zu 156 zystischen Nierenläsionen erfasst. (146 Patienten; Medianalter: 59 Jahre, von 29 bis 81 Jahre; 97 Männer, 49 Frauen) (Herms et al., 2022). (Abbildung 13)

Bei 105/156 Läsionen (67,3%) war die Auswertung von Ultraschallverlaufskontrollen möglich. 55/156 Läsionen (35,2%) wurden reseziert und die histopathologischen Befunde konnten ausgewertet werden. Bei 52/55 (94,5%) resezierten Läsionen war die Nachbefundung der CT/MRT-Bilder nach der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation möglich (Herms et al., 2022).

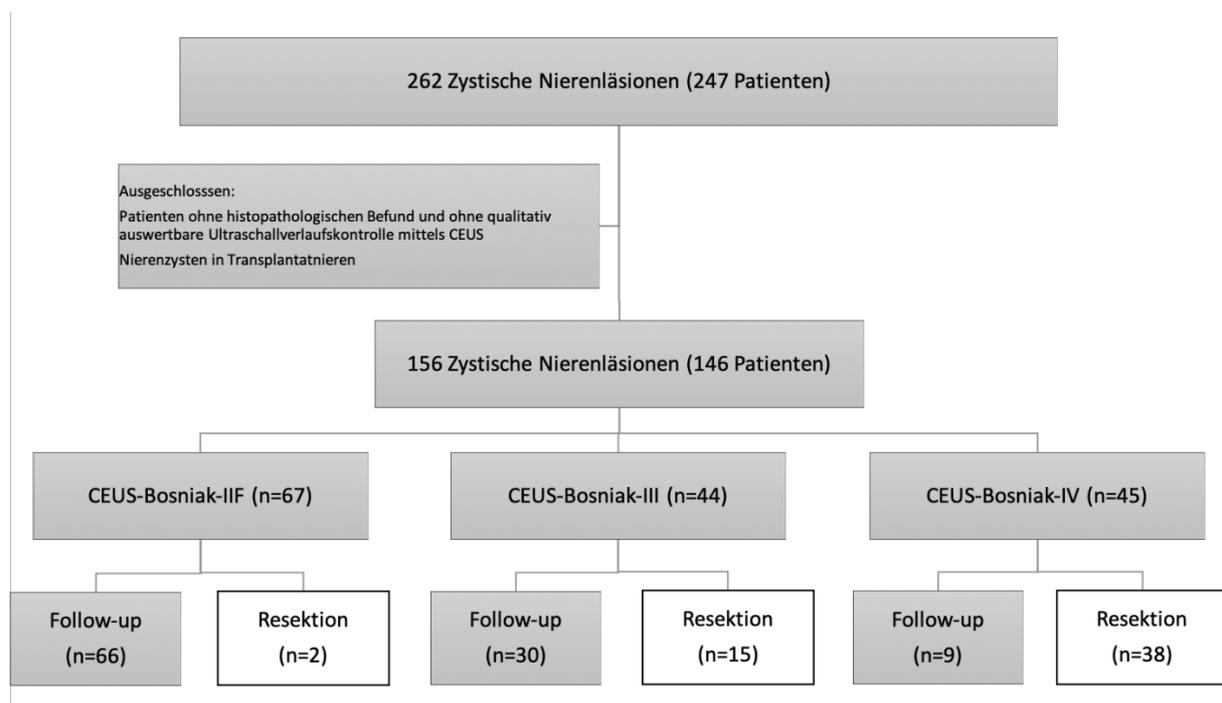


Abbildung 13: Studienpopulation (vgl. Herms et al., 2022)

7.2 Korrelation der CEUS-Bosniak-Klassifikation mit der Histopathologie

Alle resezierten Läsionen enthielten makroskopisch sichtbare zystische Anteile.

Während die beiden CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen (n=2) als einfache Nierenzysten diagnostiziert wurden, umfassten die Kategorien der CEUS-Bosniak-III (n=15) und CEUS-Bosniak-IV (n=38) Läsionen benigne und maligne Befunde. (Herms et al., 2022) CEUS-Bosniak-III-Läsionen waren in 6/15 Fällen (40%) benigne und in 9/15 Fällen (60%) maligne. CEUS-Bosniak-IV-Läsionen waren in 3/38 Fällen (7,9%) benigne und in 35/38 Fällen (92,1%) maligne. Die histopathologischen Diagnosen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. (Herms et al., 2022)

Einfache Nierenzysten, die als CEUS-Bosniak-III klassifiziert wurden, zeigten ausgedehnte Blutungen, regressive Veränderungen und brückenbildende Fibrosen. Die neue WHO-Entität der multilokulär zystischen Neoplasie der Niere von geringem malignem Potenzial (MCRNLMP) wurde durch CEUS sowohl als CEUS-Bosniak-III (n=3) als auch als CEUS-Bosniak-IV (n=4) klassifiziert. (Herms et al., 2022)

CEUS-Bosniak-Kategorie (n=55)	Histopathologische Analyse
CEUS-Bosniak-IIF (n=2)	Einfache Nierenzyste (2/2; 100%)
CEUS-Bosniak-III (n=15)	Einfache Nierenzyste (4/15; 26,7%) Zystisches Nephrom/MEST (2/15; 13,3%) MCRNLMP (3/15; 20%) Klarzelliges RCC (6/15; 40%)
CEUS-Bosniak-IV (n=38)	Einfache Nierenzyste (2/38; 5,3%) Zystisches Nephrom/MEST (1/38; 2,6%) MCRNLMP (4/38; 10,5%) Klarzelliges RCC (17/38; 44,7%) Papilläres RCC (10/38; 26,3%) Chromophobes RCC (2/38; 5,2%) Nicht klassifiziertes RCC (2/38; 5,2%)

Tabelle 2: Histopathologische Befunde der resezierten CEUS-Bosniak-IIF-, -III- und -IV-Läsionen (vgl. Herms et al., 2022)

7.3 Korrelation der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation mit der Histopathologie

Präoperative CT- oder MRT-Bilder waren bei 52/55 der resezierten Läsionen verfügbar, darunter eine CT/MRT-Bosniak-I-Läsionen, eine CT/MRT-Bosniak-II, fünf CT/MRT-Bosniak-IIF-Läsionen, 24 CT/MRT-Bosniak-III-Läsionen und 21 CT/MRT-Bosniak-IV-Läsionen. Während die CT/MRT-Bosniak-I/II-Läsionen benigne waren, umfassten die CT/MRT-Bosniak-IIF-, -III- und -IV-Läsionen sowohl benigne als auch maligne Befunde. CT/MRT-Bosniak-IIF-Läsionen waren in 1/5 Fällen (20%) benigne und in 4/5 Fällen (80%) maligne. CT/MRT-Bosniak-III-Läsionen waren in 5/24 Fällen (20,8%) benigne und in 19/24 Fällen (79,2%) maligne. CT/MRT-Bosniak-IV-Läsionen waren in 1/21 Fällen (4,8%) benigne und in 20/21 Fällen (95,2%) maligne. Die histopathologischen Diagnosen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

(Herms et al., 2022)

CT/MRT-Bosniak-Kategorie (n=52)	Histopathologische Analyse
CT/MRT-Bosniak-I (n=1)	Einfache Nierenzyste (1/1; 100%)
CT/MRT-Bosniak-II (n=1)	Einfache Nierenzyste (1/1; 100%)
CT/MRT-Bosniak-IIF (n=5)	Einfache Nierenzyste (1/5; 20%) MCRNLMP (1/5; 20%) Klarzelliges RCC (1/5; 20%) Papilläres RCC (1/5; 20%) Chromophobes RCC (1/5; 20%)
CT/MRT-Bosniak-III (n=24)	Einfache Nierenzyste (2/24; 8,3%) Zystisches Nephrom/MEST (3/24; 12,5%) MCRNLMP (6/24; 25%) Klarzelliges RCC (12/24; 50%) Papilläres RCC (1/24; 4,2%)
CT/MRT-Bosniak-IV (n=21)	Einfache Nierenzyste (1/21; 4,8%) Klarzelliges RCC (10/21; 47,6%) Papilläres RCC (7/21; 33,3%) Chromophobes RCC (3/21; 14,3%)

Tabelle 3: Histopathologische Befunde der resezierten CT/MRT-Bosniak-Läsionen (vgl. Herms et al., 2022)

7.4 Übereinstimmung der CEUS-Bosniak-Klassifikation mit der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation

Die CEUS-Bosniak-Klassifikation stimmte in 57,7% (30/52) mit der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation überein. Der Cohen's Kappa Koeffizient von $\kappa = 0,28$ zeigt eine geringe bis mäßige Übereinstimmung zwischen den beiden Klassifikationen ($p = 0,004$). (Altman, 1991; Landis et al., 1977). (Herms et al., 2022)

In 42,3% (22/52) stimmte die CEUS-Bosniak-Klassifikation nicht mit der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation überein. Bei 40,4% (21/52) ergab die CEUS-Bosniak-Klassifikation eine höhere Kategorie als die CT/MRT-Bosniak-Klassifikation, bei 1/52 Läsionen ergab die CEUS-Bosniak-Klassifikation eine niedrigere Kategorie als die CT/MRT-Bosniak-Klassifikation. Läsionen, bei denen die CEUS-Bosniak-Klassifikation eine höhere Kategorie als die CT/MRT-Bosniak-Klassifikation ergab, waren:

- Zwei CT/MRT-Bosniak-I/II-Läsionen (n=2) wurden von CEUS als CEUS-Bosniak-III-Läsionen eingestuft, in der Pathologie zeigten sich benigne einfache Nierenzysten.
- Eine CT/MRT-Bosniak-IIF-Läsion (n=5) wurde von CEUS als CEUS-Bosniak-III-Läsion bewertet, die Pathologie ergab eine MCRNLMP.
- Drei CT/MRT-Bosniak-IIF-Läsionen (n=5) wurden als CEUS-Bosniak-IV-Läsionen eingestuft, die Pathologie ergab ein chromophobes RCC, ein papilläres RCC und ein klarzelliges RCC.
- 15 CT/MRT-Bosniak-III-Läsionen (n=24) wurden als CEUS-Bosniak-IV-Läsionen eingestuft. In der Pathologie wurden zwei benigne Läsionen (einfache Nierenzyste, MEST) und 13 maligne Tumore festgestellt (acht klarzellige RCC, ein papilläres RCC und vier MCRNLMP).

(Herms et al., 2022)

Abbildung 14 zeigt die prozentualen Anteile der benignen, semimalignen und malignen Befunde der CT/MRT-Bosniak-IIF-, -III- und -IV-Läsionen sowie der CEUS-Bosniak-III- und -IV-Läsionen (Herms et al., 2022).

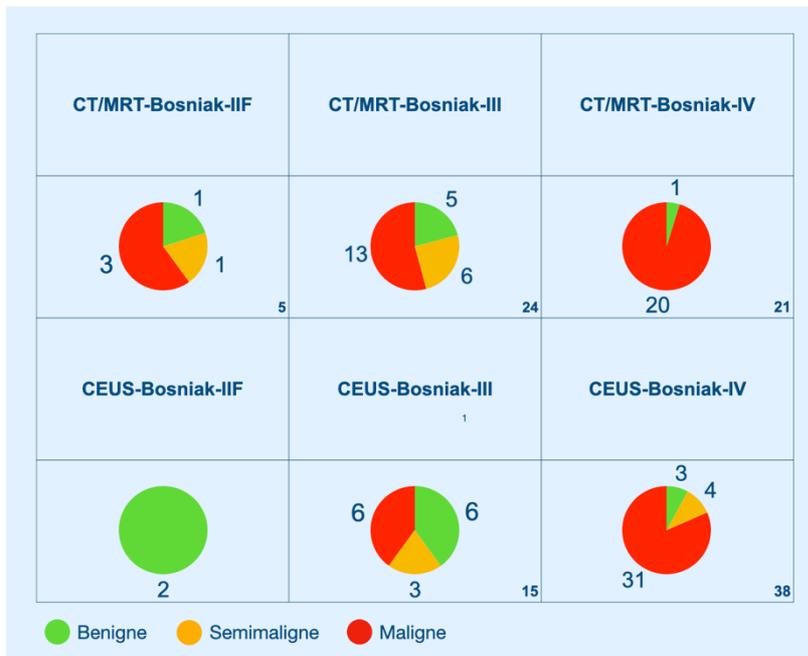


Abbildung 14: Vergleich der histopathologischen Befunde der CEUS-Bosniak-Klassifikation und der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation der resezierten Nierenzysten. Die Kreisdiagramme zeigen den prozentualen Anteil der benignen (grün), semimalignen (gelb) und malignen Befunde (rot); die Zahlen geben die Anzahl der Läsionen an. (vgl. Herms et al., 2022)

7.5 Ultraschall-Follow-up von CEUS-Bosniak-IIF-, -III- und -IV-Läsionen

Bei 66 CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen, 30 CEUS-Bosniak-III-Läsionen und neun CEUS-Bosniak-IV-Läsionen konnten Ultraschall-Follow-up-Untersuchungen ausgewertet werden. Die CEUS-Bosniak-IV-Läsionen, die nur beobachtet wurden, sind teilweise aufgrund von Komorbiditäten oder auf Wunsch des Patienten nicht reseziert worden. (Herms et al., 2022)

Die 66 CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen wurden im Median über einen Zeitraum von 2,1 Jahren (0,3 bis 9,4 Jahre) beobachtet. Die meisten CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen zeigten keine Änderung des maximalen Durchmessers um mehr als 10% (42,4%; 28/66), während bei 27,3% (18/66) eine Zunahme des maximalen Durchmessers mit einem maximalen Wachstum von 24 mm/Jahr beobachtet wurde. Eine Abnahme des maximalen Durchmessers wurde bei 30,3% (20/66) der CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen mit maximal 43 mm/Jahr festgestellt. (Herms et al., 2022)

Im Median zeigte sich eine Änderung des größten Durchmessers der CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen um 0mm/Jahr (IQR 3,2 mm/Jahr). Das Volumen der CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen veränderte sich im Median um 0 ml/Jahr (IQR 1,8 ml/Jahr), mit

Volumenveränderungen von maximal -42 ml/Jahr bis 596 ml/Jahr, über den Beobachtungszeitraum. (vgl. Tabelle 4)

Keine der CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen wurde im Beobachtungszeitraum in der CEUS-Bosniak-Klassifikation hochgestuft. Eine der CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen mit Follow-Up-Untersuchung wurde im Verlauf reseziert (Herms et al., 2022).

Die 30 CEUS-Bosniak-III-Läsionen wurden im Median über einen Zeitraum von 1,4 Jahren (0,5 bis 7,7 Jahre) beobachtet. 20% der Läsionen (6/30) nahmen in ihrer Größe zu (bis zu 10 mm/Jahr), 23,3% (7/30) nahmen in ihrer Größe ab (bis zu 11 mm/Jahr), während die meisten CEUS-Bosniak-III-Läsionen unverändert blieben (56,7%; 17/30). (Herms et al., 2022)

Im Median zeigte sich eine Änderung des größten Durchmessers der CEUS-Bosniak-III-Läsionen um 0mm/Jahr (IQR 3,2 mm/Jahr). Das Volumen der CEUS-Bosniak-III-Läsionen veränderte sich im Median um 0 ml/Jahr (IQR 8,5 ml/Jahr), mit Volumenveränderungen von maximal -22 ml/Jahr bis 47 ml/Jahr, über den Beobachtungszeitraum. (vgl. Tabelle 5)

Keine der CEUS-Bosniak-III-Läsionen wurde im Beobachtungszeitraum in der CEUS-Bosniak-Klassifikation hochgestuft, eine CEUS-Bosniak-III-Läsion wurde zu CEUS-Bosniak-IIF herabgestuft. Eine der CEUS-Bosniak-III-Läsionen mit Follow-Up-Untersuchung wurde im Verlauf reseziert (Herms et al., 2022).

Die neun CEUS-Bosniak-IV-Läsionen wurden im Median über einen Zeitraum von 1,1 Jahren beobachtet (0,7 bis 4,8 Jahre). Eine Größenzunahme wurde bei 44,4% (4/9) mit einem maximalen Wachstum von 4 mm/Jahr und eine Abnahme der Größe bei 22,2% (2/9) mit bis zu 47 mm/Jahr festgestellt. 33,3% (3/9) der CEUS-IV-Läsionen blieben unverändert. (Herms et al., 2022)

Im Median zeigte sich eine Änderung des größten Durchmessers der CEUS-Bosniak-IV-Läsionen um 0mm/Jahr (IQR 2,5 mm/Jahr). Das Volumen der CEUS-Bosniak-IV-Läsionen veränderte sich im Median um 0 ml/Jahr (IQR 1,7 ml/Jahr), mit Volumenveränderungen von maximal -254 ml/Jahr bis 5 ml/Jahr, über den Beobachtungszeitraum. (vgl. Tabelle 6)

Keine der CEUS-Bosniak-IV-Läsionen wurden im Beobachtungszeitraum herabgestuft. Zwei der CEUS-Bosniak-IV-Läsionen mit Follow-Up-Untersuchung wurden im Verlauf reseziert (Herms et al., 2022).

CEUS-Bosniak-IIF Zysten (n=66)			
	Beobachtungszeitraum	Größenänderung	Volumenänderung
Median	2,1 Jahre	0 mm/Jahr	0 ml/Jahr
IQR	2,1 Jahre	3,2 mm/Jahr	1,8 ml/Jahr
Range	0,3 bis 9,4 Jahre	-43 mm/Jahr bis 24 mm/Jahr	-42 ml/Jahr bis 596 ml/Jahr

Tabelle 4: Wachstumsverhalten der CEUS-Bosniak-IIF-Zysten (n=66)

CEUS-Bosniak-III Zysten (n=30)			
	Beobachtungszeitraum	Größenänderung	Volumenänderung
Median	1,4 Jahre	0 mm/Jahr	0 ml/Jahr
IQR	1,6 Jahre	3,2 mm/Jahr	5,8 ml/Jahr
Range	0,5 bis 7,7 Jahre	-11 mm/Jahr bis 10 mm/Jahr	-22 ml/Jahr bis 47 ml/Jahr

Tabelle 5: Wachstumsverhalten der CEUS-Bosniak-III-Zysten (n=30)

CEUS-Bosniak-IV Zysten (n=9)			
	Beobachtungszeitraum	Größenänderung	Volumenänderung
Median	1,1 Jahre	0 mm/Jahr	0 ml/Jahr
IQR	1,3 Jahre	2,5 mm/Jahr	1,7 ml/Jahr
Range	0,7 bis 4,8 Jahre	-47 mm/Jahr bis 4 mm/Jahr	-254 ml/Jahr bis 5 ml/Jahr

Tabelle 6: Wachstumsverhalten der CEUS-Bosniak-IV-Zysten (n=9)

8 Diskussion

8.1 Diskussion der Ergebnisse

Bislang gibt es nur wenige umfassende Auswertungen von CEUS-Bosniak-IIF-, -III- und -IV-Läsionen mit histopathologischer Korrelation. Unsere Studie ist unseres Wissens nach wohl eine der ersten ultraschallbasierten Studien, welche die histologischen Befunde in benigne, semimaligne und maligne einteilt und einen multimodalen Algorithmus entwickelt hat, in dem die CEUS-Bosniak-Klassifikation sowie die CT/MRT-Bosniak-Klassifikationen Beachtung finden und in dessen Zentrum ein interdisziplinäres Nierentumorboard steht. (siehe Punkt 8.6)

8.2 Divergenz zwischen der CEUS-Bosniak-Klassifikation und der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation

In unserer Studie stimmte die CEUS-Bosniak-Klassifikation in 57,7% (30/52) mit der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation überein. Der Cohen's Kappa Koeffizient von $\kappa = 0,28$ zeigt, übereinstimmend mit anderen Studien (Tshering Vogel et al., 2021), eine geringe bis mäßige Übereinstimmung zwischen den Klassifikationen. Andere Studien zeigen eine höhere Übereinstimmung zwischen der CT-Bosniak- und der CEUS-Bosniak-Klassifikation mit Cohen's Kappa Koeffizienten von 0.71 bis 0.86 (Graumann et al., 2016; Sanz et al., 2016).

In unserer Studie kam es bei 40,4% (21/52) der Läsionen unter Verwendung der CEUS-Bosniak-Klassifikation zu einer höheren Bosniak-Kategorie als durch die CT/MRT-Bosniak-Klassifikation. Diese höhere Einstufung der Läsionen durch den kontrastmittelverstärkten Ultraschall könnte darin begründet sein, dass durch CEUS bereits feinste Kontrastmittelanreicherungen der Zystenwand oder in dünnsten Septen sichtbar gemacht werden können (Lerchbaumer et al., 2020). Trotz der teils besseren Übereinstimmung der Klassifikationen in anderen Studien bleibt es essentiell, die verwendete Bildgebungs-Modalität immer anzugeben, um so auch in Zukunft Befunde richtig einordnen zu können.

8.3 Korrelation der CEUS-/CT/MRT-Bosniak-Klassifikation mit der Histopathologie - Heterogenität der histologischen Befunde

Abbildung 14 zeigt, dass in unserer Kohorte die CT/MRT-Bosniak-IV-Läsionen fast alle maligne waren (20/21; 95,2%), die CEUS-Bosniak-II-Läsionen ausschließlich benigne (2/2). Alle anderen CT/MRT- und CEUS-Bosniak-Kategorien umfassen das gesamte Spektrum benignen, semimaligner und maligne Befunde. Dies impliziert, dass die CT-Bosniak-IIF- und insbesondere die CT-/CEUS-Bosniak-III-Kategorien für die Therapieplanung nur begrenzt hilfreich sind. Anzumerken ist hier, dass Aufgrund der geringen Fallzahl, besonders in der Gruppe der resezierten CEUS-Bosniak-II-Läsionen (n=2), als auch der CT/MRT-Bosniak-I-, -II- und -IIF-Läsionen (n=1, n=1, n=5), die Ergebnisse nur eingeschränkt aussagekräftig sind.

Im Vergleich zu der etablierten CT-Bosniak-Klassifikation gibt es für die CEUS-Bosniak-Klassifikation wenige Studien, welche die Malignitätsraten der einzelnen Gruppen bestimmt haben. In unserer Studie erwiesen sich 60% der resezierten CEUS-Bosniak-III-Läsionen und 92% der resezierten CEUS-Bosniak-IV-Läsionen als maligne. Schwarze et al. (2020) zeigten, bei einer Fallzahl von 29 resezierten CEUS-Bosniak-III-Läsionen, eine ähnliche Malignitätsrate von 66%. Auch die Malignitätsraten der CT/MRT-Bosniak-III- und -IV-Läsionen sind bei 79% und 95% mit ähnlichen Studien vergleichbar (Vgl. Nouhaud et al., 2018). Große Metaanalysen haben Malignitätsraten von 9% (CT-Bosniak-II), 18% (CT-Bosniak-IIF), 51% (CT-Bosniak-III) und 86% (CT-Bosniak-IV) ermittelt (Schoots et al., 2017).

Doch zystische Nierenmalignome gehen nicht immer mit einer schlechten Prognose einher (Nouhaud et al., 2018). In unserer Studie werden die malignen Befunde aufgrund dessen in maligne und semimaligne aufteilt. Als semimaligne wird hier die multilokulär zystische Neoplasie von geringem malignem Potenzial eingeordnet. Multilokulär zystische Neoplasien von geringem malignem Potenzial gelten als nicht aggressiv und werden als Tumore mit geringem malignem Potenzial eingestuft (Moch et al., 2016). Sie weisen unabhängig von ihrem Erscheinungsmuster einen benignen Verlauf auf (Hindman et al., 2012). In unserer Studie ist die Entität der multilokulär zystischen Neoplasie von geringem malignem Potenzial in der Gruppe der CT/MRT-Bosniak-IIF- und -III- sowie in der Gruppe der CEUS-Bosniak-III und -IV-Läsionen zu finden. Auch andere Studien zeigen eine sehr variable Einordnung der multilokulär

zystischen Neoplasie von geringem malignem Potenzial in die CT-Bosniak-Klassifikation (CT-Bosniak-IIF-IV) (vgl. Hindman et al., 2012).

Die multilokulär zystische Neoplasie von geringem malignem Potenzial umfasst 10% - 30% der zystischen Nierenkarzinome (Schoots et al., 2017).

Zählt man in unserer Studie die multilokulär zystischen Neoplasien von geringem malignem Potenzial zu den nicht interventionsbedürftigen Läsionen wurden in unserer Kohorte 9/15 (60%) CEUS-Bosniak-III-Läsionen durch die chirurgische Resektion überbehandelt. Für die CEUS-Bosniak-IV-Läsionen war dies bei 7/38 (18%) Läsionen der Fall. (vgl. Tabelle 2)

Auch 11/24 (46%) der resezierten CT/MRT-Bosniak-III-Läsionen wiesen einen histopathologischen Befund mit benignem Verlauf auf. (vgl. Tabelle 3) Schoots et al. (2017) zeigten in einer großen Metaanalyse, dass 49% der CT-Bosniak-III-Läsionen überbehandelt wurden. Übereinstimmend zeigt sich auch in weiteren Studien, dass 40-60% der resezierten CT-Bosniak-III-Läsionen benigne sind (vgl. Smith et al., 2015; Smith et al., 2012; Weibl et al., 2015). Das zystische Nierenzellkarzinom weist häufig ein niedrigeres Tumorstadium und einen niedrigeren Schweregrad auf und hat im Vergleich zum soliden Nierenzellkarzinom eine bessere krebsspezifische Überlebensrate (Winters et al., 2015). Das relative Risiko, an einem klarzelligem Nierenzellkarzinom mit zystischer Architektur zu sterben, ist im Vergleich zu einem soliden Nierenzellkarzinom mit 0,06 angegeben (Frank et al., 2002). Damit übereinstimmend zeigt sich eine hohe Überlebensrate für Patienten mit komplexen Nierenzysten, die sich einer aktiven Überwachung unterzogen (Chandrasekar et al., 2018). Dem folgend wird aktuell die aktive Überwachung als Behandlungsempfehlungen für CT-Bosniak-III-Läsionen diskutiert (Chandrasekar et al., 2018; Nouhaud et al., 2018).

8.4 Wachstumsverhalten der CEUS-Bosniak-IIF-, -III- und -IV-Läsionen – kein eindeutiges Malignitätskriterium

Eine koreanische Studie mit 158 Patienten beschreibt eine durchschnittliche Größenzunahme von blanden Nierenzysten im maximalen Durchmesser von ca. 1,4 mm pro Jahr (6,4%) (Park et al., 2015). Weitere Studien beschreiben ebenfalls eine Größenzunahme, wobei kein spezifisches Wachstumsmuster maligner Nierenzysten beobachtet werden konnte (Terada et al., 2008). In unserer Studie lässt sich bei einem

Median von 0mm/Jahr und 0ml/Jahr in allen drei Gruppen keine Größenveränderung des größten Durchmessers und des Volumens über den Beobachtungszeitraum feststellen. Die relativ weiten Spannweiten lassen jedoch ein sehr variables Wachstumsmuster der Läsionen in allen Gruppen vermuten. (vgl. Tabelle 4-6) Dies deckt sich mit den Beobachtungen in anderen Studien, wonach die Größenänderung kein nützliches Unterscheidungsmerkmal für Malignität ist. Die Vaskularisierung einer Läsion, solide Bereiche und verdickte Septen gelten als bessere Indikatoren für Malignität. (Chandrasekar et al., 2018; Silverman et al., 2019) Auch die Prognose von zystischen Nierenzellkarzinomen sei unabhängig von der Größe der Läsion (Winters et al., 2015). Obwohl sich kein malignitätsspezifisches Wachstumsmuster erkennen lässt, sollte die Größe von Nierenzysten in deren Überwachung weiterhin Berücksichtigung finden, da kleine Nierenläsionen als indolenter gelten (Schoots et al., 2017).

8.5 Überwachung von CEUS-Bosniak-IIF- und -III-Läsionen

Die Überwachung von CT-Bosniak-IIF-Läsionen hat sich in vergangenen Studien bereits als effizient erwiesen. Interventionsbedürftige CT-Bosniak-IIF-Läsionen wurden rechtzeitig erkannt und einer chirurgischen Therapie unterzogen. (Schoots et al., 2017) Auch der Ultraschall zeigt sich in der Beobachtung von zystischen Nierenläsionen als wirkungsvoll, in einer aktuellen Studie, in der 112 CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen beobachtet wurden, zeigte sich eine Progressionsrate von 7,1% (8/112 Patienten) nach einem Mittelwert von 12,9 Monaten. Bei fünf dieser acht im Ultraschall als progressiv eingestuften komplexen zystischen Nierenläsionen ergab die histopathologische Analyse ein klarzelliges Nierenzellkarzinom. Stabile sonomorphologische Merkmale wurden in dieser Studie bei 92% der Läsionen beobachtet. (Rübenthaler et al., 2020) In unsere Studie zeigte sich hingegen keine Progression der 66 CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen über den Beobachtungszeitraum von im Median 2 Jahren. Eine der 30 beobachteten CEUS-Bosniak-III-Läsionen wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums von im Median 1,4 Jahren in der CEUS-Bosniak-Klassifikation herabgestuft, keine dieser Läsionen zeigte eine sonomorphologische Progression.

Im Einklang mit aktuellen Studien zeigen unsere Ergebnisse, dass die Nachsorge und Überwachung von CEUS-Bosniak-IIF- und CEUS-Bosniak-III-Läsionen mittels

Ultraschall zum einen gerechtfertigt ist und zum anderen mit Hilfe des CEUS präzise durchgeführt werden kann. (Rübenthaler et al., 2020)

8.6 Ausblick auf das diagnostische und therapeutische Management von zystischen Nierenläsionen

Die Kategorisierung von zystischen Nierenläsionen anhand von CT-Befunden wurde 1986 von Bosniak eingeführt, der zwischen gutartigen (CT-Bosniak-I/-II), potenziell bösartigen (CT-Bosniak-IIF/-III) und bösartigen Läsionen (CT-Bosniak-IV) unterschied. (Bosniak, 2012) Dieses System, das seit fast 40 Jahren seine Anwendung findet, hat sich im klinischen Alltag zur Einschätzung von zystischen Nierenläsionen etabliert. Die Bosniak-Klassifikation entwickelte sich im Laufe der Jahre aufgrund der besseren Detailgenauigkeit der CT weiter und fand durch die Verfügbarkeit von MRT und CEUS weitere Anwendungsgebiete. (Bai et al., 2020; Cantisani et al., 2020)

Bosniak verband die radiologischen Befunde mit Behandlungsempfehlungen. Aufgrund der höheren Malignitätsraten wurde in der Vergangenheit für CT-Bosniak-III und CT-Bosniak-IV-Läsionen eine chirurgische Resektion empfohlen (Bosniak, 1986; Silverman et al., 2008).

Doch wie im Punkt 8.2 beschrieben hat sich in kürzerer Vergangenheit gezeigt, dass die Therapiekonzepte beruhend auf den Bosniak-Kategorien angepasst werden müssen um eine Überbehandlung benigner und auch maligner Befunde mit gutartigem Verlauf zu vermeiden. Die aktuellen Empfehlungen zur Überwachung, Behandlung und Nachsorge von zystischen Nierenläsionen beruhen in erster Linie auf Expertenmeinungen. (Weibl et al., 2017)

Auch die Heterogenität der histologischen Befunde in fast allen untersuchten Bosniak-Gruppen (vgl. Punkt 8.3) unterstreichen die Notwendigkeit eines Algorithmus für die klinische Entscheidungsfindung, um so das therapeutische Management nicht nur von einer einzelnen bildgebenden Modalität und der dazugehörigen Bosniak-Klassifikation abhängig zu machen. Anhand unserer Daten und klinischen Erfahrungen haben wir einen Algorithmus erstellt, der den Ultraschall sowie die CT- und MRT-Bildgebung miteinschließt. (Abbildung 15)

Ein Kritikpunkt der Bosniak-Klassifikation, egal auf welche bildgebende Modalität angepasst, ist die Subjektivität der Einstufung der Läsionen in die einzelnen Gruppen, die auf der Erfahrung und dem Wissens des Untersuchenden beruht. Die fehlende

Trennschärfe zwischen den einzelnen Klassen führt zu einer hohen Interobserver-Variabilität. (Bosniak, 2012) Um dem entgegenzuwirken steht im Zentrum unseres Algorithmus ein interdisziplinäres Nierentumorboard. (vgl. Abbildung 15)

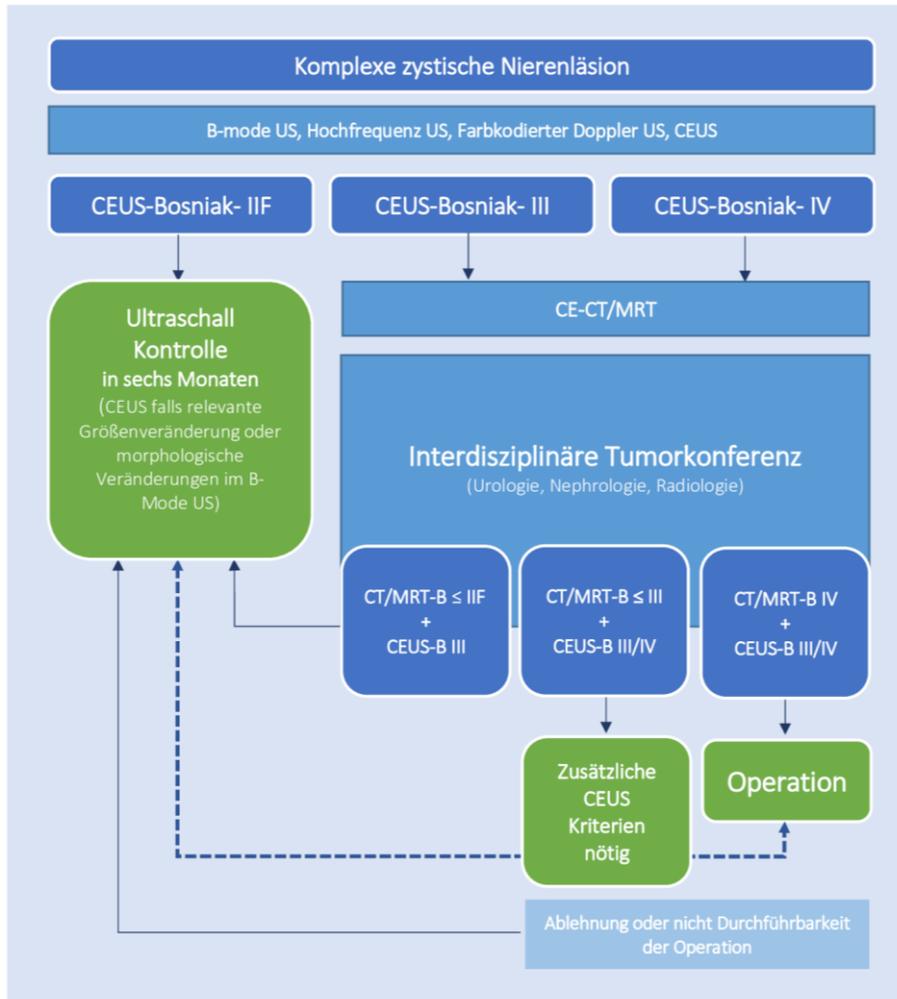


Abbildung 15: Algorithmus zum Management von zystischen Nierenläsionen (vgl. Herms et al., 2022)

Die neuen Ultraschallmodalitäten, allen voran der kontrastmittelverstärkte Ultraschall, ermöglichen eine deutlich verbesserte Beurteilung von zystischen Nierenläsionen. CEUS kann Blutflüsse in hypovaskularisierten Läsionen empfindlicher nachweisen als die kontrastmittelverstärkte CT (Piscaglia et al., 2012). Auch beim Nachweis von Kontrastmittelanreicherungen der Zystenwand, der Septen und der festen Bestandteile ist CEUS der kontrastmittelverstärkten CT überlegen (Ascenti et al., 2007; Clevert et al., 2008; Park et al., 2007; Quiaia et al., 2008).

Eine aktuelle Studie zeigt, dass Läsionen, die im CEUS keine Kontrastmittelanreicherung zeigen, unabhängig von ihrer Bosniak-Klassifizierung im

CT oder MRT als gutartig eingestuft werden können und keine Nachuntersuchungen erfolgen sollten (Barr et al., 2023). Deshalb werden in unserem Algorithmus die CEUS-Bosniak-I- und -II-Läsionen nicht mit abgebildet.

Die Computertomographie sollte aufgrund der damit verbundenen Strahlenbelastung nicht das erste bildgebende Verfahren zur Beurteilung zystischer Läsionen mit höchstwahrscheinlich gutartigem Charakter sein (Barr et al., 2023).

Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung und des nahezu nebenwirkungsfreien Ultraschallkontrastmittels dient der Ultraschall in möglicher Kombination mit CEUS als ideale initiale Bildgebung in der Beurteilung von zystischen Nierenläsionen (Cantisani et al., 2020). Er bildet daher den ersten Schritt unseres Algorithmus.

Für die Differentialdiagnostik und die Behandlungsplanung im Umgang mit komplexen Nierenzysten reichen die verfügbaren Ultraschallmodalitäten allein häufig nicht aus. Im Falle einer CEUS-Bosniak-III- oder -IV-Läsion sollte daher zusätzlich eine CT- oder MRT-Bildgebung erfolgen. Die Befunde sämtlicher Bildgebungen sollten dann in einem interdisziplinären Nierentumorboard, bestehend aus Urologen, Nephrologen und Radiologen, demonstriert und besprochen werden. (Stock et al., 2019)

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen haben andere Studien bereits gezeigt, dass die Nachsorge von CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen zum einen gerechtfertigt ist und zum anderen mit Hilfe des CEUS präzise durchgeführt werden kann (Rübenthaler et al., 2020).

Obwohl man derzeit nicht in der Lage ist durch die verschiedenen Bildgebungsmodalitäten nur diejenigen Läsionen zu selektieren, die sicher beobachtet werden können, kann die gute Prognose der sich zystisch präsentierenden klarzelligen Nierenzellkarzinomen und des Subtyps der MCRNLMP die aktive Überwachung von CT-Bosniak-IIF- sowie CT-Bosniak-III-Läsionen rechtfertigen (Nouhaud et al., 2018; Schoots et al., 2017).

So sollen in unserem Algorithmus alle CEUS-Bosniak-IIF-Zysten zunächst beobachtet werden. (vgl. Abbildung 15) CT-Bosniak-IIF-Läsionen, die sich im Beobachtungszeitraum stabil erweisen, haben eine Malignitätsrate von unter 1% (Schoots et al., 2017). Dies stützt unseren Vorschlag, dass CEUS-Bosniak-III-Läsionen, die im CT oder MRT als CT/MRT-Bosniak-IIF klassifiziert werden, nach Rücksprache in einem Interdisziplinären Tumorboard eine aktiven Überwachung durch Ultraschallverlaufskontrollen erfahren sollten. (vgl. Abbildung 15)

In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur empfehlen wir ein Überwachungsintervall mit anfänglichen 6-monatigen Ultraschallkontrollen, in individuellen Fällen kann ein kürzeres Intervall angebracht sein (vgl. Hindman et al., 2014; Richard et al., 2017; Schoots et al., 2017).

Die hohe Malignitätsrate von CT/MRT-Bosniak-IV-Läsionen bekräftigt die operative Versorgung von CEUS-Bosniak-IV- als auch -III-Läsionen die sich im CT bzw. MRT als CT/MRT-Bosniak-IV-Läsion erweisen (vgl. Nouhaud et al., 2018; Schoots et al., 2017).

Die Heterogenität der histologischen Befunde zeigt, dass insbesondere für die Gruppe der CT/MRT- und CEUS-Bosniak-III-Läsionen weitere Kriterien definiert werden müssen, welche zu einer operativen Versorgung einer zystischen Nierenläsion führen. Auch im Falle eines beobachtenden und abwartenden Vorgehens (active surveillance) sind die Auslöser für Interventionen noch nicht klar definiert und bedürfen weiterer Validierung. (Richard et al., 2017)

Solange noch keine sicheren Kriterien etabliert sind, bleibt in unseren Augen das interdisziplinäre Tumorboard der essentielle Teil in der Behandlungsplanung komplexer zystischer Nierenläsionen.

Der von uns vorgeschlagene Algorithmus beruht auf unseren Daten und Erfahrungen und könnte in Zukunft einen praktischen Leitfaden in der Diagnostik und Therapieplanung von zystischen Nierenläsionen im klinischen Alltag darstellen. Es sind jedoch Langzeit-Follow-up-Studien erforderlich, um unseren Algorithmus zu evaluieren und ein klares Behandlungskonzept für zystische Nierenläsionen abgeben zu können.

8.7 Limitationen

Diese Studie weist mehrere Einschränkungen auf. Einerseits schränkt das retrospektive Design der Studie ihre Aussagekraft ein. Zudem handelt es sich um eine single-center Studie, die an einem Zentrum mit großer Erfahrung in der Durchführung von CEUS-Untersuchungen der Nieren durchgeführt wurde, sodass sich die Ergebnisse möglicherweise nicht auf weniger erfahrene Einrichtungen übertragen lassen. Die Interobserver-Variabilität der CEUS-Bosniak-Klassifikation wurde in unserer Studie nicht untersucht. Zudem liegt der Fokus auf der Ultraschallbildgebung

und die Daten der CT- und MRT-Befunde wurden nicht umfassend ausgewertet. Nur für 55 Läsionen liegt die endgültige Diagnose durch die Auswertung der histopathologischen Befunde vor. Die Stichprobengröße ist daher relativ klein, um einen derart komplexen Algorithmus zu erstellen. Auch die Berechnung der Sensitivität und der Spezifität der bildgebenden Modalitäten war aufgrund der kleinen Stichprobengröße nicht sinnvoll möglich. Diese Studie spiegelt den realen klinische Alltag wieder, trotzdem fehlen ausreichende Langzeitdaten und prospektive Evaluationen um eine klare Empfehlungen aussprechen zu können. Unser Algorithmus kann sich im klinischen Alltag als nützlich erweisen und die Behandlung zystischer Nierenläsionen optimieren, muss aber noch weiter prospektiv evaluiert und validiert werden.

Zusammenfassung

Grundlagen:

Nierenzysten sind ein häufiger Zufallsbefund in der klinischen Bildgebung und umfassen sowohl gutartige als auch bösartige Entitäten. Die Einschätzung komplexer Läsionen stellt im klinischen Alltag häufig eine Herausforderung dar. Die Risikobewertung erfolgte bisher primär über die CT- bzw. MRT-Bildgebung unter Verwendung der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation. Inzwischen wurde die Bosniak-Klassifikation auch auf den kontrastmittelverstärkten Ultraschall übertragen (CEUS-Bosniak), welcher bislang nur in wenigen Zentren routinemäßigen Einsatz findet. Der kontrastverstärkte Ultraschall ist vielversprechend die diagnostische Qualität im klinischen Umgang mit zystischen Nierenläsionen zu verbessern, bedarf jedoch einer Standardisierung. Besonders der Subtyp der CEUS-Bosniak-IIF- und CEUS-Bosniak-III-Läsionen stellt im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar, was sowohl die Diagnose als auch die Behandlung betrifft.

Patienten, Material und Methoden:

Eine Datenbankabfrage identifizierte 247 Patienten mit der Diagnose einer CEUS-Bosniak-IIF-, -III- oder -IV-Läsionen zwischen August 2013 und August 2021.

Die CT/MRT-Bildgebung aller Läsionen mit histopathologischer Validierung wurde retrospektiv nach der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation ausgewertet und mit der CEUS-Bosniak-Klassifikation verglichen. Der Grad der Übereinstimmung der CEUS-Bosniak-Klassifikation mit der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation wurde nach Cohen's Kappa errechnet. Die Diagnosesicherung erfolgte durch die Analyse der histopathologischen Befunde.

Das Wachstumsverhalten der CEUS-Bosniak-IIF-, -III- und -IV-Läsionen wurden anhand der Befunde der Ultraschall-Follow-up-Untersuchungen analysiert.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 146 Patienten mit 156 zystischen Nierenläsionen eingeschlossen. 67 Läsionen wurden durch den kontrastmittelverstärkten Ultraschall als CEUS-Bosniak-IIF klassifiziert, 44 Läsionen als CEUS-Bosniak-III und 45 Läsionen als CEUS-Bosniak-IV.

Bei 55 Läsionen erfolgte eine Resektion und ermöglichte die Auswertung der histopathologischen Befunde. Alle CEUS-Bosniak-IIF-Läsionen (2/2) erwiesen sich als benigne, 40% der CEUS-Bosniak-III-Läsionen und 8% der CEUS-Bosniak-IV-Läsionen erwiesen sich als benigne. Malignität zeigte sich in 60% der CEUS-Bosniak-III-Läsionen und 92% der CEUS-Bosniak-IV-Läsionen.

CT/MRT-Bilder waren in 52 Fällen verfügbar. Insgesamt stimmte die CEUS-Bosniak-Klassifikation in 58% (30/52) mit der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation überein. In 40% (21/52) führte CEUS zu einem Upgrade der Bosniak-Klassifikation.

Die Übereinstimmung der Klassifikationen war gering bis mäßig ($\kappa = 0,280$).

Die Auswertung der Ultraschall-Verlaufskontrollen war bei 105 Läsionen möglich. Es zeigte sich kein relevanter Unterschied des Wachstumsverhaltens in den verschiedenen CEUS-Bosniak-Gruppen.

Schlussfolgerung und Ausblick:

CEUS stellt eine vielversprechende diagnostische Bildgebungsmethode für die Abklärung und Überwachung komplexer zystischer Nierenläsionen dar. Aufgrund der höheren räumlichen und zeitlichen Auflösung als CT oder MRT bietet CEUS die Möglichkeit, malignitätssuspekte Perfusionsmuster früh zu erkennen. Dies resultiert auch in der Tendenz des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls, Läsionen in höhere Bosniak-Kategorien einzuordnen. Das ausgezeichnete Sicherheitsprofil, die einfache und wiederholbare Zugänglichkeit und die geringen Kosten machen CEUS zu einem attraktiven und leistungsstarken Bildgebungsinstrument für die Einschätzung und Überwachung komplexer zystischer Nierenläsionen im klinischen Alltag.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfache Nierenzyste, Copyright ©PathoPic., mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Kathrin Glatz.....	7
Abbildung 2: Komplexe Nierenzyste, Copyright ©PathoPic, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Kathrin Glatz.....	7
Abbildung 3: Multilokulär zystisches Nierenzellkarzinom, Copyright ©PathoPic., mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Kathrin Glatz.....	8
Abbildung 4: Multilokulär zystische Neoplasie von geringem malignem Potenzial, mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. Julia Slotta-Huspenina, Institut für Pathologie der Technische Universität München.....	9
Abbildung 5: Benigner epithelialer und stromaler Tumor der Niere, Copyright ©PathoPic., mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Kathrin Glatz.	9
Abbildung 6: Bosniak-Klassifikation; Case courtesy of Matt Skalski, Radiopaedia.org, rID: 20989.....	11
Abbildung 7: Kortikal gelegene, einfache Zyste in einer Transplantatniere im B-Bild; mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Konrad Stock.....	13
Abbildung 8: CEUS-Bosniak-IIF-Läsion: Im B-Bild (a) zeigt sich eine große, nicht ganz echoleere Nierenläsion; Im kontrastmittelverstärktem Ultraschall (b) zeigt sich eine diskrete Kontrastmittelaufnahme in die minimal verdickte Zystenwand, es zeigt sich jedoch keine intraläsionale Kontrastmittelaufnahme; mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Konrad Stock.....	13
Abbildung 9: CEUS-Bosniak-III-Läsion in B-Bild- (a) mit angedeuteter Wandverdickung und zahlreichen unregelmäßig verdickte Septierungen; in der Farbdopplersonographie (b) mit randständiger Vaskularisierung; im kontrastmittelverstärktem Ultraschall (c) mit deutlicher Kontrastmittelaufnahme der Zystenwand sowie Kontrastmittelaufnahme der unregelmäßigen Septen; mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Konrad Stock.....	14
Abbildung 10: CEUS-Bosniak-IV-Läsion in B-Bild- (a), Farbdopplersonographie (b) und kontrastmittelverstärktem Ultraschall (c): nach Resektion und histopathologischer Analyse erwies sich die Läsion als MCRNLMP (Vgl. Abbildung 4), mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Konrad Stock.....	14
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Zusammensetzung eines Mikrobäschen des Ultraschallkontrastmittels von SonoVue®, (Greis, 2009).....	19

Abbildung 12: Schematische Darstellung eines Rotationsellipsoids.....	25
Abbildung 13: Studienpopulation (vgl. Herms et al., 2022).....	27
Abbildung 14: Vergleich der histopathologischen Befunde der CEUS-Bosniak-Klassifikation und der CT/MRT-Bosniak-Klassifikation der resezierten Nierenzysten. Die Kreisdiagramme zeigen den prozentualen Anteil der benignen (grün), semimalignen (gelb) und malignen Befunde (rot); die Zahlen geben die Anzahl der Läsionen an. (vgl. Herms et al., 2022).....	31
Abbildung 15: Algorithmus zum Management von zystischen Nierenläsionen (vgl. Herms et al., 2022).....	39

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CEUS-Bosniak-Klassifikation (Clevert et al., 2010; Rübenthaler et al., 2016; Stock et al., 2017).....	12
Tabelle 2: Histopathologische Befunde der resezierten CEUS-Bosniak-IIF-, -III- und -IV-Läsionen (vgl. Herms et al., 2022)	28
Tabelle 3: Histopathologische Befunde der resezierten CT/MRT-Bosniak-Läsionen (vgl. Herms et al., 2022)	29
Tabelle 4: Wachstumsverhalten der CEUS-Bosniak-IIF-Zysten (n=66).....	33
Tabelle 5: Wachstumsverhalten der CEUS-Bosniak-III-Zysten (n=30).....	33
Tabelle 6: Wachstumsverhalten der CEUS-Bosniak-IV-Zysten (n=9).....	33

11 Literaturverzeichnis

- Albrecht, T., Blomley, M., Bolondi, L., Claudon, M., Correas, J. M., Cosgrove, D., Greiner, L., Jäger, K., Jong, N. D., Leen, E., Lencioni, R., Lindsell, D., Martegani, A., Solbiati, L., Thorelius, L., Tranquart, F., Weskott, H. P., & Whittingham, T. (2004). Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med*, 25(4), 249-256. doi:10.1055/s-2004-813245
- Altman, D. G. (1991). *Practical Statistics for Medical Research (Chapman & Hall / CRC Texts in Statistical Science)*: Taylor & Francis Ltd.
- Ascenti, G., Mazziotti, S., Zimbaro, G., Settineri, N., Magno, C., Melloni, D., Caruso, R., & Scribano, E. (2007). Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US. *Radiology*, 243(1), 158-165. doi:10.1148/radiol.2431051924
- Bai, X., Sun, S.-M., Xu, W., Kang, H.-H., Li, L., Jin, Y.-Q., Gong, Q.-G.-L., Liang, G.-C., Liu, H.-Y., Liu, L.-L., Chen, S.-L., Wang, Q.-R., Wu, P., Guo, A.-T., Huang, Q.-B., Zhang, X.-J., Ye, H.-Y., & Wang, H.-Y. (2020). MRI-based Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: Interobserver Agreement, Impact of Readers' Experience, and Diagnostic Performance. *Radiology*, 297(3), 597-605. doi:10.1148/radiol.2020200478
- Barr, R. G. (2017). Is There a Need to Modify the Bosniak Renal Mass Classification With the Addition of Contrast-Enhanced Sonography? *J Ultrasound Med*, 36(5), 865-868. doi:10.7863/ultra.16.06058
- Barr, R. G., Cestone, A., Peterson, C., & De Silvestri, A. (2023). Long-Term Follow-Up of Non-Enhancing Renal Masses on CEUS. *J Ultrasound Med*. doi:10.1002/jum.16182
- Bas, O., Nalbant, I., Can Sener, N., Firat, H., Yeşil, S., Zengin, K., Yalcinkaya, F., & Imamoglu, A. (2015). Management of renal cysts. *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 19(1), e2014.00097-e02014.00097. doi:10.4293/JSLs.2014.00097
- Bosniak, M. A. (1986). The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*, 158(1), 1-10. doi:10.1148/radiology.158.1.3510019
- Bosniak, M. A. (2012). The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology*, 262(3), 781-785. doi:10.1148/radiol.11111595
- Cantisani, V., Bertolotto, M., Clevert, D. A., Correas, J. M., Drudi, F. M., Fischer, T., Gilja, O. H., Granata, A., Graumann, O., Harvey, C. J., Ignee, A., Jenssen, C., Lerchbaumer, M. H., Ragel, M., Saftoiu, A., Serra, A. L., Stock, K. F., Webb, J., & Sidhu, P. S. (2020). EFSUMB 2020 Proposal for a Contrast-Enhanced Ultrasound-Adapted Bosniak Cyst Categorization - Position Statement. *Ultraschall Med*. doi:10.1055/a-1300-1727
- Carrim, Z. I., & Murchison, J. T. (2003). The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin Radiol*, 58(8), 626-629. doi:10.1016/s0009-9260(03)00165-x
- Chandrasekar, T., Ahmad, A. E., Fadaak, K., Jhaveri, K., Bhatt, J. R., Jewett, M. A. S., & Finelli, A. (2018). Natural History of Complex Renal Cysts: Clinical Evidence Supporting Active Surveillance. *J Urol*, 199(3), 633-640. doi:10.1016/j.juro.2017.09.078
- Chang, E. H., Chong, W. K., Kasoji, S. K., Fielding, J. R., Altun, E., Mullin, L. B., Kim, J. I., Fine, J. P., Dayton, P. A., & Rathmell, W. K. (2017). Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for characterization of kidney lesions in

- patients with and without chronic kidney disease. *BMC Nephrol*, 18(1), 266. doi:10.1186/s12882-017-0681-8
- Clevert, D. A., Horng, A., Staehler, M., Haseke, N., Stief, C., & Reiser, M. (2010). [Diagnostic algorithm in cystic renal masses]. *Urologe A*, 49(3), 421-431; quiz 432. doi:10.1007/s00120-009-2220-0
- Clevert, D. A., Minaifar, N., Weckbach, S., Jung, E. M., Stock, K., Reiser, M., & Staehler, M. (2008). Multislice computed tomography versus contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system. *Clin Hemorheol Microcirc*, 39(1-4), 171-178.
- Frank, I., Blute, M. L., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Weaver, A. L., & Zincke, H. (2002). An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*, 168(6), 2395-2400. doi:10.1097/01.ju.0000035885.91935.d5
- Goenka, A. H., Remer, E. M., Smith, A. D., Obuchowski, N. A., Klink, J., & Campbell, S. C. (2013). Development of a clinical prediction model for assessment of malignancy risk in Bosniak III renal lesions. *Urology*, 82(3), 630-635. doi:10.1016/j.urology.2013.05.016
- Granata, A., Campo, I., Lentini, P., Pesce, F., Gesualdo, L., Basile, A., Cantisani, V., Zeiler, M., & Bertolotto, M. (2021). Role of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Native Kidney Pathology: Limits and Fields of Action. *Diagnostics*, 11(6). doi:10.3390/diagnostics11061058
- Graumann, O., Osther, S. S., Karstoft, J., Hørlyck, A., & Osther, P. J. (2016). Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses. *Acta Radiol*, 57(11), 1409-1417. doi:10.1177/0284185115588124
- Greis, C. (2004). Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol*, 14 Suppl 8, P11-15.
- Greis, C. (2009). Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*, 43(1-2), 1-9. doi:10.3233/ch-2009-1216
- Greis, C. (2014). Technical aspects of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations: tips and tricks. *Clin Hemorheol Microcirc*, 58(1), 89-95. doi:10.3233/ch-141873
- Han, H. H., Choi, K. H., Oh, Y. T., Yang, S. C., & Han, W. K. (2012). Differential diagnosis of complex renal cysts based on lesion size along with the Bosniak renal cyst classification. *Yonsei Med J*, 53(4), 729-733. doi:10.3349/ymj.2012.53.4.729
- Hartman, D. S., Davis, C. J., Jr., Johns, T., & Goldman, S. M. (1986). Cystic renal cell carcinoma. *Urology*, 28(2), 145-153. doi:10.1016/0090-4295(86)90109-3
- Hermes, E., Weirich, G., Maurer, T., Wagenpfeil, S., Preuss, S., Sauter, A., Heck, M., Gärtner, A., Hauner, K., Autenrieth, M., Kübler, H. P., Holzapfel, K., Schwarz-Boeger, U., Heemann, U., Slotta-Huspenina, J., & Stock, K. F. (2022). Ultrasound-based "CEUS-Bosniak" classification for cystic renal lesions: an 8-year clinical experience. *World J Urol*. doi:10.1007/s00345-022-04094-0
- Hindman, N. M., Bosniak, M. A., Rosenkrantz, A. B., Lee-Felker, S., & Melamed, J. (2012). Multilocular cystic renal cell carcinoma: comparison of imaging and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*, 198(1), W20-26. doi:10.2214/ajr.11.6762

- Hindman, N. M., Hecht, E. M., & Bosniak, M. A. (2014). Follow-up for Bosniak category 2F cystic renal lesions. *Radiology*, 272(3), 757-766. doi:10.1148/radiol.14122908
- Israel, G. M., & Bosniak, M. A. (2005). An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*, 66(3), 484-488. doi:10.1016/j.urology.2005.04.003
- Israel, G. M., Hindman, N., & Bosniak, M. A. (2004). Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology*, 231(2), 365-371. doi:10.1148/radiol.2312031025
- Jhaveri, K., Gupta, P., Elmi, A., Flor, L., Moshonov, H., Evans, A., & Jewett, M. (2013). Cystic renal cell carcinomas: do they grow, metastasize, or recur? *AJR Am J Roentgenol*, 201(2), W292-296. doi:10.2214/ajr.12.9414
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1), 159-174.
- Lerchbaumer, M. H., Putz, F. J., Rübenthaler, J., Rogasch, J., Jung, E.-M., Clevert, D.-A., Hamm, B., Makowski, M., & Fischer, T. (2020). Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic renal lesions in comparison to CT and MRI in a multicenter setting. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 75, 419-429. doi:10.3233/CH-190764
- Ljungberg, B., Albiges, L., Abu-Ghanem, Y., Bedke, J., Capitanio, U., Dabestani, S., Fernández-Pello, S., Giles, R. H., Hofmann, F., Hora, M., Klatte, T., Kuusk, T., Lam, T. B., Marconi, L., Powles, T., Tahbaz, R., Volpe, A., & Bex, A. (2022). European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*, 82(4), 399-410. doi:10.1016/j.eururo.2022.03.006
- Moch, H. (2010). Cystic renal tumors: new entities and novel concepts. *Adv Anat Pathol*, 17(3), 209-214. doi:10.1097/PAP.0b013e3181d98c9d
- Moch, H., Cubilla, A. L., Humphrey, P. A., Reuter, V. E., & Ulbright, T. M. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*, 70(1), 93-105. doi:10.1016/j.eururo.2016.02.029
- Moch, H., Humphrey, P. A., Ulbright, T. M., & Reuter, V. E. (2016). *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs* (4 ed. Vol. 8): International Agency for Research on Cancer.
- Morel, D. R., Schwieger, I., Hohn, L., Terrettaz, J., Llull, J. B., Cornioley, Y. A., & Schneider, M. (2000). Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol*, 35(1), 80-85. doi:10.1097/00004424-200001000-00009
- Nicolau, C., Aldecoa, I., Bunesch, L., Mallofre, C., & Sebastia, C. (2015). The role of contrast agents in the diagnosis of renal diseases. *Curr Probl Diagn Radiol*, 44(4), 346-359. doi:10.1067/j.cpradiol.2015.02.001
- Nicolau, C., Antunes, N., Paño, B., & Sebastia, C. (2021). Imaging Characterization of Renal Masses. *Medicina (Kaunas)*, 57(1). doi:10.3390/medicina57010051
- Nouhaud, F. X., Bernhard, J. C., Bigot, P., Khene, Z. E., Audenet, F., Lang, H., Bergerat, S., Fraisse, G., Grenier, N., Cornelis, F., Nedelcu, C., Béjar, S., Fromont-Hankard, G., Allory, Y., Lindner, V., Verkarre, V., Daniel, L., Yacoub, M., Correas, J. M., Méjean, A., Rioux-Leclercq, N., & Bensalah, K. (2018). Contemporary assessment of the correlation between Bosniak classification and histological characteristics of surgically removed atypical renal cysts (UroCCR-12 study). *World J Urol*, 36(10), 1643-1649. doi:10.1007/s00345-018-2307-6
- Park, B. K., Kim, B., Kim, S. H., Ko, K., Lee, H. M., & Choi, H. Y. (2007). Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and

- contrast-enhanced US. *Eur J Radiol*, 61(2), 310-314. doi:10.1016/j.ejrad.2006.10.004
- Park, H., & Kim, C.-S. (2015). Natural 10-year history of simple renal cysts. *Korean journal of urology*, 56(5), 351-356. doi:10.4111/kju.2015.56.5.351
- Piscaglia, F., & Bolondi, L. (2006). The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*, 32(9), 1369-1375. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031
- Piscaglia, F., Nolsøe, C., Dietrich, C. F., Cosgrove, D. O., Gilja, O. H., Bachmann Nielsen, M., Albrecht, T., Barozzi, L., Bertolotto, M., Catalano, O., Claudon, M., Clevert, D. A., Correas, J. M., D'Onofrio, M., Drudi, F. M., Eyding, J., Giovannini, M., Hocke, M., Ignee, A., Jung, E. M., Klauser, A. S., Lassau, N., Leen, E., Mathis, G., Saftoiu, A., Seidel, G., Sidhu, P. S., ter Haar, G., Timmerman, D., & Weskott, H. P. (2012). The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med*, 33(1), 33-59. doi:10.1055/s-0031-1281676
- Quaia, E., Bertolotto, M., Cioffi, V., Rossi, A., Baratella, E., Pizzolato, R., & Cov, M. A. (2008). Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses. *AJR Am J Roentgenol*, 191(4), 1239-1249. doi:10.2214/ajr.07.3546
- Ravine, D., Gibson, R. N., Donlan, J., & Sheffield, L. J. (1993). An ultrasound renal cyst prevalence survey: specificity data for inherited renal cystic diseases. *Am J Kidney Dis*, 22(6), 803-807. doi:10.1016/s0272-6386(12)70338-4
- Richard, P. O., Violette, P. D., Jewett, M. A., Pouliot, F., Leveridge, M., So, A., Whelan, T. F., Rendon, R., & Finelli, A. (2017). CUA guideline on the management of cystic renal lesions. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*, 11(3-4), E66-e73. doi:10.5489/cuaj.4484
- Rübenthaler, J., Bogner, F., Reiser, M., & Clevert, D. A. (2016). Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) of the Kidneys by Using the Bosniak Classification. *Ultraschall Med*, 37(3), 234-251. doi:10.1055/s-0042-104646
- Rübenthaler, J., Čečátka, S., Froelich, M. F., Stechele, M., Marschner, C., Sabel, B. O., Bogner, F., Schnitzer, M. L., Overhoff, D., Große Hokamp, N., Staehler, M., Schwarze, V., & Clevert, D. A. (2020). Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for Follow-Up of Bosniak 2F Complex Renal Cystic Lesions-A 12-Year Retrospective Study in a Specialized European Center. *Cancers (Basel)*, 12(8). doi:10.3390/cancers12082170
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2023). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Retrieved from <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom>
- Sanz, E., Hevia, V., Gómez, V., Álvarez, S., Fabuel, J. J., Martínez, L., Rodríguez-Patrón, R., González-Gordaliza, C., & Burgos, F. J. (2016). Renal Complex Cystic Masses: Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Their Assessment and Its Agreement with Computed Tomography. *Curr Urol Rep*, 17(12), 89. doi:10.1007/s11934-016-0646-7
- Schoots, I. G., Zaccai, K., Hunink, M. G., & Verhagen, P. (2017). Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J Urol*, 198(1), 12-21. doi:10.1016/j.juro.2016.09.160

- Schwarze, V., Rübenthaler, J., Čečatka, S., Marschner, C., Froelich, M. F., Sabel, B. O., Staehler, M., Knösel, T., Geyer, T., & Clevert, D. A. (2020). Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Evaluation of Bosniak III Complex Renal Cystic Lesions-A 10-Year Specialized European Single-Center Experience with Histopathological Validation. *Medicina (Kaunas)*, *56*(12). doi:10.3390/medicina56120692
- Sidhu, P. S., Cantisani, V., Dietrich, C. F., Gilja, O. H., Saftoiu, A., Bartels, E., Bertolotto, M., Calliada, F., Clevert, D. A., Cosgrove, D., Deganello, A., D'Onofrio, M., Drudi, F. M., Freeman, S., Harvey, C., Jenssen, C., Jung, E. M., Klauser, A. S., Lassau, N., Meloni, M. F., Leen, E., Nicolau, C., Nolsoe, C., Piscaglia, F., Prada, F., Prosch, H., Radzina, M., Savelli, L., Weskott, H. P., & Wijkstra, H. (2018). The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*, *39*(2), e2-e44. doi:10.1055/a-0586-1107
- Silverman, S. G., Israel, G. M., Herts, B. R., & Richie, J. P. (2008). Management of the incidental renal mass. *Radiology*, *249*(1), 16-31. doi:10.1148/radiol.2491070783
- Silverman, S. G., Pedrosa, I., Ellis, J. H., Hindman, N. M., Schieda, N., Smith, A. D., Remer, E. M., Shinagare, A. B., Curci, N. E., Raman, S. S., Wells, S. A., Kaffenberger, S. D., Wang, Z. J., Chandarana, H., & Davenport, M. S. (2019). Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*, *292*(2), 475-488. doi:10.1148/radiol.2019182646
- Simms, R. J., & Ong, A. C. M. (2014). How simple are 'simple renal cysts'? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, *29 Suppl 4*(Suppl 4), iv106-iv112. doi:10.1093/ndt/gfu106
- Smith, A. D., Allen, B. C., Sanyal, R., Carson, J. D., Zhang, H., Williams, J. H., Collins, C., Griswold, M., & Zhang, X. (2015). Outcomes and complications related to the management of Bosniak cystic renal lesions. *AJR Am J Roentgenol*, *204*(5), W550-556. doi:10.2214/ajr.14.13149
- Smith, A. D., Remer, E. M., Cox, K. L., Lieber, M. L., Allen, B. C., Shah, S. N., & Herts, B. R. (2012). Bosniak category IIF and III cystic renal lesions: outcomes and associations. *Radiology*, *262*(1), 152-160. doi:10.1148/radiol.11110888
- Solivetti, F. M., Elia, F., Musicco, F., Bonagura, A. C., Di Leo, N., Iera, J., & Drudi, F. (2012). Anaphylactic shock induced by sulphur hexafluoride in an individual with no history of heart disease: case report and literature review. *Ultraschall Med*, *33*(6), 597-598. doi:10.1055/s-0032-1313141
- Stock, K., Kübler, H., Maurer, T., Weiss, D., Weskott, H. P., & Heemann, U. (2017). [Innovative Ultrasound: Contrast-Enhanced Ultrasound of the Kidneys]. *Aktuelle Urol*, *48*(2), 120-126. doi:10.1055/s-0042-121617
- Stock, K. F. (2021). Kontrastmittelsonografie bei schwierigen zystischen Nierenläsionen. *Uro-News*, *25*(1), 32-35. doi:10.1007/s00092-020-4476-z
- Stock, K. F., Kübler, H., & Holzapfel, K. (2017). [Cystic renal masses as an incidental finding - ultrasound-based diagnostic algorithm and therapeutic consequences]. *MMW Fortschr Med*, *159*(6), 60-65. doi:10.1007/s15006-017-9486-8
- Stock, K. F., Slotta-Huspenina, J., Kübler, H., & Autenrieth, M. (2019). [Innovative ultrasound-based diagnosis of renal tumors]. *Urologe A*, *58*(12), 1418-1428. doi:10.1007/s00120-019-01066-y

- ter Haar, G. (2009). Safety and bio-effects of ultrasound contrast agents. *Med Biol Eng Comput*, 47(8), 893-900. doi:10.1007/s11517-009-0507-3
- Terada, N., Arai, Y., Kinukawa, N., & Terai, A. (2008). The 10-year natural history of simple renal cysts. *Urology*, 71(1), 7-11; discussion 11-12. doi:10.1016/j.urology.2007.07.075
- Terada, N., Arai, Y., Kinukawa, N., Yoshimura, K., & Terai, A. (2004). Risk factors for renal cysts. *BJU Int*, 93(9), 1300-1302. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.04844.x
- Tshering Vogel, D. W., Kiss, B., Heverhagen, J. T., Benackova, K., Burkhard, F., Müller, M., Uehlinger, D., & Arampatzis, S. (2021). Prospective Comparison of Contrast-Enhanced Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging to Computer Tomography for the Evaluation of Complex Cystic Renal Lesions. *Urology*, 154, 320-325. doi:10.1016/j.urology.2021.04.032
- Weibl, P., Hora, M., Kollarik, B., Kalusova, K., Pitra, T., Remzi, M., Hübner, W., Balzer, P., & Klatte, T. (2017). A practical guide and decision-making protocol for the management of complex renal cystic masses. *Arab J Urol*, 15(2), 115-122. doi:10.1016/j.aju.2017.02.001
- Weibl, P., Hora, M., Kollarik, B., Shariat, S. F., & Klatte, T. (2015). Management, pathology and outcomes of Bosniak category IIF and III cystic renal lesions. *World J Urol*, 33(3), 295-300. doi:10.1007/s00345-014-1301-x
- Whelan, T. F. (2010). Guidelines on the management of renal cyst disease. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*, 4(2), 98-99. doi:10.5489/cuaj.10023
- Winters, B. R., Gore, J. L., Holt, S. K., Harper, J. D., Lin, D. W., & Wright, J. L. (2015). Cystic renal cell carcinoma carries an excellent prognosis regardless of tumor size. *Urol Oncol*, 33(12), 505.e509-513. doi:10.1016/j.urolonc.2015.07.017

12 Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Konrad Stock möchte ich für die Bereitstellung dieses Dissertationsthemas und die hervorragende Betreuung dieser Arbeit sehr danken. Als äußerst gewissenhafter und begeisterter Kliniker, sowie enthusiastischer Wissenschaftler ist er mir ein großes Vorbild. Dank seiner Unterstützung konnte ich mein erstes Paper veröffentlichen und die Daten auf mehreren Kongressen vorstellen. Weiterhin bin ich Prof. Dr. Konrad Stock sehr dankbar, dass er mir die Ausbildung zur Ultraschall-Tutorin ermöglichte und mir darüber hinaus Zugang zu weiteren Ultraschall-Fortbildungen verschaffte. Im Ultraschall-Labor im Klinikum rechts der Isar konnte ich in idealer Weise erleben, wie man die Ultraschalldiagnostik patientenorientiert einsetzt. So konnte ich neben der wissenschaftlichen Arbeit Erfahrungen sammeln und praktische Fähigkeiten erlernen, die mich mein ganzes Berufsleben lang begleiten werden.

Großer Dank geht auch an meinen Betreuer Dr. Michael Straub, sowie Dr. Katharina Hauner und allen Kolleginnen und Kollegen aus der Urologie in München und Hamburg für die Einblicke, die ich in dieses spannende Fachgebiet gewinnen konnte. Auch allen Kolleginnen und Kollegen aus der Abteilung der Nephrologie, insbesondere den Mitarbeitern des Ultraschalllabors, möchte ich von Herzen für ihre Unterstützung danken. Mein besonderer Dank gebührt an dieser Stelle auch den Leitern der beiden Fachbereiche am Klinikum rechts der Isar, Prof. Dr. Gschwend und Prof. Dr. med. dr. h.c. Heemann, die mein Projekt ermöglichten.

Außerdem möchte ich PD Dr. Julia Slotta-Huspenina und PD Dr. Gregor Weirich aus dem Fachbereich der Pathologie für den sehr wertvollen Gedankenaustausch und ihre Unterstützung danken.

Bei PD Dr. Andreas Sauter möchte ich mich ganz herzlich für den radiologischen Beitrag bedanken.

Besonders danken möchte ich auch Dipl.-Physiker Bernhard Gaßmann, dank dem ich die Physik hinter der Ultraschalldiagnostik ein bisschen besser verstehen lernte.

Danken möchte ich auch Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, der mir bei statistischen Fragen immer weiterhalf.

Für persönlichen Rückhalt während der Zeit der Doktorarbeit und darüber hinaus danke ich meiner Familie und meinem Freund David von Herzen.