

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
im Zentrum für operative Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Hofmann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Der Body Mass Index als Prognosefaktor bei Patienten mit Nierenzellkarzinom nach radikaler Primärtumorresektion

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Jan Rustemeier
aus Karlsruhe

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
13.08.2009.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: PD Dr. A. J. Schrader

Korreferent: PD Dr. L. Hellmeyer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Das Nierenzellkarzinom	4
1.1.1	Epidemiologie und Pathogenese des Nierenzellkarzinoms.....	4
1.1.2	Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms.....	5
1.1.3	Klinik des Nierenzellkarzinoms.....	7
1.1.4	Diagnostik des Nierenzellkarzinoms.....	8
1.1.5	Histopathologische Klassifikation und klinische Stadieneinteilung	10
1.1.5.1	Morphologische und genetische Einteilung	10
1.1.5.2	Tumorgrading	14
1.1.5.3	Tumorausdehnung und klinische Stadieneinteilung	15
1.1.6	Therapie des Nierenzellkarzinoms	16
1.1.6.1	Operative Therapie.....	17
1.1.6.2	Systemische Therapie	21
1.1.7	Prognosekriterien des Nierenzellkarzinoms	26
1.2	Adipositas.....	28
1.2.1	Definition der Adipositas	28
1.2.2	Epidemiologie und Pathogenese der Adipositas	29
1.2.3	Adipositas assoziierte Erkrankungen	31
1.3	Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit.....	34
2	Patienten, Material und Methoden	35
2.1	Datenerfassung	36
2.1.1	Patientendaten	36
2.1.2	Erfassung und Verteilung des Body Mass Index (BMI)	37
2.1.2.1	Verteilung des BMI nach der Einteilung der WHO	37
2.1.2.2	Verteilung des BMI an das Lebensalter angepasst.....	39
2.1.3	Tumorspezifische Daten.....	40
2.1.4	Erfassung des klinischen Verlaufes und der Überlebensdaten	42
3	Ergebnisse	43
3.1	Ergebnisse für den Body Mass Index nach Einteilung der WHO	43
3.1.1	Korrelation des Alters mit dem BMI	43
3.1.2	Geschlechtsspezifische BMI-Unterschiede	44
3.1.2.1	Geschlechtsspezifische Unterschiede des BMI absolut.....	44
3.1.2.2	Geschlechtsspezifische Unterschiede des BMI (WHO)	45
3.1.3	Korrelation des histologischen Subtyps mit dem BMI (WHO)	46
3.1.4	Korrelation des Tumorgrading mit dem BMI (WHO).....	48
3.1.5	Korrelation zwischen dem Vorliegen synchroner Lymphknotenmetastasen und dem BMI (WHO).....	49
3.1.6	Korrelation zwischen dem Vorliegen von Fernmetastasen und dem BMI (WHO)	51
3.1.7	Korelation zwischen dem T-Stadium und dem BMI (WHO)	52
3.1.8	Überleben in Abhängigkeit vom BMI (WHO)	54
3.1.8.1	Korrelation zwischen dem Überlebensstatus und dem BMI (WHO).....	54
3.1.8.2	BMI assoziiertes Überleben nach Kaplan-Meier anhand der BMI- Gruppen (WHO)	56
3.1.8.3	Subgruppenanalyse des BMI (nach WHO) assoziierten Überlebens nach Kaplan-Meier	57
3.1.9	Überprüfung des BMI nach WHO als unabhängiges Prognosekriterium des Nierenzellkarzinoms	58

3.2	Ergebnisse für den altersnormierten Body Mass Index.....	60
3.2.1	Korrelation des Alters mit dem BMI (altersnormiert).....	60
3.2.2	Geschlechtsspezifische Unterschiede des BMI (altersnormiert)	62
3.2.3	Korrelation des histologischen Subtyps mit dem BMI (altersnormiert) .	63
3.2.4	Korrelation des Tumorigradings mit dem BMI (altersnormiert)	65
3.2.5	Korrelation zwischen dem Vorliegen synchroner Lymphknotenmetastasen und dem BMI (altersnormiert).....	67
3.2.6	Korrelation zwischen dem Vorliegen von Fernmetastasen und dem BMI (altersnormiert)	69
3.2.7	Korrelation zwischen dem T-Stadium und dem BMI (altersnormiert) ...	71
3.2.8	Überleben in Abhängigkeit vom BMI (altersnormiert).....	73
3.2.8.1	Korrelation zwischen dem Überlebensstatus und dem BMI (altersnormiert)	73
3.2.8.2	BMI assoziiertes Überleben nach Kaplan-Meier anhand des BMI (altersnormiert)	75
3.2.8.3	Subgruppenanalysen des BMI-assozierten Überlebens nach Kaplan- Meier (altersnormiert)	76
3.2.9	Überprüfung des altersnormierten BMI als unabhängiges Prognosekriterium des Nierenzellkarzinoms	80
4	Diskussion.....	81
5	Zusammenfassung	95
6	Literaturverzeichnis	99
7	Anhang.....	1144
	Tabellenverzeichnis	1144
	Abbildungsverzeichnis	1155
	Abkürzungsverzeichnis	1166
	Danksagungen.....	117
	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	118

1 Einleitung

1.1 Das Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom wurde bereits im frühen 19. Jahrhundert erstmalig beschrieben. 1837 berichtete Rayer den Fall eines rechtsseitigen Nierentumors in „Traité des Maladies des Reins“. Ursprünglich setzte sich die Theorie von Grawitz durch, dass das Nierenzellkarzinom von ektope adrenalen Zellen im Nierengewebe abzuleiten sei, da sich die Karzinomzellen histologisch in ihrem Fettgehalt nicht von Zellen der Nebenniere zu unterscheiden schienen (Grawitz P., „Die Entstehung von Nierentumoren aus Nebennierengewebe“, 1884). Daher wird das Nierenzellkarzinom in der älteren Literatur auch als Grawitz-Tumor oder Hypernephrom bezeichnet.

Grawitz' Theorie war bereits kurz nach ihrer Veröffentlichung sehr umstritten, doch erst 1959 konnte sie endgültig widerlegt werden, indem gezeigt werden konnte, dass das Nierenzellkarzinom von Zellen des Tubulussystem ausgeht (Oberling et al., 1959).

1.1.1 Epidemiologie und Pathogenese des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom gehört mit zirka 3-4% zu den eher selteneren bösartigen Tumorerkrankungen des Erwachsenen. Nach dem Prostata- und Harnblasenkarzinom ist es jedoch das dritthäufigste urologische Malignom (Buentig et al., 2002). Insgesamt ist das Nierenzellkarzinom mit mehr als 80-85% der häufigste maligne Tumor der Niere (GEKID, 2008). Bei den übrigen Tumoren handelt es sich unter anderem um seltene Formen wie Sarkome, Lymphome oder Nephroblastome (Wilms-Tumor). Gutartige Nierentumore wie zum Beispiel Onkozytome, Angiomyolipome oder Fibrome sind mit zirka 5% sehr selten (Jocham und Miller, 2003).

In der Rangordnung der Krebssterbefälle in Deutschland belegt das Nierenzellkarzinom bei Männern Rang 6 und bei Frauen Rang 11 (GEKID, 2008).

Demographische Faktoren scheinen bei der Entwicklung des Nierenzellkarzinoms eine Rolle zu spielen, denn besonders in den westlichen Industriestaaten, angeführt von Mittel-/Nordeuropa findet sich die höchste Inzidenz, gefolgt von Nordamerika.

In Japan hingegen findet sich im internationalen Vergleich die niedrigste Inzidenz; für Einwanderer aus Japan in die USA steigt die Inzidenz jedoch an (Rübben, 2001). Insgesamt war in den letzten 30 Jahren eine steigende Erkrankungsrate des Nierenzellkarzinoms für beide Geschlechter zu beobachten. Bei Männern hat sie sich von 1980 bis 2004 nahezu verdoppelt (GEKID, 2008). Basierend auf den Daten des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahr 2004 schätzt man die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland auf 6.500 bei Frauen und etwa 10.750 bei Männern (GEKID, 2008). Zu beachten gilt, dass diese Zahlen zu 10% die Tumoren des Nierenbeckens und des Harnleiters mit einschließen (historisch gemeinsame Erfassung in den Krebsregistern; um die Daten vergleichbar zu machen, wurde diese beibehalten).

Die geschätzte altersstandartisierte Inzidenz für Nierentumore betrug für das Jahr 2004 9,9 für Frauen und 21,4 für Männer pro 100 000 Einwohner. Damit liegt Deutschland im europäischen Vergleich auf dem dritten Platz (Buentig et al., 2002). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 67 Jahren für Männer und bei 71 Jahren für Frauen (GEKID, 2008); Männer sind zwei bis dreimal häufiger betroffen als Frauen (Vogelzang und Stadler, 1998).

1.1.2 Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms

Anhand zahlreicher national und international angelegter Studien konnten verschiedene Risikofaktoren, die mit Nierenzellkarzinomen assoziiert sind, identifiziert werden.

Zu diesen zählt vor allem das Rauchen (ab einem Nikotinkonsum von 20 pack years). Auch die regelmäßige Einnahme bestimmter Schmerzmittel (Phenacetin haltige Medikamente, heute nicht mehr zugelassen) sowie deutliches Übergewicht (Body mass index $> 40 \text{ kg/m}^2$, vor allem bei Frauen) sind als Risikofaktoren bekannt (Dhote et al., 2000; Flaherty et al., 2005; Mellempgaard et al., 1995).

Bei chronischer Niereninsuffizienz steigt das Risiko für die Entstehung von Nierenkrebs. Dies beruht auf der Entwicklung zystischer Läsionen mit sekundärer Karzinomentstehung bei Niereninsuffizienz. Im Rahmen einer Dialysepflicht besteht ein 32fach erhöhtes Risiko für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen (Baltarovic und Kurtz, 1987; Brennan et al., 1991). Weitere potentielle Risikofaktoren sind eine berufliche Exposition zum Beispiel mit Asbest, Cadmium, Petroleum, Schwermetallen, Arsen oder Trichlorethylen (Mandel et al., 1995), eine polyzystische Nierendegeneration (Vogelzang und Stadler, 1998), arterielle Hypertonie (Flaherty et al., 2005; Chow et al., 2000), ein Diabetes mellitus (Lindblad et al., 1999) und die Anwendung von Diuretika, insbesondere von Thiazidpräparaten (Dhote et al., 2000). Die erstgradige Verwandtschaft zu einem Patienten mit Nierenzellkarzinom lässt das relative Risiko selbst zu erkranken auf etwa 1,6 steigen (Vogelzang und Stadler, 1998).

Mäßigem Alkoholgenuss und der Einnahme oraler Kontrazeptiva wird ein protektiver Effekt vor der Entwicklung sporadischer Nierenzellkarzinome zugesprochen (Dhote et al., 2000).

Auf dem Boden genetischer Prädispositionen existieren neben der sporadischen Form auch familiäre Nierenzellkarzinome.

Die häufigste Form ist das autosomal-dominant vererbte von-Hippel-Lindau-Syndrom (vHL). Patienten mit dieser Erkrankung haben ein über 100fach erhöhtes relatives Risiko, ein Nierenzellkarzinom zu entwickeln. Unter den vHL-Betroffenen findet man in 25-45% Nierenzellkarzinome. Insgesamt treten die Tumoren früher, etwa im Alter von 50 Jahren auf, sind häufig multifokal, bilateral und kombiniert mit Veränderungen in anderen Organen (Vogelzang und Stadler, 1998). Unter letzteren findet man Netzhautangiome (60%), Hämangioblastome des zentralen Nervensystems (60%-80%), Adenokarzinome, Zysten oder endokrine Tumoren (8-17%) und Phäochromozytome (10-20%) (Lonser et al., 2003).

Ursächlich zugrunde liegt eine Genmutation auf dem kurzen Arm des Chromosom 3 (3p25-26), die mit einer Häufigkeit von 1:35.000 Neugeborenen auftritt (Latif et al., 1993). Das Nierenzellkarzinom ist die häufigste Todesursache bei vHL-Patienten (Lonser et al., 2003)

Beim hereditären papillären Nierenzellkarzinom treten die Tumore ebenfalls multipel und bilateral auf. Es entsteht durch eine Mutation des MET Proto-Onkogens auf dem

langen Arm des Chromosom 7. Diese erbliche Form des Nierenzellkarzinoms ist selten und wird ebenfalls autosomal-dominant vererbt (Schmidt et al., 1997).

1.1.3 Klinik des Nierenzellkarzinoms

In den Frühstadien ist das Nierenzellkarzinom in der Regel asymptomatisch. In 75% der Fälle ist eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit zu finden, dies ist jedoch ein sehr unspezifisches Zeichen (Strohmaier et al., 1989).

Zumeist später auftretende Symptome sind ein allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen, Anämie, Übelkeit und Nachtschweiß. Unter den tumorspezifischen Symptomen sind am häufigsten eine Hämaturie (50-60%), Flankenschmerz (40%) und ein palpabler Flankentumor (30-40%) (Motzer et al., 1996). Nur in zirka 10% der Fälle findet sich die klassischen Trias aus diesen drei (Ritchie und Chisholm, 1983).

Beim Auftreten von Symptomen sind 25-30% der Tumore bereits lokal fortgeschritten oder metastasiert (Motzer et al., 1996).

Bei 10-40% der Patienten treten paraneoplastische Syndrome auf. Diese korrelieren nicht mit dem Tumorstadium, und ihre prognostische Wertigkeit ist unklar (Kim et al., 2003). Zugrunde liegen kann einerseits die Produktion eines Hormons oder einer hormonähnlichen Substanz durch das Tumorgewebe (zum Beispiel Renin, Erythropoetin, Parathormon oder ACTH) oder andererseits eine antikörpervermittelte Immunreaktion gegen den Tumor. Die meisten paraneoplastischen Syndrome bilden sich nach vollständiger Resektion des Tumors zurück (Gold et al., 1996).

Zu den paraneoplastischen Syndromen gehört das Stauffer-Syndrom (nichtmetastasenbedingte Dysfunktion der Leber). Es manifestiert sich in simultan erhöhten Werten der alkalischen Phosphatase, des indirekten Bilirubins, der Prothrombinzeit, der α 2- und γ -Globuline, der Transaminasen sowie des Interleukin (IL)-6 im Serum bei gleichzeitiger Hypalbuminämie (Stauffer, 1961).

Durch die Bildung Parathormon-ähnlicher Substanzen kann eine Hyperkalziämie entstehen, diese muss von der Hyperkalziämie durch Knochenmetastasen unterschieden werden. Bei einer gesteigerten Reninproduktion kann eine arterielle

Hypertonie entstehen. 1-8% der Patienten zeigen eine Polyglobulie auf dem Boden einer ektopten Erythropoetin-Bildung (Bedke et al., 2007).

Paraneoplastisches Fieber wird im Rahmen eines generalisierten Inflammationssyndroms durch erhöhte IL-6 Spiegel beobachtet (Tsukamoto et al., 1992)

Das Nierenzellkarzinom kann prinzipiell in jedem Organ Metastasen bilden; die häufigsten betroffenen Organe sind Lunge (50-60%), Knochen (30-40%), Leber (30-40%), Lymphknoten (35%) und das Gehirn (5%) (Motzer et al., 1996).

Im metastasierten Stadium können spezifische Symptome durch die Metastasen wie Knochenschmerzen oder persistierender Husten bei Lungenmetastasen auftreten (Kirkali und Öbek, 2003).

Durch einen Tumoreinbruch in das venöse System kann eine neu aufgetretene, insbesondere linksseitige symptomatische Varikozele entstehen. Diese ist Symptom einer Einflusstauung der linksseitigen Vena testicularis in die Vena renalis (Ritchie und Chisholm, 1983). Zudem können sich im Rahmen einer Einflusstauung durch Tumorokklusion der Vena cava inferior Ödeme der unteren Extremität oder Aszites bilden (Kirkali und Öbek, 2003).

1.1.4 Diagnostik des Nierenzellkarzinoms

Durch die Entwicklung von Ultraschall und Schnittbilddiagnostik (Computertomographie und Magnetresonanztomographie) hat sich die Früherkennung der Nierentumoren deutlich verbessert (Baltarovich und Kurtz, 1987). Da diese Verfahren vielfach und aus verschiedenen Indikationen eingesetzt werden, werden immer mehr Tumore zufällig entdeckt. Die Rate der inzidentiell diagnostizierten Tumore liegt heute bei etwa 40-50% (Bretheau et al., 1995).

Hieraus resultiert ein deutlicher Wandel der Tumorstadien: mehr als 85% der inzidentiellen Nierenzellkarzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnose noch lokal begrenzt. Im Gegensatz dazu sind es bei symptomatischen Tumoren nur 40-45% (Pantuck et al., 2001, Rodriguez-Rubio, et al., 1996).

Die Computertomographie (CT) mit Kontrastmittelapplikation stellt das Verfahren der Wahl zur Dignitätsbeurteilung und Bestimmung der Größenausdehnung einer renalen Raumforderung dar. Zusätzlich können Aussagen über vergrößerte regionale Lymphknoten oder eine etwaige Organmetastasierung getroffen werden (Jocham und Miller, 2003). Daneben ist die Beurteilung der Funktion der kontralateralen Niere durch ihr Kontrastmittelverhalten möglich (Bechtold et al., 1997).

Bei einer Kontraindikation zur Kontrastmittelapplikation, wie Niereninsuffizienz oder Kontrastmittelallergie, ist die Magnetresonanztomographie (MRT) die Methode der Wahl. Sie ist der Computertomographie gleichwertig (Kim J, 2006). In speziellen Angiographiesequenzen der Kernspintomographie lässt sich eine zuverlässige Aussage über Lokalisation und Ausdehnung von Tumorthromben innerhalb der großen retroperitonealen Gefäße (Nierenvene und der Vena cava) machen, wodurch eine konventionelle Angiographie/Cavographie nur noch in Ausnahmefällen zur Anwendung kommt (Horan et al., 1989; Heidenreich et al., 2004).

Vor Operation sollte die Routinediagnostik eine Ultraschalluntersuchung, ein Schnittbildverfahren (CT oder MRT) sowie eine Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen umfassen (EAU Guidelines, 2007).

Das Ausscheidungsurogramm ist eine fakultative Untersuchung und hat seinen Stellenwert in der differentialdiagnostischen Abklärung einer unklaren Hämaturie (Abgrenzung zu Urotheltumoren des oberen Harntraktes), eines Abflusshindernisses und zur Darstellung der ableitenden Harnwege (Anomalien).

Weitere bildgebende Verfahren wie die Knochenszintigraphie, CT der Thoraxorgane oder des Schädels stellen fakultative Untersuchungstechniken bei Verdacht auf eine Metastasierung dar und werden nur bei spezifischen Beschwerden durchgeführt (Blacher et al., 1985; Marshall et al., 1990).

1.1.5 Histopathologische Klassifikation und klinische Stadieneinteilung

Die Klassifikation des Nierenzellkarzinoms erfolgt nach unterschiedlichen Verfahrensweisen :

1. die morphologische Klassifikation richtet sich nach histopathologischen Befunden und zugrunde liegenden genetischen Markerläsionen
2. das Tumorigradung gibt den Grad der Entdifferenzierung der Tumorzellen an
3. die TNM-Klassifikation der UICC (*Union Internationale Contre le Cancer*) oder die klinische Stadieneinteilung des AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), beschreibt die anatomischen Ausdehnung der Tumorerkrankung

1.1.5.1 Morphologische und genetische Einteilung

Die morphologische Beschreibung umfasst die Beurteilung des histologischen Zelltyps und der Wachstumsform des Tumors.

1997 wurde von der UICC und dem AJCC ein Klassifikationssystem vorgelegt, das neben den morphologischen Kriterien die zugrunde liegenden genetischen Aberrationen berücksichtigt, die für die einzelnen Tumorsubtypen detektiert werden konnten (Kovacs et al., 1997; Störkel et al., 1997).

Sie ist unter dem Namen Heidelberg-Rochester-Klassifikation bekannt.

Heidelberg-Rochester-Klassifikation der Nierentumore

Konventionelles Nierenkarzinom (etwa 70-80%)	<ul style="list-style-type: none"> - weisen zumeist klarzelliges oder eosinophiles Zytoplasma auf - nimmt seinen Ursprung von Zellen des proximalen Tubulus
Papilläres Nierenkarzinom (etwa 10-15%)	<ul style="list-style-type: none"> - entspricht dem chromophilen Nierenkarzinom - häufig multifokal und/oder bilateral - Männer sind 8 mal häufiger betroffen - Ursprung sind Zellen des proximalen Tubulussystems
Chromophobes Nierenkarzinom (etwa 5-7%)	<ul style="list-style-type: none"> - ausgehend von Schaltzellen des kortikalen Sammelrohranteils
Sammelrohr- /Duct-Bellini-Karzinom (< 1%)	<ul style="list-style-type: none"> - ausgehend von den Hauptzellen des kortikalen Sammelrohrs - klinisch aggressiv wachsender Tumor mit früher Metastasierungneigung (Pantuck et al., 2001)
Unklassifizierbares Nierenkarzinom (etwa 3-5%)	<ul style="list-style-type: none"> - können nicht eindeutig einer der oben genannten Gruppen zugeordnet werden

Zugrunde liegende genetische Alterationen:

Konventionelles Nierenkarzinom

Das klarzellige Nierenzellkarzinom zeigt häufig einen Verlust genetischen Materials auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3. Als typischer Locus konnte hier das von Hippel-Lindau-Gen (vHL-Gen) identifiziert werden (3p25-26), ein Tumorsuppressorgen, das bei 50% der sporadischen konventionellen Nierenzellkarzinome und bei nahezu 100% der Patienten mit von-Hippel-Lindau-Syndrom mutiert ist (Störkel et al., 1997; Pack et al., 1997). Andere genetische Aberrationen, die bei konventionellen Nierenzellkarzinomen zu finden sind, können Allelduplikationen am Chromosom 5 (5q22-31) sowie Allelverlust an den Chromosomen 6q, 8p, 9p und 14q sein (Kovacs G, 1999).

Papilläre Nierenkarzinome

Die häufigsten Aberration stellen der Verlust des Y-Chromosoms in männlichen Patienten sowie Trisomien der Chromosomen 3, 7, 12, 16, 17 und 20 dar (Störkel et al., 1997). Typische Markerläsion für das hereditäre papillären Nierenzellkarzinom ist die Mutation im MET-Protoonkogen auf Chromosom 7q31-34 (Buentig et al., 2002).

Das sporadische papilläre Nierenkarzinom kann anhand morphologischer und molekularer Merkmale in zwei Subtypen unterschieden werden. Der Typ 1 des papillären Nierenzellkarzinoms ist weniger aggressiv als Typ 2 und zeigt häufig ebenfalls eine Mutation des MET-Protoonkogens (Sweeney et al., 2002). Die Rolle der Rezeptortyrosinkinase c-MET in der Entstehung des papillären Nierenzellkarzinoms ist jedoch weitgehend ungeklärt (Schrader et al., 2008a). Der Typ 2 des papillären Nierenzellkarzinoms zeigt eine deutlich aggressivere Klinik als Typ 1. In der Entstehung dieses Subtyps scheint ein Funktionsverlust der Fumarathydratase eine Rolle zu spielen (Linehan et al., 2004). Zudem ist bei beiden Subtypen des papillären Nierenzellkarzinoms häufig das Gen der KIT Rezeptortyrosinkinase überexprimiert und scheint eine Rolle in der Entstehung beziehungsweise der Progression des Tumors zu spielen (Schrader et al., 2008a).

Chromophobe Nierenkarzinome

Zumeist sind die chromophoben Nierenkarzinome charakterisiert durch Monosomien der Chromosomen 1, 2, 6, 10, 13, 17 und 21 (Kovacs G, 1999).

Sammelrohr- / Duct-Bellini-Karzinome

Hierbei wurden häufiger Monosomien der Chromosomen 18 und 21 sowie ein Verlust des Y-Chromosoms beobachtet (Buentig et al., 2002).

In der WHO-Klassifikation von 2004 werden neben den oben genannten Subtypen der Heidelberg-Rochester-Klassifikation noch weitere seltene Subtypen des Nierenzellkarzinoms aufgeführt:

Diese sind das Xp11-Translokation Karzinom, das seinen Namen durch die spezifische genetische Markerläsion hat und typischerweise eine papilläre Struktur aufweist. Die in der Literatur beschriebenen Fälle traten vor allem bei sehr jungen, im Median 15 Jahre alten Patienten auf (Argani et al., 2002).

Bei Langzeitüberlebenden kindlicher Neuroblastome kann ein eigenständiger Subtyp des Nierenzellkarzinoms auftreten (Nierenkarzinom assoziiert mit Neuroblastomen). Die Zellen dieser Tumoren weisen ein auffällig eosinophiles und retikuläres Zytoplasma auf und ähneln dem Onkozytom und treten ebenfalls im Kindesalter auf (Medeiros et al., 1999).

Zuletzt wurde noch das muzinöse, tubuläre und spindelzellige Karzinom beschrieben, das ein muzinöses Stroma aufweist und früher fälschlicherweise als sarkomatoides Karzinom bezeichnet wurde (Parwani et al., 2001).

Zusammengefasst werden in der WHO-Klassifikation von Nierentumoren aus dem Jahr 2004 also folgende Typen von Raumforderungen der Niere unterschieden (Haferkamp et al., 2006):

WHO-Klassifikation von Nierentumoren 2004
Klarzelliges Nierenzellkarzinom
Multilokuläres klarzelliges Nierenzellkarzinom
Papilläres Nierenzellkarzinom
Chromophobes Nierenzellkarzinom
Duct-Bellini-Karzinom
Renales medulläres Karzinom
Xp11-Translokation Karzinom
Karzinom assoziiert mit Neuroblastomen
Muzinöses, tubuläres und spindelzelliges Karzinom
Nierenkarzinom, nicht klassifiziert
Papilläres Adenom
Onkozytom

Tabelle 1-1: WHO-Klassifikation von Nierentumoren 2004

1.1.5.2 Tumorgrading

Das Grading beruht auf einer Beschreibung und Einteilung von Zellkernveränderungen und Nukleolen als Zeichen der Entdifferenzierung von Tumorzellen.

Es werden vier Grade unterschieden (Fuhrman et al., 1982):

Grading	Kernmorphologie	Kerngröße	Nukleolen
G1	gleichartig, rund	10 µm	unauffällig
G2	leicht irregulär	15 µm	deutlich
G3	sehr irregulär	20 µm	groß und prominent
G4	bizarr, gelappt	> 20 µm	prominent, Chromatin verklumpt

Tabelle 1-2: Tumorgrading nach Fuhrman

Das Tumorgrading konnte als unabhängiges prognostisches Kriterium für das Gesamtüberleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom identifiziert werden (vergleiche Kapitel 1.2; Mejean et al., 2003).

Je höher der Grad der Entdifferenzierung, desto aggressiver verhält sich der Tumor und desto schlechter ist die Prognose.

1.1.5.3 Tumorausdehnung und klinische Stadieneinteilung

Die Stadien des Nierenzellkarzinoms werden allgemein nach der TNM (*Tumor Node Metastasis*)-Klassifikation der UICC eingeteilt, welche die lokale Tumorausbreitung, Lymphknotenmetastasierung und Nachweis von Fernmetastasen berücksichtigt:

TNM-Klassifikation des Nierenkarzinoms (2002) (Sobin und Wittekind, 2003)

T: Primärtumor

Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhalt für einen Primärtumor

T1 Tumor \leq 7cm, begrenzt auf die Niere

T1a: Tumor \leq 4cm

T1b: Tumor $>$ 4cm

T2 Tumor $>$ 7cm, begrenzt auf die Niere

T3 Nebenniereninfiltration, Infiltration des perirenenalen Fettgewebes, Ausbreitung in größere Venen, keine Überschreitung der Gerotafaszie

T3a: direkte Nebenniereninfiltration oder Infiltration des perirenenalen Fettes

T3b: Makroskopische Tumorausbreitung in die V. renalis oder die V. cava inferior unterhalb des Zwerchfells

T3c: Makroskopische Tumorausbreitung in die V. cava inferior oberhalb des Zwerchfells

T4 Tumorinfiltration über die Gerotafaszie hinaus

N: Regionäre Lymphknoten (hilär, paraaortal und paracaval)

Nx regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 kein Anhalt für regionäre Lymphknoten

N1 Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten

N2 Metastase(n) in mehr als einem regionären Lymphknoten

M: Fernmetastasierung

Mx Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Die klinische Stadieneinteilung des AJCC erfolgt auf dem Boden der TNM-Klassifikation:

Klinisches Stadium nach AJCC	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1/2/3	N1	M0
IV	T4	N0/1	M0
	jedes T	N2	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 1-3: Klinische Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms

1.1.6 Therapie des Nierenzellkarzinoms

Die Therapie des Nierenzellkarzinoms ist vom Tumorstadium abhängig. Je früher ein Tumor erkannt wird, umso günstiger ist die Prognose für den Patienten.

Bei weitgehender Resistenz gegenüber Chemotherapie und Bestrahlung (Amato et al., 2000) und vergleichsweise geringen Ansprechraten der etablierten systemischen Therapieformen (Schrader et al., 2008b) ist die einzig kurative Therapie eine vollständige operative Tumoresektion (Leibovich und Blute, 2006).

Die systemische Therapie hat sich in den letzten Jahren durch ein zunehmend besseres Verständnis der zellulären und molekularen Grundlagen im Wachstum von klarzelligen Nierenzellkarzinomzellen grundlegend verändert. So konnte in großen Phase-III Studien die Wirksamkeit neuer Substanzen gezeigt werden, die bestimmte Rezeptoren oder Stationen der Signaltransduktion in Tumorzellen blockieren und somit Einfluss auf Wachstum, Differenzierung und Apoptose der Zellen nehmen sowie die Angiogenese hemmen (Motzer und Bukowski, 2006; Schrader et al., 2006; Kirchner et al., 2008). Vergleiche hierzu Abschnitt 1.1.6.2.

1.1.6.1 Operative Therapie

Radikale Tumornephrektomie

Die Standardtherapie des lokal begrenzten, nicht organerhaltend operablen Nierenzellkarzinoms stellt die radikale Tumornephrektomie dar.

Im klinischen Stadium I und II wird sie für Tumore > 4cm (vergleiche hierzu den Abschnitt organerhaltende Tumor Chirurgie) mit dem Ziel einer vollständigen Tumorsektion im Sinne einer Kuration des Tumorleidens eingesetzt. Auch im Stadium III kann durch eine operative Therapie eine Kuration erreicht werden, sofern es gelingt den Tumor vollständig zu entfernen (Vogelzang und Stadler, 1998).

Die ursprünglich von Robson et al. 1969 beschriebene radikale Tumornephrektomie umfasst die En-bloc-Resektion der Niere mit Kapsel und Gerotafaszie unter Resektion der ipsilateralen Nebenniere nach frühzeitiger Ligatur der Hilusgefäße zur Vermeidung einer Tumorverschleppung. Zusätzlich propagierte Robson eine vollständige Lymphadenektomie vom Zwerchfellschenkel bis zu Aortenbifurkation.

Es gibt verschiedene operative Zugangswege, die häufigsten sind ein lumbaler oder transperitonealer, seltener ein transthorakaler Zugang (Jocham und Miller, 2003).

Die Notwendigkeit zur ipsilateralen Adrenalektomie wird heute nur noch bei großen Oberpoltumoren der Niere sowie bei bildgebendem oder intraoperativ palpatorischem Verdacht einer Nebennierenmetastase oder –invasion gesehen (von Knobloch et al., 2008; Tsui et al., 2000; Sandock et al., 1997).

Die regionale Lymphadenektomie erhöht die Aussagekraft des pathologischen Stagings, ihre therapeutische Wertigkeit wird jedoch kontrovers diskutiert (Schafhauser et al., 1999).

Ein große Studie von Pantuck et al. konnte jedoch zeigen, dass eine regionale Lymphadenektomie bei klinisch unauffälligen Lymphknoten keine Auswirkung auf einen Krankheitsrückfall oder das Überleben hat, und somit im Allgemeinen nicht notwendig ist (Pantuck et al., 2003). Die Wahrscheinlichkeit, nach adäquater präoperativer Bildgebung unerwartete Lymphknotenmetastasen zu finden, liegt bei etwa 3% (Blom et al., 1999).

Bei venöser Gefäßbeteiligung in Form eines Tumorzapfens in der V. renalis oder V. cava ist eine vollständige Entfernung des Tumorthrombus nötig. Dies macht in einigen Fällen eine Resektion von Teilen der Gefäßwand oder sogar einen prothetischen Gefäßersatz nötig. Bei Tumorthromben bis in die supradiaphragmalen Anteile der V. cava reichend ist ein „Zwei-Höhleneingriff“ über einen thorakoabdominellen Zugang unter Einsatz der Herzlungenmaschine nötig. Dieser sollte nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand, die bildgebend keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung haben und an spezialisierten Zentren erfolgen. Die postoperativen Komplikationsraten bei einem solchen Vorgehen liegen bei 30-60% (Vogelzang und Stadler, 1998).

Eine radikale Nephrektomie wird neben der offenen Operationsmethode an Zentren mit entsprechender Erfahrung auch laparoskopisch durchgeführt und wird von der *European Association of Urology* (EAU) als Standard empfohlen. Langzeitergebnisse zeigten keinen Unterschied in erkrankungsspezifischem und Gesamtüberleben im Vergleich zur offenen Operation (Borin JF, 2008)

Organerhaltende Tumorresektion

Ein lokal begrenzter Nierentumor sollte nach Möglichkeit unter Erhalt des Gesamtorgans entfernt werden. Die angewandten Techniken reichen von einer Tumorenukleation, über eine Keilexzision, Polresektion bis zur Heminephrektomie (van Poppel et al., 1997).

Die Resektion muss dabei im Gesunden erfolgen, die Größe des Sicherheitsabstandes hat keine prognostische Relevanz (Castilla et al., 2002).

Eine organerhaltende Tumorresektion aus elektiver Indikation, das heisst bei gesunder Gegenniere, erfolgt heute in der Regel standardmäßig bei peripheren Solitär Tumoren < 4cm ohne Bezug zum Nierenbecken (EAU Guidelines 2007).

Dies beruht auf Daten, die zeigen, dass das krankheitsspezifische Überleben vergleichbar mit dem nach radikaler Nephrektomie ist. Die Lokalrezidivraten nach

organerhaltender Nierentumorresektion liegen insgesamt bei 0 bis 10%; in der Gruppe der Tumore bis 4 cm bei 0 bis 3% (Uzzo und Novick, 2001).

Ziel der organerhaltenden Chirurgie ist es, möglichst viel funktionsfähiges Normalgewebe der Niere zu bewahren.

Huang et al. zeigten, dass es in den Jahren nach radikaler Nephrektomie bei Tumoren ≤ 4 cm signifikant häufiger zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion im Sinne einer chronischen Niereninsuffizienz kommt als nach Tumorenukleation (Huang et al., 2006).

Im Gegensatz zur elektiven Nierentumorresektion bei gesunder Gegenniere sollte ein organerhaltendes Verfahren unabhängig von der Tumorgröße oder der Beziehung zum Nierenbecken bei bilateralem Tumor oder Einzelniere (funktionelle oder anatomische Einzelniere) gewählt werden, um den Patienten vor der Dialyse zu bewahren. Man spricht in diesem Kontext von einer imperativen Indikation zum Organerhalt.

Bei Erkrankungen, die mit einer Funktionseinschränkung der kontralateralen Niere einhergehen können, wie Diabetes, Nierenarterienstenose, chronische Pyelonephritis, vesikoureterorener Reflux oder einer arteriellen Hypertonie, besteht eine relative Indikation für eine organerhaltende Nierentumorresektion (van Poppel et al., 2003).

Auch bei multifokalen Tumoren im Rahmen eines Von-Hippel-Lindau-Syndroms sollte eine organerhaltende Chirurgie erfolgen, da diese Patienten ein hohes Risiko für Tumore der kontralateralen Niere haben (Uzzo und Novick, 2001).

Auch in der organerhaltenden Nierenchirurgie gewinnt die Laparoskopie zunehmend an Bedeutung. In mehreren Arbeiten konnte für kleine Tumore gleichwertige Ergebnisse bezüglich der Lokalrezidivrate und des Überlebens erzielt werden (Permpongkosol et al., 2006; Lane und Gill, 2007).

Neben den offenen und minimal-invasiven chirurgischen Verfahren wurden in den letzten Jahren perkutane organerhaltende Ablationsverfahren getestet. Hierunter fällt zum Beispiel die Kryoablation (Miki et al., 2006) oder die Radiofrequenzhitzeablation (Zlotta et al., 1997). Erste Studien zeigen gute Ergebnisse im kurzzeitigen Verlauf, Langzeitstudien zu diesen Verfahren fehlen jedoch noch (Gill et al., 2005).

Chirurgische Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Zum Zeitpunkt der Diagnose findet sich bei etwa 20% der Patienten eine Metastasierung (Vogelzang und Stadler, 1998).

Im Zeitalter der Immuntherapie wurde untersucht, ob eine zytoreduktive Nephrektomie das Ansprechen auf eine zytokin-basierte Therapie verbessert.

Dies konnte in zwei groß angelegten Phase III-Studien belegt werden, die beide einen Vorteil im Gesamtüberleben unter Immuntherapie mit vorangegangener Entfernung des Primärtumors zeigen konnten (Mickisch et al., 2001; Flanigan et al., 2001).

Neue Daten deuten darauf hin, dass auch bei der Anwendung von Tyrosinkinaseinhibitoren oder Antikörpern gegen VEGF eine vorherige zytoreduktive Nephrektomie das Ansprechen auf die systemische Therapie verbessert (Motzer et al., 2007b). Lediglich vor Einsatz des mTOR-Inhibitors Temsirolimus bei Patienten mit schlechter Prognose scheint eine Entfernung des Primärtumors keinen klinischen Vorteil zu bringen (Logan et al., 2008).

Bei starken Lokalsymptomen durch den Tumor wie Schmerzen oder eine Hämaturie ist ebenfalls eine palliative Nephrektomie indiziert. Alternativ kann hier zur Symptomreduktion auch eine Tumoremboisation in Erwägung gezogen werden (Vogelzang und Stadler, 1998).

Eine Metastasen Chirurgie ist angezeigt, wenn durch die operative Intervention alle nachweisbaren Metastasen entfernt werden können. Es konnte gezeigt werden, dass Metastasen Chirurgie in diesem Kontext die 5-Jahresüberlebenschance signifikant im Vergleich zu einer rein konservativen Therapie erhöht (Piltz et al., 2002; Kavolius et al., 1998; Staehler et al., 2008).

1.1.6.2 Systemische Therapie

Eine systemische Therapie des Nierenzellkarzinoms erfolgt bei metastasierter oder inoperabler Erkrankung. Eine Chemotherapie ist beim Nierenzellkarzinom nicht sinnvoll. Der zugrunde liegende Chemoresistenzmechanismus ist noch nicht vollständig verstanden, doch exprimieren Nierenkarzinomzellen unter anderem in hohem Maße P-Glykoprotein. Dieses transportiert Chemotherapeutika aktiv aus der Tumorzelle. Der Genlocus für das P-Glykoprotein ist das MDR („Multi Drug Resistance“)-1-Gen (Mickisch GH, 1994).

Die Wahl der systemischen Therapie hängt von vielen Faktoren ab. Diese sind Alter, Allgemeinzustand, histologischer Subtyp, Anzahl der befallenen Organsysteme, Vorhandensein einer Hirnmetastasierung sowie der so genannte *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC)-Score (Schrader et al., 2008b; Kirchner et al., 2008). Diese sowie individuelle Faktoren des Patienten wie das soziale Umfeld und die Compliance sollten bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

Der MSKCC-Score wurde von Motzer et al. anhand eines 670 Patienten umfassenden Kollektivs erarbeitet, das eine zytokinbasierte Therapie erhielt. Es konnten fünf unabhängige Parameter ermittelt werden, die im metastasierten Krankheitsstadium die Prognose verschlechtern: ein Karnofsky-Index < 80%, eine über das 1,5fache der Norm erhöhte LDH, ein verminderter Hämoglobinspiegel, ein erhöhter korrigierter Calciumspiegel (> 10 mg/dl), das Fehlen einer primären Tumornephrektomie.

Nach der Anzahl der zu findenden Parameter wurden drei Prognosegruppen eingeteilt, die sich signifikant in ihrem mittleren Überleben unterschieden (Motzer et al., 1999):

Prognose	Anzahl der Risikoparameter	Mittleres Überleben in Monaten
gut	0	19,9
intermediär	1 oder 2	10,3
schlecht	3 bis 5	3,9

Tabelle 1-4: MSKCC-Score Stand 1999

In einer zweiten Untersuchung an 663 Patienten wurde von der Gruppe um Motzer das Prognosekriterium primäre Tumornephrektomie durch das Kriterium Auftreten der Filiae früher oder später als nach einem Jahr ersetzt und wiederum drei Prognosegruppe nach der Anzahl vorhandenen Risikofaktoren definiert. Auch hier unterschiede sich die Gruppen signifikant in ihrem Gesamtüberleben (Motzer et al., 2002):

Prognose	Anzahl der Risikoparameter	Mittleres Überleben in Monaten
Gut	0	30
Intermediär	1 oder 2	14
schlecht	3 bis 5	5

Tabelle 1-5: MSKCC-Score Stand 2002

Immuntherapie

Lange Zeit stellten Zytokine die Basis in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms dar. Insbesondere Interferon (IFN)- α und Interleukin (IL)-2 wurden als Therapeutika der ersten Wahl eingesetzt und in vielen Kombinationen mit anderen Substanzen (häufig 5-Flourouracil (FU) oder Vinblastin) getestet; insgesamt konnten hier Ansprechraten um 20% erreicht werden (Bukowski RM, 2000).

Ein häufig verwendetes Schema basierte auf der Subkutanapplikation von IFN und IL-2 sowie der intravenösen Verabreichung von 5-FU (Atzpodien et al., 2000). Alternativ oder als Zweitlinientherapie wurde IFN in Kombination mit Vinblastin eingesetzt (Atzpodien, 2004).

Bei papillären Nierenzellkarzinom scheint die Immuntherapie keine Wirksamkeit zu haben, sodass sie nur für klarzellige Nierenkarzinome empfohlen wird (Herrmann et al., 2007).

Typische Nebenwirkungen einer Zytokintherapie sind grippeähnliche Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen. Des Weiteren können Hautrötungen, Ödeme, ZNS-Störungen, gastrointestinale Nebenwirkungen oder eine depressive Verstimmung auftreten (Karow und Lang-Roth, 2004). Eine Hirnmetastasierung gilt als Kontraindikation für eine Zytokintherapie (Kirchner et al., 2008).

Eine aktuelle Cochraneanalyse konnte lediglich für IFN eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 3,8 Monaten zeigen. Die Kombination mit IL-2 erhöht zwar die Ansprechraten, äußert sich jedoch nicht in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (Coppin et al., 2005; Gore ME 2008).

Zusammengefasst eignet sich die Immuntherapie für junge Patienten mit gutem bis sehr gutem Allgemeinzustand, einem guten MSKCC-Prognosescore und geringer, nicht-viszeraler Tumorlast. Desweiteren ist sie nur bei Tumoren mit klarzelliger Histologie indiziert (Schrader et al., 2008b; Kirchner et al., 2008).

Targeted Therapie

Das von-Hippel-Lindau-Gen, das die entscheidende Grundlage der Entstehung sporadischer und erblicher klarzelliger Nierenzellkarzinome bildet, ist verantwortlich für die Expression Angiogenese-stimulierender Faktoren. Bei einer Mutation im vHL-Gen kommt es über einen komplizierten Weg zu einer vermehrte Produktion von *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF) und anderer Wachstumsfaktoren für Zellen und Blutgefäße durch die Nierenkrebszellen. Das VEGF sowie verschiedene Enzyme im Signaltransduktionsweg sind Angriffspunkt moderner Therapeutika, wodurch die proliferativen und neoangiogenetischen Wirkungen der oben genannten Wachstumsfaktoren gehemmt werden können (Schrader et al., 2006).

Rezeptortyrosinkinaseinhibitoren (TKI)

Die Substanzen blockieren effektiv die Signaltransduktion an Rezeptoren wie dem VEGF- und PDGF-Rezeptor sowie anderen Enzymen im Signaltransduktionsweg.

Die beiden derzeit in Deutschland zugelassenen Substanzen sind Sunitinib und Sorafenib, wobei ersteres sowohl für die Erstlinien- als auch die Zweitlinientherapie zugelassen ist, während letzteres nur für die Zweitlinientherapie oder bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit des Patienten gegen eine Immuntherapie zugelassen ist.

Typische Nebenwirkungen der TKI sind Hautveränderungen mit Rötungen, Arzneimittellexanthem oder Hand-Fuß-Syndrom, eine neu auftretende oder sich verschlechternde arterielle Hypertonie, gastrointestinale Nebenwirkungen wie

Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall, Stomatitis und eine Herzinsuffizienz (Motzer et al., 2007; Escudier et al., 2007).

Sunitinib zeigte in der Zulassungsstudie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben von 11 Monaten im Vergleich zu 5 Monaten in der Interferon-Vergleichsgruppe. Der Vorteil konnte in allen drei Prognosegruppen nach Motzer nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich unter den Patienten im Sunitinibarm eine signifikant bessere Lebensqualität (Motzer et al., 2007a). Unter Sunitinibtherapie zeigten die Patienten der Studie ferner ein besseres mittleres Gesamtüberleben von 26 Monaten im Vergleich zu 20 Monaten in der Kontrollgruppe (Figlin et al., 2008).

Sorafenib wurde als Zweitlinientherapie nach Zytokinbehandlung in der Zulassungsstudie gegen Placebo getestet, hier zeigte sich ein längeres progressionsfreies Überleben von 5,5 Monaten für Sorafenib im Vergleich zu 2,8 Monaten im Placeboarm. Auch das mediane Gesamtüberleben war im Sorafenibarm mit 17,8 Monaten länger als im Placeboarm mit 14,3 Monaten. Dieser Vorteil war für die gute und intermediäre Prognosegruppe nach Motzer zu erheben (Escudier et al., 2007).

Der große Vorteil der Rezeptortyrosinkinaseinhibitoren ist, dass sie oral in Tablettenform verabreicht werden, was die Compliance der Patienten erhöht.

Sie können effektiv in der Erst- und Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms eingesetzt werden (Kirchner et al., 2008).

Monoklonale Antikörper

Der monoklonale Antikörper Bevacizumab bindet mit hoher Affinität an VEGF-A, wodurch dieses neutralisiert wird und das Wachstumssignal nicht zum Rezeptor gelangt. Bevacizumab wird als intravenöse Infusion verabreicht.

In einer großen Phase III-Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit IFN gegen Placebo mit IFN getestet. Es zeigte sich ein längeres progressionsfreies Überleben im Behandlungsarm sowie höhere objektive Ansprechraten. Eine Aussage über die Rate an stabilen Krankheitsverläufen wurde nicht gemacht, auch konnten noch keine Angaben über das Gesamtüberleben in der Bevacizumab/IFN-Gruppe getroffen werden (Escudier et al., 2007).

Eine Subgruppenanalyse belegte, dass nur die Patienten der guten und intermediären Prognosegruppe nach Motzer von der Bevacizumab-Therapie profitieren.

Nebenwirkungen der Bevacizumab-Therapie können eine arterielle Hypertonie oder eine Proteinurie bis zum nephrotischen Syndrom sein (Escudier et al., 2007).

mTOR-Inhibitoren

Die Kinase mTOR (*Mammalian target of rapamycin*) hat eine zentrale Stellung in der intrazellulären Signaltransduktionskaskade in Zusammenhang mit der Regulation von Zellproliferation und Apoptose sowie der Reaktion der Zelle auf hypoxischen Stress (Schrader et al., 2008b). Die beiden derzeit bekannten mTOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus blockieren diese Kinase.

Temsirolimus, der derzeit einzige in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassene mTOR-Inhibitor wird intravenös verabreicht. Everolimus ist in Tablettenform verfügbar. Häufige Nebenwirkungen, die in Phase I/II-Studien zu Temsirolimus gesehen wurden waren körperliche Abgeschlagenheit, Übelkeit und Erbrechen, Blutbildveränderungen im Sinne einer Leukopenie oder Anämie, Hypophosphatämie oder Hyperlipidämie (Motzer et al., 2007).

Eine große Phase III-Studie zeigte bei Patienten mit schlechter Prognose für Temsirolimus als Monotherapie ein längeres Gesamtüberleben von 10,9 Monaten im Vergleich zu IFN mit 7,3 Monaten. Die Kombination aus Temsirolimus und IFN, die in einem dritten Behandlungsarm getestet wurde, zeigte mit 8,4 Monaten keine signifikante Verlängerung des Überlebens (Hudes et al., 2007).

Besonders Patienten mit schlechter Prognose im MSKCC-Score (Hudes et al., 2007), nicht-klarzelliger Histologie (Dutcher et al., 2007) oder ohne primäre Tumornephrektomie (Logan et al., 2008) profitierten von der Therapie, sodass diese die hauptsächlichen Indikationen für Temsirolimus als first-line-Therapie darstellen.

1.1.7 Prognosekriterien des Nierenzellkarzinoms

Als etablierte Prognosekriterien des Nierenzellkarzinoms gelten das Tumorstadium und –grading, der histologische Subtyp sowie klinische Faktoren wie Alter und Allgemeinzustand des Patienten und Vorhandensein von Symptomen oder paraneoplastischen Syndromen bei Erstdiagnose (Mejean et al., 2003).

Bezüglich der Tumorausdehnung zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom klinischen Stadium nach AJCC (vergleiche Kapitel 1.1.5.3): im Stadium I beträgt die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit etwa 95-100%, im Stadium II etwa 75-95%, im Stadium III etwa 60-70% und im Stadium IV nur zirka 15-30% (Pantuck et al., 2001). Der Anteil der bei Erstdiagnose bereits metastasierten Patienten wird auf etwa 20% geschätzt. Jedoch auch nach primär kurativer Tumorresektion bei organbegrenzten Tumoren entwickeln 20-30% der Patienten einen Rückfall der Erkrankung (Whelan P, 2003).

Auch das Tumorgrading ist ein unabhängiger Prognosefaktor des Nierenzellkarzinoms. Mit steigendem G-Stadium, also mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors sinkt die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von etwa 89% bei G1-Tumoren, etwa 65% bei G2- auf etwa 46% bei G3-Tumoren (Tsui et al., 2000).

Des Weiteren variieren die 5-Jahresüberlebensraten zwischen den einzelnen histologischen Subtypen. Beim klarzelligem Karzinom sind es etwa 55-60%, für das chromophobe Karzinom nahezu 100%. Die Daten über das Verhalten des papillären Nierenzellkarzinoms sind widersprüchlich. Ursprünglich nahm man an, es habe eine bessere Prognose als Tumore mit klarzelliger Histologie, neuere Daten bestätigen jedoch das weniger aggressive Verhalten nicht (Patard et al., 2005). Das nicht-metastasierte papilläre Nierenzellkarzinom zeigt ähnliche 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten wie das klarzellige Nierenzellkarzinom, während metastasierte papilläre Karzinome ein sogar schlechteres krankheitsspezifisches Überleben als die Kontrollgruppe mit klarzelliger Histologie zeigten (Margulis et al., 2008; Schrader et al., 2008a). Das Sammelrohrkarzinom ist meist mit einem schlechten Differenzierungsgrad und einer Disseminierung der

Erkrankung assoziiert, sodass es eine sehr schlechte Prognose hat (Lang und Jacqmin, 2003). Patard et al. konnten im Rahmen einer großen Multizenterstudie an 4.063 Patienten den histologischen Subtyp jedoch nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium identifizieren (Patard et al., 2005).

Das Vorhandensein von Symptomen wie Fieber, Gewichtsverlust, Anämie, Hämaturie oder Flankenschmerzen bei Erstdiagnose bedingt im Vergleich zu inzidentiell entdeckten Tumoren eine schlechtere Prognose, da die inzidentiellen Karzinome häufiger in niedrigeren Tumorstadien mit besserem Differenzierungsgrad diagnostiziert werden (Tsui et al., 2000).

Auch das Auftreten paraneoplastischer Symptome wie Thrombozytose, Hyperkalziämie oder Anämie ist ein negatives prognostisches Zeichen (Bensalah et al., 2006; Magera et al., 2008).

Eine Arbeit von Tacoen et al. beschrieb das Patientenalter als unabhängiges prognostisches Kriterium. In diese Untersuchung wurden 1.233 Patienten eingebracht und ein Patientenalter unter 40 Jahren bei Erstdiagnose konnte neben den gängigen Prognosekriterien Tumorstadium und –grading als unabhängiges prognostisches Kriterium identifiziert werden. Dabei war ein Lebensalter unter 40 Jahren mit einem günstigeren Überleben assoziiert (Tacoen et al., 2007). Auch eine grosse Datenbankanalyse an 47.909 Patienten mit Nierenzellkarzinom zeigte eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 81% für Patienten unter 40 Jahren und 64,2% für Patienten über 40 Jahren (Nese et al., 2009).

Zur Prognoseabschätzung im metastasierten Stadium des Nierenzellkarzinoms dient unter anderem der MSKCC-Score nach Motzer et al., dieser erfasst klinische Kriterien und wurde bereits in Kapitel 1.1.6.2 erörtert.

Patienten mit Lungenmetastasen haben eine bessere Prognose als solche mit Metastasen in anderen Organen (Kavolius et al., 1998).

1.2 Adipositas

1.2.1 Definition der Adipositas

Adipositas ist eine Erkrankung, die durch einen erhöhten Körperfettanteil bedingt ist und erhebliche Auswirkungen auf die Gesundheit hat. Sie ist das Resultat einer unerwünschten Gewichtszunahme basierend auf einem Missverhältnis zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch (WHO, 2006).

Die am häufigsten verwendete Maßeinheit von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen (älter als 20 Jahren) ist die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI). Er ist definiert als das Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Metern (kg/m^2) und korreliert zu 95% mit der Körperfettmasse. Zu beachten gilt, dass Menschen mit einer hohen Muskelmasse bei dieser Berechnung fälschlich als übergewichtig eingestuft werden können (Benecke und Vogel, 2005).

BMI	Ernährungszustand
Unter 19	Untergewichtig
19 – 25	Normalgewichtig
25 – 30	Präadipositas
30-35	Adipositas Grad 1
35-40	Adipositas Grad 2
> 40	Adipositas Grad 3

Tabelle 1-6: BMI-Einteilung für Erwachsene > 20 Jahre (WHO, 2000)

Bei Kindern und Jugendlichen richtet sich der Ernährungszustand ebenfalls nach der Körpergröße und dem Körpergewicht, er variiert allerdings abhängig von Geschlecht und Alter und wird daher unter Zuhilfenahme von Perzentilen beurteilt (WHO, 2006).

Das Idealgewicht der Bevölkerung ist altersabhängig und nimmt mit zunehmendem Alter zu (Wirth A, 2008). Andres et al. definierte anhand einer Metaanalyse einen BMI-Bereich für den, je nach entsprechendem Lebensalter, die niedrigste Sterblichkeit besteht (Andres et al., 1985):

Alter (Jahre)	BMI-Idealgewicht (kg/m ²)
19-24	19-24
25-34	20-25
35-44	21-26
45-54	22-27
55-64	23-28
> 65	24-29

Tabelle 1-7: Altersangepasstes Idealgewicht nach Andres et al., 1985

1.2.2 Epidemiologie und Pathogenese der Adipositas

Adipositas hat in Europa epidemische Ausmaße angenommen. Die Prävalenz von Übergewicht hat weltweit, auch in Deutschland, in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen. Derzeit sind 50% der erwachsenen Männer in Deutschland übergewichtig (BMI \geq 25 kg/m²) und 18% adipös (BMI \geq 30 kg/m²). Unter der weiblichen Bevölkerung findet sich in 35% Übergewicht und in knapp 20% Adipositas (Leitlinien Deutsche Adipositasgesellschaft, 2007). Übergewicht birgt ein erhöhtes Risiko für zahlreiche schwerwiegende Erkrankungen, zum Beispiel: nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck und Schlaganfall, Erkrankungen der Gallenblase sowie bestimmte Formen von Krebs (vergleiche hierzu Kapitel 1.3.3).

Übergewicht ist in Europa die Ursache für jährlich eine Million Sterbefälle (WHO, 2006).

Die Ursachen von Übergewicht sind vielschichtig; habitueller Natur sind grundlegend geänderte Ernährungsgewohnheiten mit einer überhöhten Fettzufuhr sowie mangelnde körperliche Betätigung (Benecke und Vogel, 2005). Zudem zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der Adipositas abhängig von der sozialen Schicht. In

sozial unterprivilegierten Gruppen zeigt sich eine höhere Prävalenz von Übergewicht (Benecke und Vogel, 2005).

Neben den sozioökonomischen und habituellen Ursachen für Übergewicht wurde eine genetische Komponente gefunden. Die genetische Disposition zur Fettsucht unterstreichen Studien an Zwillingen, die zeigen konnten, dass sich die Neigung zur Adipositas ähnelt, unabhängig davon, ob die Zwillingsgeschwister gemeinsam oder getrennt aufwachsen (Stunkard et al., 1990). Auch bei Adoptivkindern wurde festgestellt, dass der BMI eher mit dem der biologischen Eltern als dem der Adoptiveltern korreliert (Stunkard et al., 1986).

Auf molekularer Ebene konnte das Leptin-Gen als genetische Grundlage der erblichen Fettsucht identifiziert werden. Leptin ist ein Proteohormon, das 1994 entdeckt wurde und als Adipokin in der endokrinen Regulation und Funktion des Fettgewebes eine Rolle spielt. Es wird durch das „obese“-Gen kodiert und wird unter anderem von Fettzellen und im Darm produziert. Es ist das wichtigste Hormon in der langfristigen Körpergewichtregulation. Da Leptin in Relation zur Körperfettmasse ausgeschüttet wird, signalisiert es dem Organismus die Menge des gespeicherten Fetts (Zhang et al., 1994; Pelleymounter et al., 1995; Campfield et al., 1996; Considine et al., 1996). Es unterdrückt das Hungergefühl, indem es die Produktion von Neuropeptid Y, einem der potentesten Stimulatoren für die Nahrungsaufnahme hemmt (Schwartz et al., 1996). Bei einer Mutation im „obese“-Gen sind diese Mechanismen gestört. Fehlen Leptin oder Leptinrezeptoren, führt dies bei Tieren und Menschen zu einer extremen Adipositas (Wirth, 2008).

Bei der Entwicklung einer Adipositas ohne eindeutige genetische Grundlage kommt es zu einer Leptinresistenz, sodass sich ähnlich wie in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II mit Hyperinsulinämie, hohe Leptinspiegel zu finden sind, ohne dass dies zu einer Unterdrückung des Hungergefühls führt. Die Mechanismen in der Entstehung der Leptinresistenz sind noch nicht endgültig geklärt; diskutiert werden ein gestörter Transport von Leptin über die Blut-Hirn-Schranke sowie Störungen in der Signaltransduktion am Leptinrezeptor (Wirth, 2008).

Ein weiteres Adipokin, das ausschließlich von reifen Fettzellen produziert wird, ist Adiponectin. Es ist ein Insulinsensitizer, indem es die Glukoseaufnahme und Fettsäureoxidation im Skelettmuskel stimuliert und die Glukoneogenese in der Leber unterdrückt (Wirth, 2008). Dem Adiponectin werden darüber hinaus antiinflammatorische und kardioprotektive Eigenschaften zugesprochen (Whitehead

et al., 2006; Ouchi et al., 2006). Bei der Adipositas-assoziierten Insulinresistenz entsteht eine Hypoadiponectinämie und Adiponectin-Rezeptoren werden verändert exprimiert (Kadowaki, 2006), sodass die protektiven Wirkungen verloren gehen.

1.2.3 Adipositas assoziierte Erkrankungen

Adipositas ist durch die Entstehung von Folgeerkrankungen mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (Calle et al., 1999). Die häufigste dieser Folgeerkrankungen ist die arterielle Hypertonie. Je höher der BMI ist, umso häufiger wird ein Bluthochdruck festgestellt (Assmann et al., 1997). Die arterielle Hypertonie wiederum ist ein Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit und Arteriosklerose. Mit steigendem BMI nimmt daher das Herzinfarkttrisiko zu. In der „Framingham-Studie“ konnte gezeigt werden, dass mit einem Anstieg des Körpergewichtes um 10% die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung um 20% zunimmt. Zusammen mit dem Auftreten eines Diabetes mellitus und erhöhten Blutfetten potenziert sich das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden (Benecke und Vogel, 2005).

Bei einem BMI über 30 besteht ein über 30fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, dies gilt vor allem für Frauen (Colditz et al., 1990).

Im Rahmen der Fettleibigkeit entstehen Fettstoffwechselstörungen mit Erhöhung der Triglyceride und des LDL-Cholesterins bei gleichzeitiger Verminderung des HDL-Cholesterins, was zur Arteriosklerose führt (Benecke und Vogel, 2005).

Durch eine übermäßige Gewichtszunahme steigt für beide Geschlechter das Schlaganfallrisiko (Rexrode et al., 1997; Kurth et al., 2002) und das Risiko für die Entwicklung einer schlafbezogenen Atemstörung wie das obstruktive Schlafapnoesyndrom. Bei einer Erhöhung des BMI um 4 kg/m² besteht ein 4fach erhöhtes Risiko für ein obstruktives Schlafapnoesyndrom (Benecke und Vogel, 2005).

Des Weiteren ist mit Adipositas ein erhöhtes Risiko für Gallensteine (Stampfer et al., 1992), Hyperurikämie und Gicht sowie orthopädische Komplikationen durch Überlastung der Gelenke vergesellschaftet. Insbesondere die Kniegelenke sind häufig von arthrotischen Veränderungen betroffen (Stümer et al., 2000). Das Risiko

für Gallensteine entsteht durch einen erhöhten Cholesteringehalt der Gallenflüssigkeit und findet sich vor allem bei Frauen. Auch das Risiko für Nierensteine ist bei zunehmendem BMI erhöht (Taylor et al., 2005).

Große Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und dem Auftreten von Karzinomerkrankungen zeigen. Ein überhöhter BMI ist mit höheren Raten verschiedener Karzinome assoziiert. Diese betreffen Ösophagus, Kolon und Rektum, die Leber, Gallenblase, Pankreas und die Nieren. Ferner können Non-Hodgin-Lymphome und das multiple Myelom vermehrt auftreten. Bei Frauen findet sich ein erhöhtes Risiko für das Zervix-, Endometrium-, Ovarial- und Mammakarzinom; bei Männern ein erhöhtes Risiko für das Magen- und Prostatakarzinom (Calle et al., 2003; Deslypere JP, 1995; Pan et al., 2004).

Insgesamt ist das relative Risiko, an einem Karzinom zu sterben bei adipösen Frauen um 55% und bei adipösen Männern um 33% erhöht (Benecke und Vogel, 2005). Speziell beim Nierenzellkarzinom konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass das Risiko zu erkranken, bei Adipositas erhöht ist (vergleiche Kapitel 1.1.2). Die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch ungeklärt, es werden erhöhte Östrogen- und Insulinproduktion, erhöhte Spiegel verschiedener Wachstumsfaktoren im Fettgewebe, strukturelle Nierenveränderungen durch die häufig begleitende arterielle Hypertonie sowie Fehlfunktionen des Immunsystems diskutiert (Moyad MA, 2001).

Das Fettgewebe hat eine ausgeprägte endokrine Funktion mit einer Vielzahl von Mediatoren und Adipokinen, die eine Rolle in der Karzinogenese zu spielen scheinen. Die Mechanismen sind hier nur in Ansätzen verstanden (Hursting et al., 2008). Erhöhte Spiegel von *Insulin-like growth factor* (IGF)- I, einem Polypeptid, das in der Leber synthetisiert wird und der Steuerung durch das Wachstumshormon und Insulin unterliegt, sind Teil der Pathogenese von Brust- Darm- und Prostatakrebs (Hankinson et al., 1998; Chan et al., 1998; Ma et al., 1999) und werden auch in der Entstehung des Nierenzellkarzinoms diskutiert. Die Hyperinsulinämie und Insulinresistenz, wie sie häufig in Zusammenhang mit Adipositas zu finden sind, erhöht die Konzentration und Bioaktivität von IGF-1 (Calle und Kaaks, 2004). Insulin und IGF-1 agieren *in vitro* als Wachstumsfaktoren, induzieren die Tumorzellproliferation und hemmen die Zellapoptose (Yakar et al., 2005).

Hohe Leptinspiegel im Rahmen der adipositas-assoziierten Leptinresistenz scheinen das Krebsrisiko zu erhöhen und beeinflussen die Zelldifferenzierung und Zellprogression (Stattin et al., 2004; Chang et al., 2001; Saglam et al., 2003). In vitro konnte gezeigt werden, dass Leptin die Proliferation neoplastischer, nicht jedoch normaler Zellen stimuliert (Fenton et al., 2005). Im Tiermodell konnten zudem nachgewiesen werden, dass es die Angiogenese und Tumordinvasion fördert (Bouloumie et al., 1998).

Die Rolle des Insulinsensitizers Adiponectin in der Karzinogenese sind weitgehend unbekannt. Neuere Daten deuten darauf hin, dass Leptin und Adiponectin antagonistisch im Einfluss auf die Karzinogenese interagieren, sodass eine Hypoadiponectinämie, wie sie bei Adipositas vorliegt, die Karzinogenese begünstigen kann (Hursting et al., 2008).

1.3 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Trotz der etablierten prognostischen Kriterien bleibt das Nierenzellkarzinom häufig eine Erkrankung mit unvorhersehbarem klinischem Verlauf. Patienten nach kurativer Tumorresektion entwickeln teilweise noch nach über 10 Jahren Spätrezidive; genauso werden häufig Langzeitverläufe metastasierter Patienten berichtet, die lange Jahre trotz nachweisbarer Metastasen einen klinisch stabilen Verlauf bieten. Dies gibt Anlass, die prognostische Wertigkeit klinischer und tumorspezifischer Kriterien weiter zu untersuchen, um den Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten besser abschätzen zu können.

Wie in Kapitel 1.1.2 und 1.2.3 bereits ausgeführt, ist die Fettleibigkeit ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen.

Ob innerhalb der Gruppe der an einem Nierenzellkarzinom erkrankten Patienten das Körpergewicht einen Einfluss auf tumorspezifische Parameter und die Prognose der Erkrankung hat, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit retrospektiv untersucht.

Das Patientenkollektiv der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Marburg der Jahre 1990 bis 2005 wurde dabei anhand von zwei unterschiedlichen Einteilungen des BMI, der der WHO von 2000 sowie einer altersabhängigen Einteilung des Normalgewichts ausgewertet.

2 Patienten, Material und Methoden

In der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Marburg wurden in den Jahren 1990 bis 2005 insgesamt 780 Patienten aufgrund eines Nierenzellkarzinoms operiert und dokumentiert. Diese Fälle wurden im Rahmen einer retrospektiven Analyse aufgearbeitet und eine umfassende Datenbank erstellt. Die Erfassung und Speicherung erfolgte mit dem Programm Access 2000. Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Version 15.0 durchgeführt.

Die Datenbank ermöglicht die Auswertung und Bearbeitung verschiedener Fragestellungen zum Thema Nierenzellkarzinom.

75			*		
Aufnahme, Datum:	17.06.1999	OP, Datum:	18.06.1999	Entlass, Datum:	29.06.1999
stationär [Tagen]:	12	Alter bei OP [Jahre]:	68,2	OP-Dauer [min]:	135
Gewicht [kg]:	78	Groesse [cm]:	152	BMI:	33,76
Tumorsymptom:	Zufallsbefund	Tumor multifokal:	Nein	Seite:	rechts
OP-Zugang:	Flanke	OP-Art:	Organerh.elektiv	Blutverlust [ml]:	
Transfusionen [EK's]:	0	Komplikation intraop.:	keine	weitere Komplikation intraop.:	keine
OP - Revision:	Nein	Komplikation postop.:	keine	Histologie:	larzellig (konventionel)
Tumorgroesse [cm]:	2,1	N Grösse max [mm]:		N (Anzahl):	
G:	G1	Resektionskante:	R0	NBK Einbruch:	Nein
MVI:	Nein	Invasion lokal:	innerhalb Gerota	RVI:	keiner
M:	keine	Anzahl befall.Lymphknoten:		weitere Metastasierung:	keine
Metastasierung:	keine	weitere Metastasierung:	keine	N:	Nx
Metastasenchirurgie:	Nein	T:	T1	Hb prä-OP:	13,0
Metastasen:	M0	Jahr UICC:	1997	Hb post-OP:	12,0
Krea prae:	0,85	Krea post:	0,83	Tu-Progress Datum:	
M2.1:		Lokal:	Nein	M2.2:	
M2.2:		M2.3:		M2.3:	
aktueller Status:	lebt ohne Tu	Letzte Kontrolle am:	28.02.2005	Verstorben am:	
Bemerkung:					
Close					

Abbildung 1: Benutzeroberfläche der Datenbank Nierenzellkarzinom Marburg

2.1 Datenerfassung

2.1.1 Patientendaten

Die 780 Patienten wurden zunächst mit Name, Vorname, Geburtsdatum, Anschrift, Patientenidentifikationsnummer, Hausarzt und behandelndem Urologen erfasst. Dies ermöglichte eine spätere Kontaktaufnahme zur Dokumentation des klinischen Verlaufes und der Überlebensdaten, die Auswertung erfolgte später anonymisiert. Es liegt eine Stellungnahme der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philippsuniversität Marburg vor, die die Unbedenklichkeit dieser Datenspeicherung bestätigt.

486 (62,3%) der Patienten waren männlich, 294 (37,7 %) weiblichen Geschlechts. Zum Operationszeitpunkt war das mediane Alter der Patienten 64,1 Jahre (Streubreite 24,8 bis 88,9 Jahre). Der Mittelwert lag bei 63,4 Jahren.

Des Weiteren wurde die Dauer des stationären Aufenthaltes, die operierte Seite und der gewählte Operationszugang, die Operationsdauer, der intraoperative Blutverlust und die Anzahl etwaig benötigter Blutkonserven, die Operationsart und –indikation (radikale Tumornephrektomie, imperativ oder elektiv organerhaltende Operation), eine durchgeführte Revisionsoperation sowie intra- und postoperative Komplikationen dokumentiert.

604 Patienten (77,4%) wurden über einen Flankenschnitt operiert und 158 Patienten (20,3%) über einen transabdominellen Zugang. Bei 18 (2,3%) Patienten konnte der operative Zugangsweg anhand der Krankenakte nicht ermittelt werden.

In 675 (86,5%) Fällen wurde eine radikale Tumornephrektomie durchgeführt, bei 76 Patienten (9,7%) erfolgte eine Tumorenukleation aus elektiver Indikation und bei 26 Patienten (3,3%) aus imperativer Indikation. Für 3 (0,4%) Patienten konnte die Art des durchgeführten operativen Eingriffs nicht eruiert werden.

In 49,4% der Fälle betraf der Tumor die rechte und in 48,6% die linke Niere, bei 2,1% der 780 Patienten zeigte sich ein bilateraler Tumorbefall.

Zudem wurde erfasst, ob der Tumor als Zufallsbefund oder aufgrund tumorspezifischer Symptome diagnostiziert wurde und ob ein multifokaler Tumorbefall vorlag.

2.1.2 Erfassung und Verteilung des Body Mass Index (BMI)

Durch Erfassung von Größe und Gewicht jedes Patienten wurde nach der Formel Körpergewicht in Kilogramm / Körpergröße in Meter² der Body Mass Index (BMI) ermittelt und gespeichert. Die Einheit des BMI ist kg/m².

Aufgrund fehlender Informationen in den Krankenakten konnte für 9 Patienten kein BMI ermittelt werden.

Der mediane BMI im Gesamtkollektiv der verbleibenden 771 Patienten lag bei 26,5 (Streubreite 15,1 bis 47,3). Der Mittelwert des BMI für das Gesamtkollektiv lag bei 27,2.

2.1.2.1 Verteilung des BMI nach der Einteilung der WHO

Die Häufigkeitsverteilung in den einzelnen BMI-Gruppen (vergleiche Kapitel 1.3.1) zeigt Tabelle 2-1 und Abbildung 2.

Die Adipositas der Schweregrade II und III wurden im Rahmen dieser Arbeit zusammengefasst.

BMI	Häufigkeit
< 19 (Untergewicht)	6
19-25 (Normalgewicht)	237
25-30 (Präadipositas)	356
30-35 (Adipositas Grad I)	125
> 35 (Adipositas Grad II und Grad III)	47
Gesamt	771

Tabelle 2-1: Häufigkeitsverteilung der Schweregrade der Adipositas nach WHO im Gesamtkollektiv (n=771)

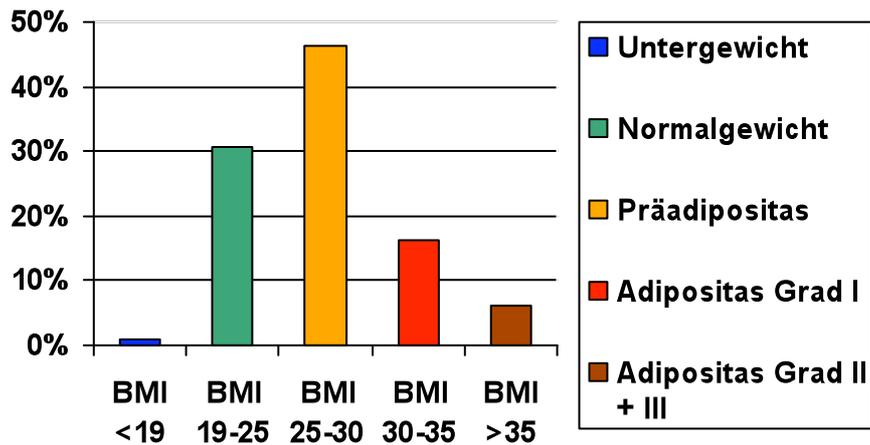


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung des Gesamtkollektivs auf die einzelnen BMI-Gruppen (WHO)

In der Gruppe der Untergewichtigen (BMI <19) lag der BMI im Mittel bei 17,5 bei einem Minimum von 15,1 und einem Maximum von 18,8.

Für die Gruppe der Normalgewichtigen (BMI 19-25) zeigte sich ein mittlerer BMI von 22,8 und in der Gruppe der Präadipositas (BMI 25-30) von 27,1. Unter den Patienten mit Adipositas Grad I (BMI 30-35) konnte ein mittlerer BMI von 31,8 gefunden werden.

Die Subgruppe der Adipositas Grad II und III (BMI >35), die in dieser Arbeit zusammengefasst wurden, hatte einen mittleren BMI von 38,6 bei einer Streubreite von 35,0 bis maximal 47,3.

2.1.2.2 Verteilung des BMI an das Lebensalter angepasst

In einem zweiten Schritt wurden die BMI-Werte der Patienten entsprechend der in Kapitel 1.2.1 beschriebenen Grenzwerte eingeteilt und ermittelt, wie viele Patienten im Vergleich zu den Normwerten für ihre Altersklasse unter-, norm- oder übergewichtig waren.

Tabelle 2-2 und Abbildung 3 zeigt die Patientenanzahl und prozentuale Verteilung in den einzelnen Gruppen:

BMI angepasst ans Lebensalter	Anzahl
Untergewicht	135
Normalgewicht	371
Übergewicht	265
Gesamt	771

Tabelle 2-2: Häufigkeitsverteilung anhand des altersangepassten BMI

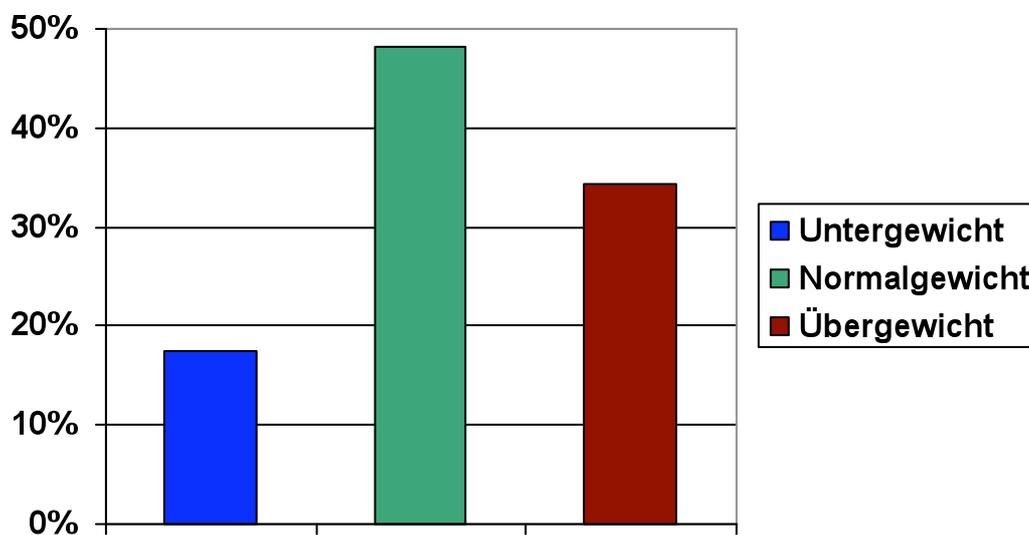


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung des Gesamtkollektivs in das altersabhängige Normalgewicht

Die in Kapitel 3 gezeigten Ergebnisse wurden jeweils anhand der BMI-Einteilung der WHO sowie für das altersabhängige Normalgewicht berechnet.

2.1.3 Tumorspezifische Daten

Zur Beschreibung des Tumors wurden folgende Parameter erfasst:

- Tumorgröße in cm
- T-Stadium (nach dem jeweils gültigen TNM-System der UICC zum Operationszeitpunkt; in der späteren Auswertung erfolgte eine Eingliederung aller Fälle in das aktuell gültige TNM-System aus dem Jahr 2002)
- histologischer Subtyp (klarzellig/konventionell, papillär, chromophob, Sammelrohrkarzinom, unklassifizierbar)
- G-Stadium
- R-Stadium (R0 = Tumor im Gesunden entfernt, R1 = Tumor mikroskopisch an die Resektionskante reichend, R2 = makroskopisch Tumor nicht im Gesunden entfernt)
- N-Stadium
- Anzahl der entfernten Lymphknoten
- Maximale Größe der entfernten Lymphknoten in mm
- Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten
- M-Stadium
- Metastasierungsorte (Lunge, Leber, extraregionale Lymphknoten, ZNS, etc.)
- Vorhandensein eines Nierenbeckeneinbruchs
- Vorhandensein einer mikroskopischen Gefäßinvasion
- Vorhandensein einer makroskopischen Gefäßinvasion sowie ihre Größenausdehnung (V. renalis, V. cava inferior subdiaphragmal, V. cava inferior supradiaphragmal)
- Durchführung einer Metastasen Chirurgie

Die Erfassung des histologischen Subtyps erfolgte auf dem Boden der von Störkel et al. erarbeiteten Heidelberg-Rochester-Klassifikation (vergleiche Kapitel 1.1.5.1).

Für 11 der 780 Patienten konnte aufgrund fehlender Befunde im Klinikarchiv kein histologischer Subtyp ermittelt werden.

Als häufigster Subtyp zeigte sich vergleichbar mit der Literatur das konventionelle (klarzellige) Karzinom mit 622 von 769 Fällen (80,9%) und als zweithäufigster Subtyp das papilläre Nierenkarzinom mit 122 von 769 Fällen (15,9%). 14 Patienten, entsprechend 1,8% der Fälle wiesen ein chromophobes Nierenzellkarzinom auf, bei

10 Patienten (1,3%) konnte der histologische Subtyp nicht eindeutig klassifiziert werden. In einem Fall (0,1%) zeigte sich ein Sammelrohrkarzinom.

Die prozentuale Verteilung der histologischen Subtypen veranschaulicht Abbildung 4.

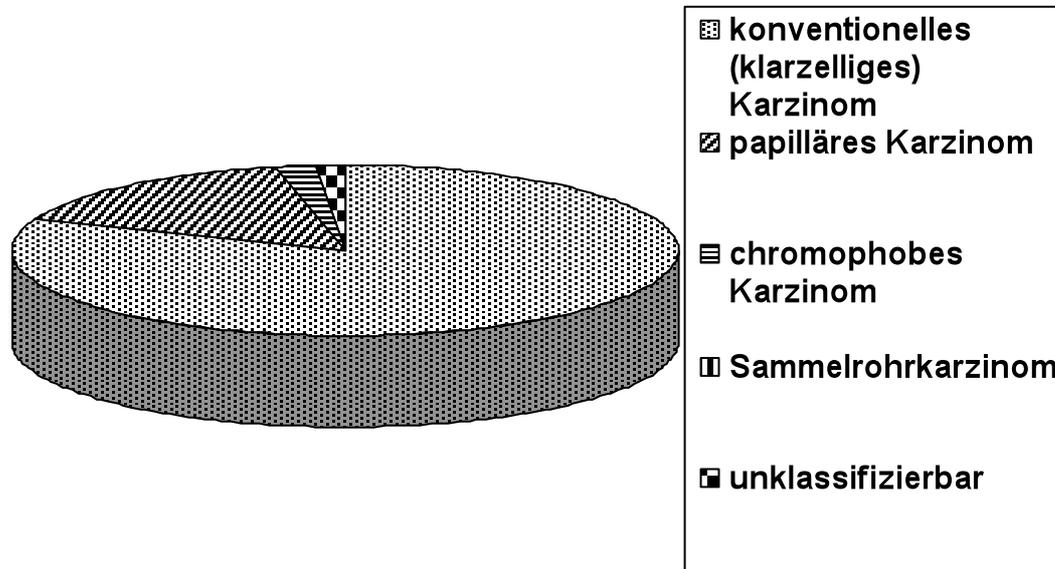


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der histologischen Subtypen im Gesamtkollektiv

Das T-Stadium nach der aktuellen TNM-Klassifikation der UICC aus dem Jahr 2002 (vergleiche Kapitel 1.1.5.3) konnte für 779 der 780 Patienten dokumentiert werden. 221 Patienten (28,4%) hatten Tumore im Stadium T1a, 182 Patienten (23,4%) im Stadium T1b, 90 Patienten (11,6%) im Stadium T2, 73 Patienten (9,4%) im Stadium T3a, 196 Patienten (25,2%) im Stadium T3b, 1 Patient (0,1%) im Stadium T3c und in 16 Fällen (2,1%) zeigte sich ein T4-Tumor.

Für 776 Patienten konnte das N-Stadium erfasst werden. In 21 Fällen (2,7%) fand sich bei Erstdiagnose das Stadium N1, also Tumor in einem regionären Lymphknoten und in 25 Fällen (3,2%) das Stadium N2, also Tumor in mehreren regionären Lymphknoten. Die Stadien N1 und N2 zusammengefasst zeigte sich bei 46 Patienten eine nachgewiesene Lymphknotenmetastasierung bei Erstdiagnose, dies entspricht 6,1% des Gesamtkollektivs.

Bei 103 Patienten (13,3%) wurde ferner eine Fernmetastasierung gefunden und das Stadium M1 festgehalten.

2.1.4 Erfassung des klinischen Verlaufes und der Überlebensdaten

Zur Dokumentation des aktuellen Gesundheitsstatus wurden die Patienten in 5 Kategorien („survival code“) eingeteilt und regelmäßig durch schriftliche Ansprache der behandelnden Ärzte oder telefonischer Anfrage bei den Patienten oder Angehörigen verfolgt.

Die 5 Kategorien sind:

- lebt ohne Tumor
- verstorben am Tumor
- verstorben an anderer Ursache
- lebt mit Tumor
- keine Informationen eruierbar („lost to follow-up“)

Im Falle eines Progresses wurde das Progressdatum sowie der Ort des Tumorrezidivs (Lokalrezidiv, Metastasierungsort) dokumentiert.

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum für das Gesamtkollektiv lag bei 5,44 Jahren. Die Häufigkeiten und prozentuale Verteilung des Gesamtkollektivs in die oben genannten Kategorien zum Auswertungszeitpunkt zeigt Tabelle 2-3.

„survival code“	Häufigkeit	Prozentualer Anteil
lebt ohne Tumor	401	51,4 %
verstorben am Tumor	169	21,7 %
verstorben an anderer Ursache	105	13,5 %
lebt mit Tumor	36	4,6 %
„lost to follow-up“	69	8,8 %
Gesamt	780	100 %

Tabelle 2-3: Häufigkeiten und prozentuale Verteilung des Überlebensstatus zum Auswertungszeitpunkt

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse für den Body Mass Index nach Einteilung der WHO

3.1.1 Korrelation des Alters mit dem BMI

In der statistischen Korrelationsberechnung des Patientenalters mit dem absoluten BMI-Wert zeigt sich eine signifikante Korrelation. Dabei korreliert ein höherer BMI-Wert mit einem geringeren Lebensalter (Spearman-Rho-Korrelation, $p=0,007$).

Tabelle 3-1 zeigt das mittlere und mediane Alter der Patienten innerhalb der einzelnen BMI-Gruppen. Auch hier ist festzustellen, dass die adipösen Patienten signifikant jünger sind:

BMI-Gruppe nach WHO	Alter des Patienten			
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
< 19 (Untergewicht)	67,27	74,72	44,45	81,38
19-25 (Normalgewicht)	64,87	65,72	26,24	85,58
25-30 (Präadipositas)	62,94	63,58	24,81	88,84
30-35 (Adipositas Grad I)	62,89	63,82	36,8	85,0
>35 (Adipositas Grad II + III)	58,94	59,13	32,55	77,98

Tabelle 3-1: Mittleres und medianes Patientenalter innerhalb der BMI-Gruppen nach WHO

Im Kruskal-Wallis-Test ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im mittleren Rang zwischen den BMI-Gruppen ($p=0,003$):

BMI-Gruppe nach WHO	Anzahl Patienten	Mittlerer Rang nach Alter
<19 (Untergewicht)	6	487,67
19-25 (Normalgewicht)	237	421,19
25-30 (Präadipositas)	356	376,50
30-35 (Adipositas Grad I)	125	376,06
>35 (Adipositas Grad II + III)	47	293,97
Gesamt	771	

Tabelle 3-2: Mittlere Rangverteilung in den BMI-Gruppen im Kruskal-Wallis-Test

Zusammenfassend zeigt sich in unserem Patientenkollektiv eine inverse Korrelation zwischen dem BMI und dem Lebensalter.

3.1.2 Geschlechtsspezifische BMI-Unterschiede

3.1.2.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede des BMI absolut

Unter den 771 Patienten im Gesamtkollektiv, für die ein BMI-Wert ermittelt werden konnte, waren 292 Frauen und 479 Männer.

Tabelle 3-3 zeigt die mittleren und medianen BMI-Werte für beide Geschlechter sowie Minima und Maxima beider Gruppen.

Geschlecht	Anzahl	BMI (kg/m ²)			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Frauen	292	27,5	26,7	15,1	46,5
Männer	479	26,9	26,4	17,4	47,3
Gesamt	771	27,2	26,5	15,1	47,3

Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische BMI-Verteilung im Gesamtkollektiv

Vergleicht man die mittleren BMI-Werte beider Geschlechter zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im absoluten BMI (T-Test, $p=0,11$).

3.1.2.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede des BMI (WHO)

Tabelle 3-4 und Abbildung 5 zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten unseres Kollektivs getrennt nach Geschlecht und nach weiterer Untergliederung in die BMI-Klassen der WHO.

Geschlecht		BMI-Gruppen nach WHO (kg/m ²)				
		<19	19-25	25-30	30-35	>35
weiblich	Anzahl	4	93	116	52	27
	Prozent	1,4%	31,8%	39,7%	17,8%	9,2%
männlich	Anzahl	2	144	240	73	20
	Prozent	0,4%	30,1%	50,1%	15,2%	4,2%
Gesamt		6	237	356	125	47

Tabelle 3-4: Verteilung der Patienten in die BMI-Gruppen (WHO) getrennt nach Geschlecht

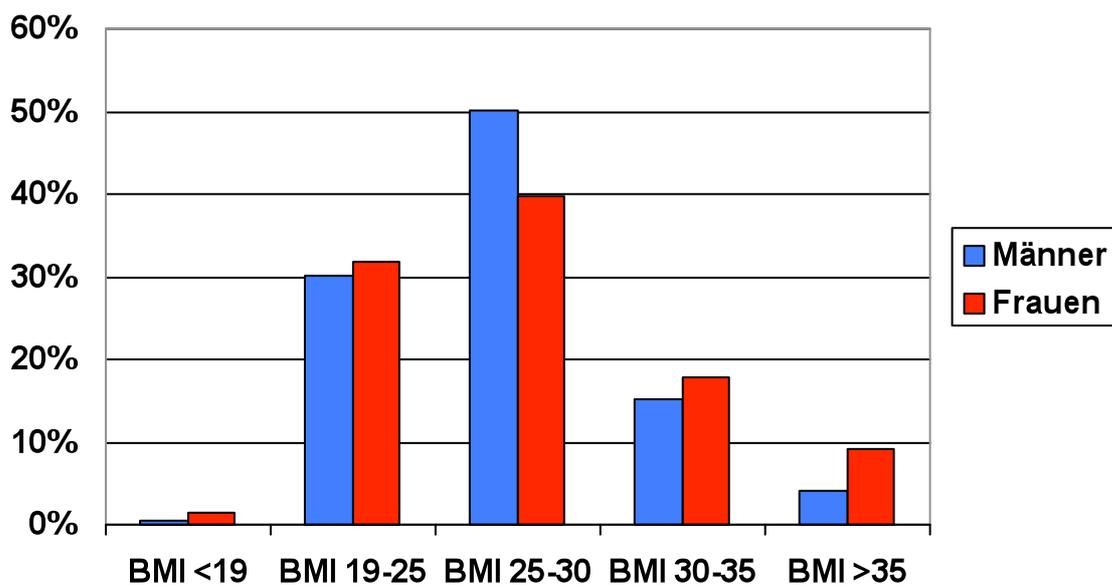


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung beider Geschlechter in die BMI-Gruppen der WHO

Für beide Geschlechter fällt die größte Anzahl Patienten in die Gruppe der Präadipositas mit BMI-Werten von 25 bis 30 kg/m².

Vergleicht man die Verteilung beider Geschlechter in die Gruppen der WHO zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test, $p=0,005$). Die weiblichen Patienten haben in den Gruppen der Adipositas Grad I bis III einen prozentual höheren Anteil als die männlichen.

3.1.3 Korrelation des histologischen Subtyps mit dem BMI (WHO)

Innerhalb der einzelnen histologischen Subtypen hinsichtlich ihrer Verteilung in die BMI-Klassen konnten 761 der 780 Patienten ausgewertet werden. Für die verbleibenden 19 Patienten konnte entweder kein BMI oder kein histologischer Subtyp ermittelt werden.

Abbildung 6 und Tabelle 3-5 zeigt die Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb der einzelnen BMI-Gruppen:

Histologie		BMI (kg/m ²)					Gesamt
		<19	19-25	25-30	30-35	>35	
konventionell	Anzahl	4	182	285	101	43	615
	Prozent	0,7%	29,6%	43,6%	16,4%	7,0%	
papillär	Anzahl	2	43	53	20	3	121
	Prozent	1,7%	35,5%	43,8%	16,5%	2,5%	
chromophob	Anzahl	0	3	10	1	0	14
	Prozent	0%	21,4%	71,4%	7,1%	0%	
unklassifizierbar	Anzahl	0	6	2	2	0	10
	Prozent	0%	60%	20%	20%	0%	
Sammelrohr-Karzinom	Anzahl	0	0	1	0	0	1
	Prozent	0%	0%	100%	0%	0%	

Tabelle 3-5: BMI-Verteilung (WHO) innerhalb der histologischen Subtypen

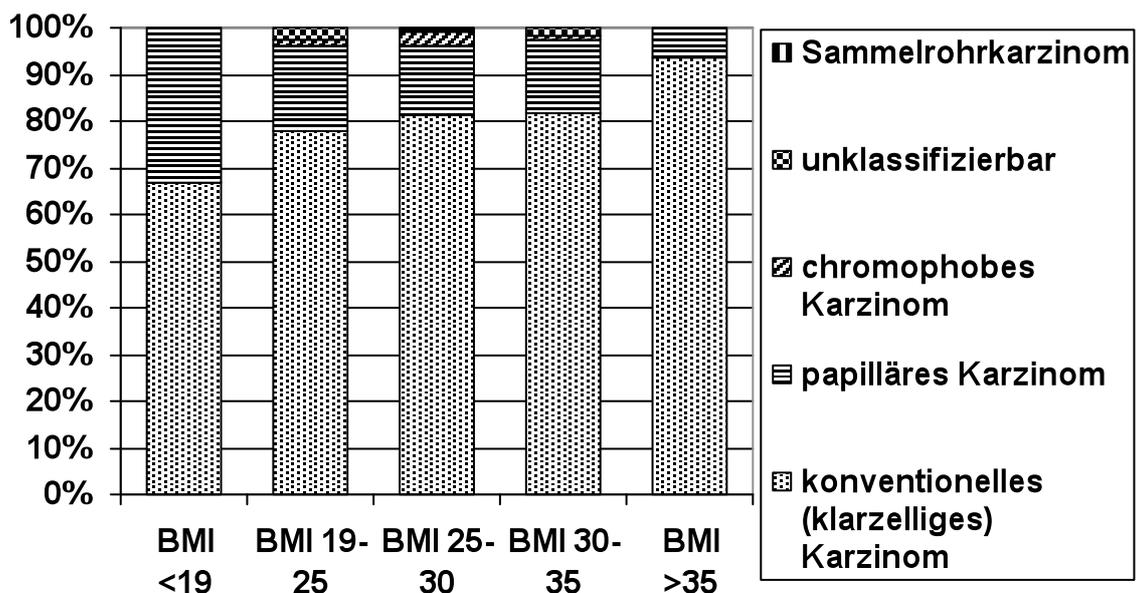


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb der BMI-Gruppen nach WHO

Aufgrund der sehr niedrigen Fallzahlen in den Gruppen des chromophoben Nierenzellkarzinoms (n=14), der unklassifizierbaren Karzinome (n=10) und des Sammelrohrkarzinoms (n=1) wurden die Korrelationsberechnungen zwischen Histologie und BMI nur für die beiden Hauptgruppen der histologischen Subtypen, das konventionelle und das papilläre Nierenzellkarzinom durchgeführt.

Die Gruppe der beiden Haupthistologien umfasst 744 Patienten, von denen für acht kein BMI-Wert dokumentiert werden konnte. In die Berechnung fielen somit 736 Patienten, darunter 615 mit konventionellem und 121 mit papillärem Nierenzellkarzinom.

Der Vergleich zwischen den beiden Haupthistologien hinsichtlich ihrer Verteilung in die einzelnen BMI-Gruppen nach WHO zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,211$).

3.1.4 Korrelation des Tumorgrading mit dem BMI (WHO)

In die Berechnung einer Korrelation zwischen dem Tumorgrading und der Verteilung in die BMI-Gruppen der WHO fielen 768 Patienten. Für die verbleibenden 12 konnte kein Grading oder kein BMI-Wert ermittelt werden.

Insgesamt über alle BMI-Gruppen war das Stadium G2 mit 464 Fällen am häufigsten gefolgt vom Stadium G1 mit 215 Fällen.

Tabelle 3-6 und Abbildung 7 zeigen die Verteilung der G-Stadien innerhalb der BMI-Gruppen nach WHO:

Grading		BMI-Gruppen nach WHO (kg/m ²)					Gesamt
		<19	19-25	25-30	30-35	>35	
G1	Anzahl	2	64	92	39	18	215
	Prozent	0,9%	29,8%	42,8%	18,1%	8,4%	
G2	Anzahl	2	138	221	75	28	464
	Prozent	0,4%	29,7%	47,6%	16,2%	6,0%	
G3/4	Anzahl	2	33	42	11	1	89
	Prozent	2,2%	37,1%	47,2%	12,4%	1,1%	

Tabelle 3-6: Verteilung der BMI-Gruppen nach WHO innerhalb der G-Stadien

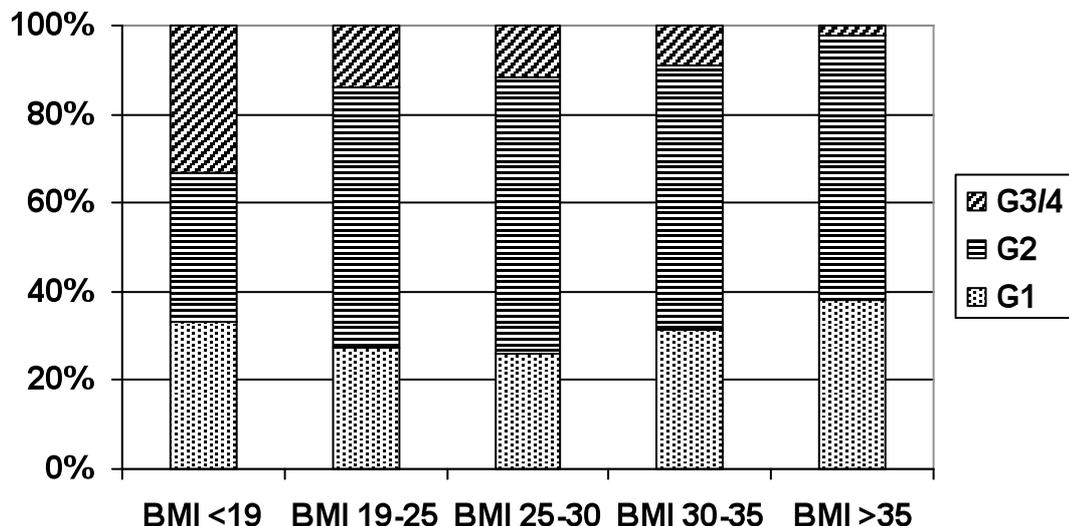


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der G-Stadien innerhalb der BMI-Gruppen (WHO)

In der statistischen Berechnung zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem G-Stadium und dem BMI (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,403$).

3.1.5 Korrelation zwischen dem Vorliegen synchroner Lymphknotenmetastasen und dem BMI (WHO)

In den Vergleich der Patienten mit synchronen Lymphknotenfiliae und denen ohne Lymphknotenmetastasen zum Operationszeitpunkt konnten 748 Patienten herangezogen werden, für die sowohl der BMI-Wert als auch der Lymphknotenstatus zu erheben war. Es zeigte sich bei 44 der 748 Patienten (5,9%) eine synchrone Lymphknotenmetastasierung, bei den verbleibenden 704 Patienten (94,1%) bestand diese nicht.

Tabelle 3-7 zeigt die Verteilung der BMI-Gruppen innerhalb der beiden Patientengruppen mit und ohne synchrone Lymphknotenmetastasen:

Abbildung 8 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Patienten mit und ohne Lymphknotenfiliae in den einzelnen BMI-Gruppen nach WHO.

N-Filiae bei Erstdiagnose		BMI-Gruppen nach WHO (kg/m ²)					Gesamt
		<19	19-25	25-30	30-35	>35	
Keine Lymphknotenfiliae	Anzahl	6	205	328	119	46	704
	Prozent	0,9%	29,1%	46,6%	16,9%	6,5%	
Lymphknotenfiliae	Anzahl	0	20	17	6	1	44
	Prozent	0%	45,5%	38,6%	13,6%	2,3%	

Tabelle 3-7: Verteilung der BMI-Gruppen nach WHO innerhalb der Patienten mit und ohne synchrone Lymphknotenmetastasierung

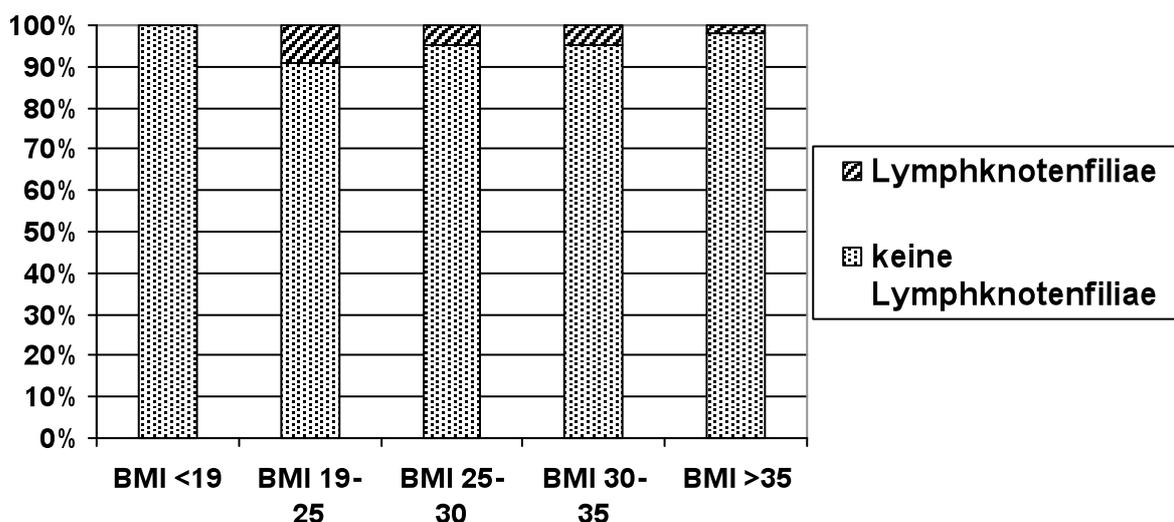


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung des N-Stadiums innerhalb der BMI-Gruppen (WHO)

Im Vergleich der beiden Gruppen fällt im Kollektiv der Patienten mit synchroner Lymphknotenmetastasierung der größte Anteil der Patienten in die Gruppe der Normalgewichtigen mit BMI-Werten von 19 bis 25 kg/m² (45,5% der Patienten), während im Kollektiv der Patienten ohne synchrone Lymphknotenfiliae der größte Anteil (46,6% der Patienten) in die Gruppe der Präadipositas (BMI 25-30 kg/m²) fällt. Im Kollektiv der Patienten ohne Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose findet sich zudem ein prozentual höherer Anteil von Patienten mit Adipositas Grad I bis III (BMI >30 kg/m²) als bei Patienten mit synchronem Lymphknotenbefall.

In der statistischen Korrelationsberechnung konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI-Wert und dem Vorliegen synchroner Lymphknotenmetastasen ermittelt werden (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,193$).

3.1.6 Korrelation zwischen dem Vorliegen von Fernmetastasen und dem BMI (WHO)

In die Korrelationsberechnung zwischen dem M-Stadium und den BMI-Gruppen nach WHO konnten 768 Patienten einbezogen werden, für die sowohl der BMI-Wert als auch das M-Stadium dokumentiert war. Unter diesen Patienten zeigte sich in 100 (13%) Fällen eine synchrone Fernmetastasierung (Stadium M1). Bei den verbleibenden 668 (87%) Fällen bestand zum Operationszeitpunkt keine Fernmetastasierung.

Tabelle 3-8 zeigt die prozentuale Verteilung der BMI-Gruppen innerhalb der beiden Patientenkollektive mit und ohne Fernmetastasierung:

M-Filiae zum Operationszeitpunkt		BMI-Gruppen nach WHO (kg/m ²)					Gesamt
		<19	19-25	25-30	30-35	>35	
Keine Organmetastasen	Anzahl	5	197	310	113	43	668
	Prozent	0,7%	29,5%	46,4%	16,9%	6,4%	
Organmetastasen	Anzahl	1	39	44	12	4	100
	Prozent	1,0%	39,0%	44,0%	12,0%	4,0%	

Tabelle 3-8: Verteilung der BMI-Gruppen nach WHO innerhalb der Patienten mit und ohne Fernmetastasierung

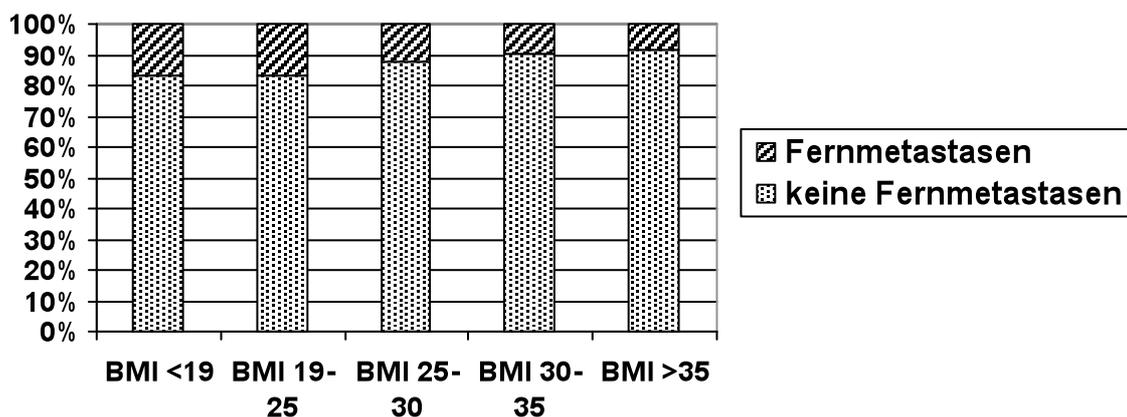


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung des M-Stadiums innerhalb der BMI-Gruppen (WHO)

In der statistischen Korrelationsberechnung nach Pearson zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI nach Einteilung der WHO und dem Vorliegen einer Organmetastasierung zum Operationszeitpunkt (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,3$).

3.1.7 Korelation zwischen dem T-Stadium und dem BMI (WHO)

In die Berechnung, ob das T-Stadium mit dem BMI-Wert korreliert, konnten 770 Patienten einbezogen werden.

Tabelle 3-9 zeigt die Verteilung der Patienten der einzelnen T-Stadien in die BMI-Gruppen nach WHO.

T-Stadium (pT)		BMI nach WHO (kg/m ²)					Gesamt
		>19	19-25	25-30	30-35	>35	
T1a	Anzahl	2	66	101	33	17	219
	Prozent	0,9%	30,1%	46,1%	15,1%	7,8%	
T1b	Anzahl	0	51	82	35	12	180
	Prozent	0%	28,3%	45,6%	19,4%	6,7%	
T2	Anzahl	0	21	48	16	5	90
	Prozent	0%	23,3%	53,3%	17,8%	5,6%	
T3a	Anzahl	0	27	31	11	4	73
	Prozent	0%	37,0%	42,5%	15,1%	5,5%	
T3b	Anzahl	4	64	86	29	8	191
	Prozent	2,1%	33,5%	45,0%	15,2%	4,2%	
T3c	Anzahl	0	0	0	0	1	1
	Prozent	0%	0%	0%	0%	100%	
T4	Anzahl	0	7	8	1	0	16
	Prozent	0%	43,7%	50%	6,3%	0%	

Tabelle 3-9: Verteilung der BMI-Gruppen nach WHO innerhalb der einzelnen T-Stadien

Die Korrelationsberechnung ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und dem BMI-Wert (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,085$).

Es zeigt sich jedoch eine Tendenz zu vermehrt vorkommenden T3-Tumoren in der Gruppe der Unter- und Normgewichtigen. Dies ist Abbildung 10 zu entnehmen.

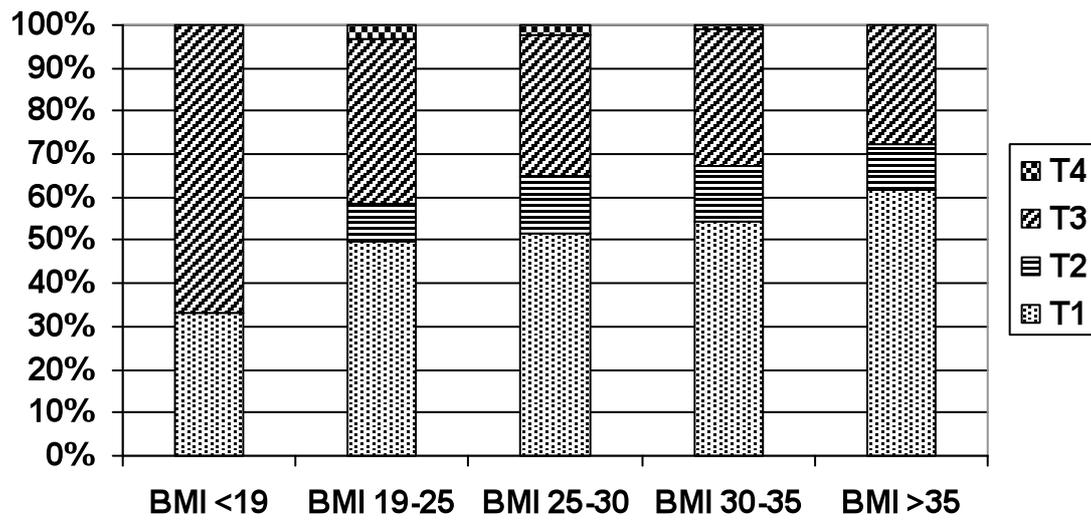


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der T-Stadien innerhalb der BMI-Gruppen nach WHO

3.1.8 Überleben in Abhängigkeit vom BMI (WHO)

3.1.8.1 Korrelation zwischen dem Überlebensstatus und dem BMI (WHO)

Für die Berechnung der Korrelation des BMI-Wertes mit dem Überlebensstatus wurden 771 Fälle verarbeitet.

Dazu wurden die Patienten anhand des „Survival Codes“ unterschieden und in die BMI-Gruppen nach WHO eingeteilt. Diese Einteilung zeigt Tabelle 3-10.

„Survival Code“		BMI-Gruppe nach WHO (kg/m ²)					Gesamt
		< 19	19-25	25-30	30-35	> 35	
Lebt ohne Tumor	Anz.	1	101	191	75	29	397
	%	0,3%	25,4%	48,1%	18,9%	7,3%	
Verstorben am Tumor	Anz.	2	62	68	29	6	167
	%	1,2%	37,1%	40,7%	17,4%	3,6%	
Andere Todesursache	Anz.	1	41	42	13	7	104
	%	1,0%	39,4%	40,4%	12,5%	6,7%	
Lebt mit Tumor	Anz.	1	10	20	1	2	34
	%	2,9%	29,4%	58,8%	2,9%	5,9%	
„lost to follow-up“	Anz.	1	23	35	7	3	69
	%	1,4%	33,3%	50,7%	10,1%	4,3%	

Tabelle 3-10: Häufigkeitsverteilung der BMI-Gruppen nach WHO unterschieden nach Überlebensstatus

Betrachtet man die prozentuale Verteilung des „Survival Codes“ innerhalb der einzelnen BMI-Gruppen, zeigt sich in der Gruppe Adipositas Grad II und III (BMI >35) mit 61,7% der höchste prozentuale Anteil im Merkmal „lebt ohne Tumor“. In der Gruppe der Patienten mit BMI-Werten von 30-35 (Adipositas Grad I) zeigte sich mit 60% der Fälle ebenfalls der größte Anteil das Merkmal „lebt ohne Tumor“ (siehe Abbildung 11).

In der Gruppe der Untergewichtigen (BMI <19) fiel mit 33,3% der Patienten der größte Anteil in das Merkmal „verstorben am Tumor“. Dabei gilt jedoch zu beachten, dass mit 6 Patienten das Kollektiv sehr klein war. Betrachtet man die Absolutzahlen, so ist auffällig, dass in der Gruppe der Patienten, die am Tumor verstorben sind, mit 62 bzw. 68 Patienten signifikant mehr Patienten normgewichtig (BMI 19-25) bzw.

präadipös (BMI 25-30) sind und sehr viel weniger Patienten adipös sind (29 bzw. 6 Patienten in den Gruppen BMI 30-35 bzw. BMI >35).

Abbildung 11 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der „Survival Codes“ innerhalb der einzelnen BMI-Gruppen. Hier ist eine Zunahme des Merkmals „lebt ohne Tumor“ und eine Abnahme des Merkmals „verstorben am Tumor“ mit steigendem BMI zu erkennen.

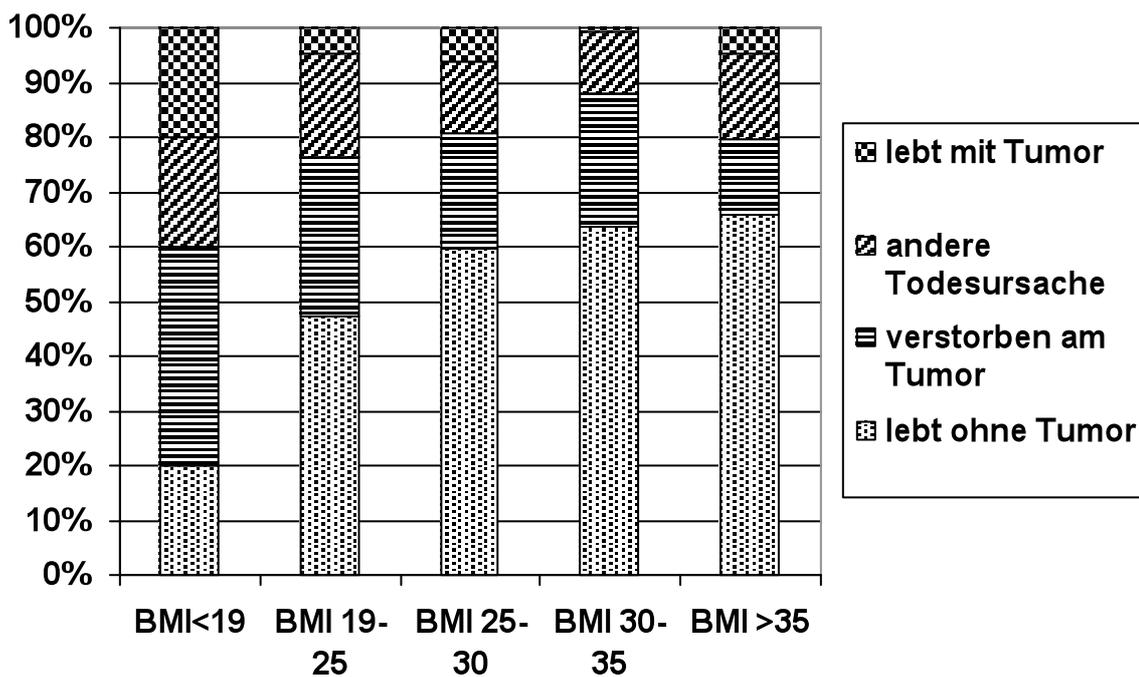


Abbildung 11: Prozentuale Verteilung des Überlebensstatus („survival code“) innerhalb der BMI-Gruppen nach WHO

In der statistischen Korrelationsberechnung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Überlebensstatus und dem BMI (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,035$).

3.1.8.2 BMI assoziiertes Überleben nach Kaplan-Meier anhand der BMI-Gruppen (WHO)

Abbildung 12 zeigt die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für die fünf BMI-Gruppen nach WHO. Dabei zeigt sich in den Gruppen der Unter- und Normgewichtigen das geringste Gesamtüberleben und in der Gruppe der Adipositas Grad II und III (BMI >35) das höchste Gesamtüberleben. Im Log-Rank-Test sind die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den einzelnen Gruppen statistisch signifikant ($p=0,014$).

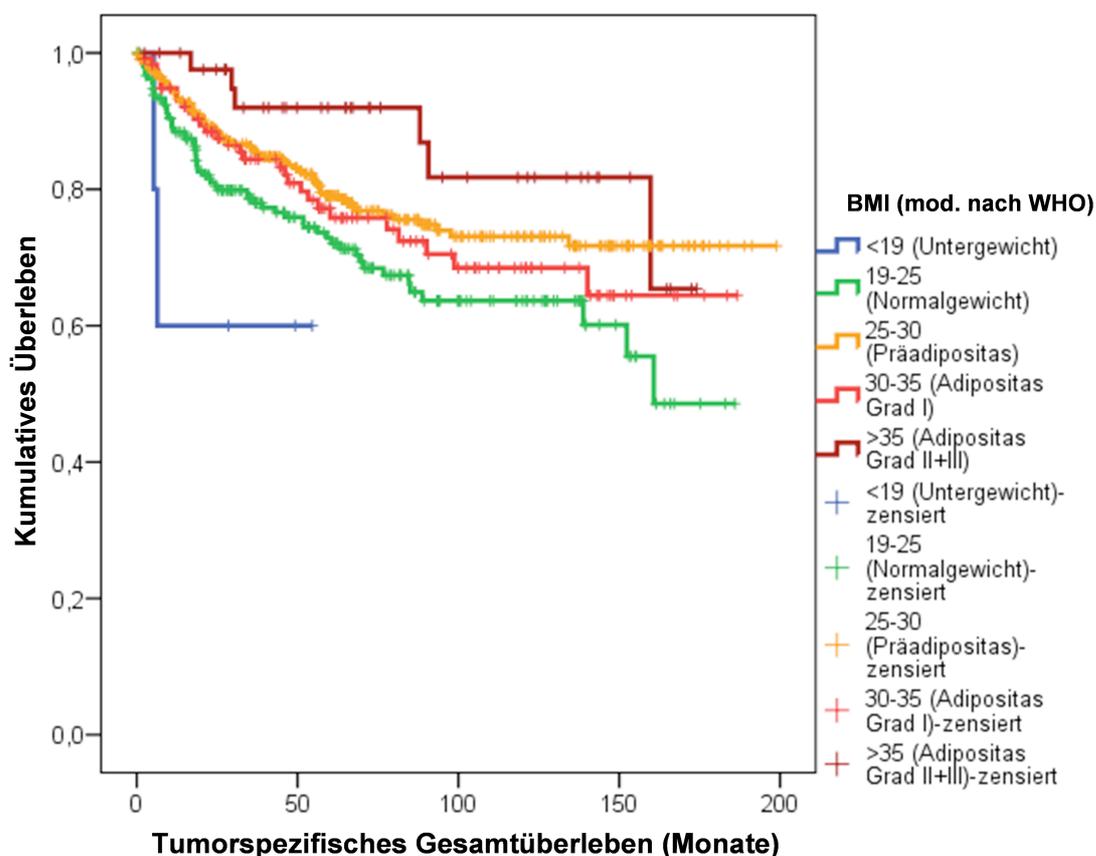


Abbildung 12: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für die BMI-Gruppen (WHO)

Für die Gruppe der Patienten mit BMI-Werten $<19 \text{ kg/m}^2$ konnte keine 5-Jahresüberlebensrate ermittelt werden. In der Gruppe mit BMI-Werten von $19-25 \text{ kg/m}^2$ lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 72%, in der Gruppe von $25-30 \text{ kg/m}^2$ bei 79%, in Gruppe von $30-35 \text{ kg/m}^2$ bei 77% und für die Patienten mit BMI-Werten $>35 \text{ kg/m}^2$ bei 92%.

3.1.8.3 Subgruppenanalyse des BMI (nach WHO) assoziierten Überlebens nach Kaplan-Meier

Abbildung 13 zeigt die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für die Subgruppenanalyse nach Zusammenfassung der Gruppen Untergewicht und Normalgewicht sowie Übergewicht (=Präadipositas) und Adipositas Grad I bis III. Es wurden also das Kollektiv der Patienten mit einem BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ mit dem Kollektiv der Patienten mit BMI-Werten $> 25 \text{ kg/m}^2$ verglichen.

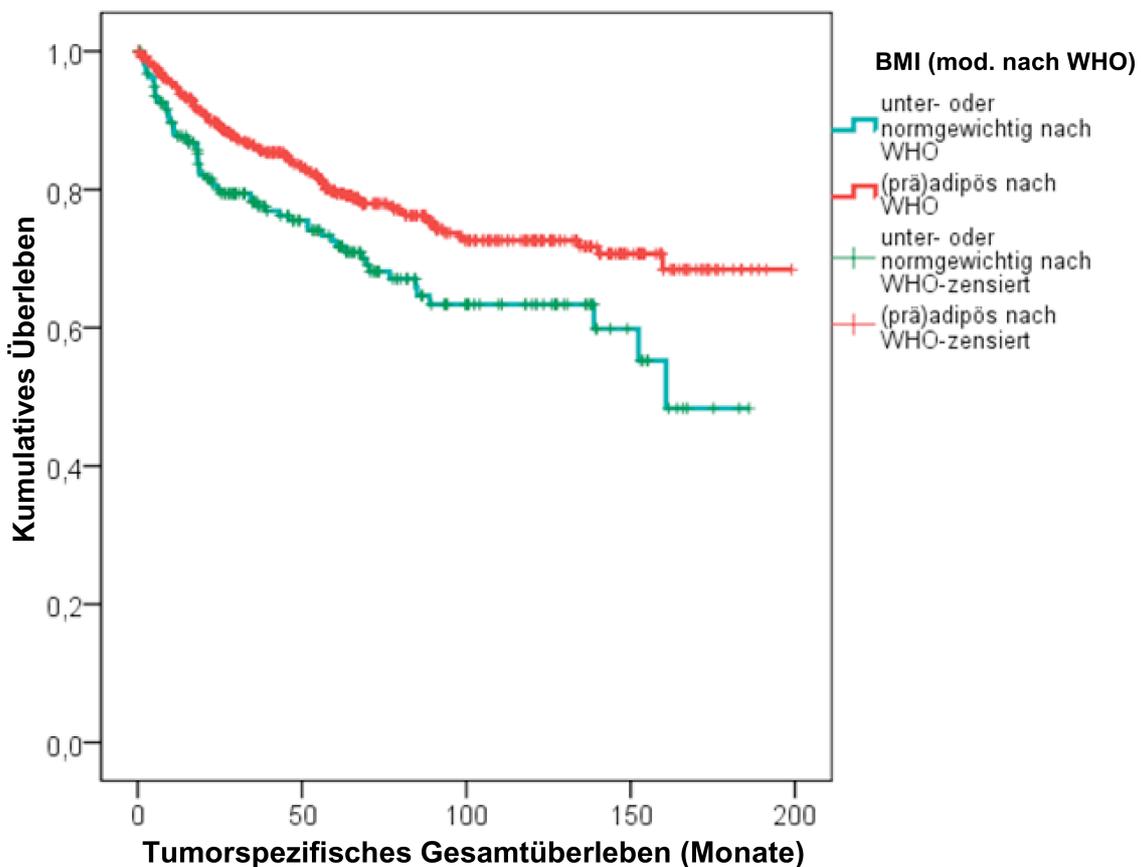


Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für BMI-Subgruppen (WHO)

Im Vergleich der beiden Subgruppen hinsichtlich ihres tumorspezifischen Gesamtüberlebens zeigt sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied (Log-Rank, $p=0,003$). Die Gruppe der Unter- und Normgewichtigen hat ein signifikant schlechteres tumorspezifisches Gesamtüberleben als die Patienten mit Übergewicht oder Adipositas. Die ermittelten 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 72% für die Patienten mit BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ und bei 80% für Patienten mit BMI-Werten $> 25 \text{ kg/m}^2$.

3.1.9 Überprüfung des BMI nach WHO als unabhängiges Prognosekriterium des Nierenzellkarzinoms

Zur Überprüfung, ob der BMI-Wert nach WHO ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben bei Patienten mit Nierenzellkarzinom ist, wurde das Cox-Regressions-Model angewandt.

In die Berechnung wurden neben dem BMI-Wert die anerkannten unabhängigen Prognosekriterien Tumorstadium (T-Stadium), Tumorgrading (G-Stadium), der Lymphknotenbefall (N-Stadium) und die Fernmetastasierung (M-Stadium) einbezogen.

Da in der Literatur das Patientenalter häufig als prognostisches Kriterium gilt (vergl. Kapitel 1.2), wurde das mediane Patientenalter (jünger versus älter als 64,1 Jahre) zusätzlich als unabhängiges prognostisches Kriterium überprüft.

Die Berechnung erfolgte jeweils für die BMI-Einteilung in die fünf Gruppen der WHO (vergl. Kapitel 2.1.2.1) und für die modifizierten BMI-Gruppen nach Zusammenschluss der Gruppen Unter- und Normgewicht sowie den Gruppen Übergewicht und Adipositas Grad I bis III (vergl. Kapitel 3.1.8.3).

Variable	Signifikanz (p-Wert)
T-Stadium	< 0,001
G-Stadium	< 0,001
N-Stadium	0,001
M-Stadium	< 0,001
medianes Patientenalter	0,512
BMI nach WHO	0,096
BMI in Subgruppen	0,004

Tabelle 3-11: Multivariatanalyse zur Überprüfung des BMI nach WHO als unabhängiges Prognosekriterium

Wie Tabelle 3-11 zeigt, konnten die etablierten prognostischen Kriterien T-, G-, N- und M-Stadium auch in unserem Kollektiv als hoch signifikante unabhängige prognostische Kriterien bestätigt werden.

In unserer Berechnung konnte das Patientenalter nicht als unabhängiges Prognosekriterium detektiert werden (p-Wert 0,512). Auch univariat zeigte der Vergleich des Kollektivs unterschieden in jünger oder älter als der Altersmedian des Gesamtkollektivs (64,1 Jahre) keinen signifikanten Unterschied im tumorspezifischen

Gesamtüberleben. Die 5-Jahresüberlebensraten lagen in dieser Berechnung bei 76% für Patienten jünger als der Median des Gesamtkollektivs und bei 79% für Patienten älter als 64,1 Jahre.

Der BMI-Wert konnte in der Einteilung in die fünf Gruppen der WHO nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium bestätigt werden ($p=0,096$). Für die Subgruppenanalyse mit den beiden Untergruppen $\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$ versus $> 25 \text{ kg/m}^2$ konnte in der Multivariatanalyse der BMI jedoch als unabhängiges prognostisches Kriterium mit hoher Signifikanz bestätigt werden ($p=0,004$).

3.2 Ergebnisse für den altersnormierten Body Mass Index

3.2.1 Korrelation des Alters mit dem BMI (altersnormiert)

In die Berechnung einer Korrelation zwischen Patientenalter und dem BMI anhand der altersnormierten Einteilung fielen 771 Patienten. Tabelle 3-12 zeigt das mediane und mittlere Patientenalter sowie die Minima und Maxima innerhalb der drei BMI-Gruppen Unter-, Normal- und Übergewicht.

BMI-Gruppe	Anzahl	Patientenalter			
		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Untergewicht	135	68,68	69,49	38,24	85,58
Normalgewicht	371	63,40	63,91	26,24	88,84
Übergewicht	265	60,47	61,65	24,81	85,0

Tabelle 3-12: Mittleres und medianes Patientenalter innerhalb der altersnormierten BMI-Gruppen

In der Korrelationsberechnung zwischen dem Patientenalter und dem altersnormierten BMI-Wert konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im mittleren Rang für Patienten mit Unter-, Normal- und Übergewicht ($p < 0,001$). Dabei korreliert ein niedriges Lebensalter mit Übergewicht.

Tabelle 3-13 zeigt die mittleren Ränge der einzelnen Gruppen:

BMI-Gruppe altersnormiert	Anzahl Patienten	Mittlerer Rang nach Alter
Untergewicht	135	502,57
Normalgewicht	371	386,33
Übergewicht	265	326,15
Gesamt	771	

Tabelle 3-13: Verteilung der mittleren Ränge des Patientenalters im Kruskal-Wallis-Test unterschieden nach altersnormierten BMI-Gruppen

In Abbildung 14 ist die Altersverteilung der BMI-Gruppen Unter-, Normal- und Übergewicht graphisch in Form von Box-Plots dargestellt.

Auch hier zeigt sich, dass das Kollektiv der Übergewichtigen tendenziell jünger ist.

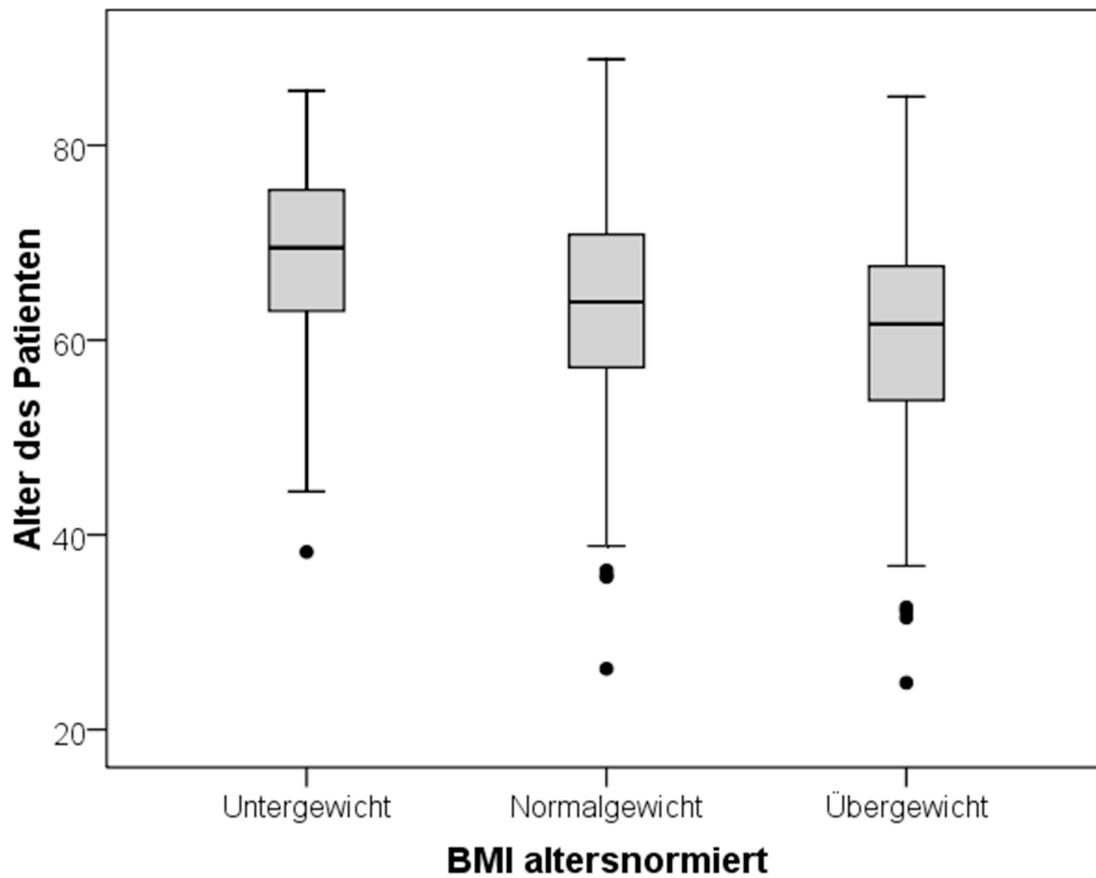


Abbildung 14: Altersverteilung in den BMI-Gruppen Unter-, Normal- und Übergewicht (altersnormiert)

3.2.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede des BMI (altersnormiert)

Tabelle 3-14 und Abbildung 15 veranschaulichen die prozentuale Verteilung der 771 Patienten in die BMI-Gruppen Unter-, Normal und Übergewicht unterschieden nach Geschlecht.

Geschlecht		BMI altersnormiert		
		Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht
weiblich	Anzahl	59	116	117
	Prozent	20,2%	39,7%	40,1%
männlich	Anzahl	76	255	148
	Prozent	15,9%	53,2%	30,9%
Gesamt		135	371	265

Tabelle 3-14: Verteilung der Patienten in die altersnormierten BMI-Gruppen getrennt nach Geschlecht

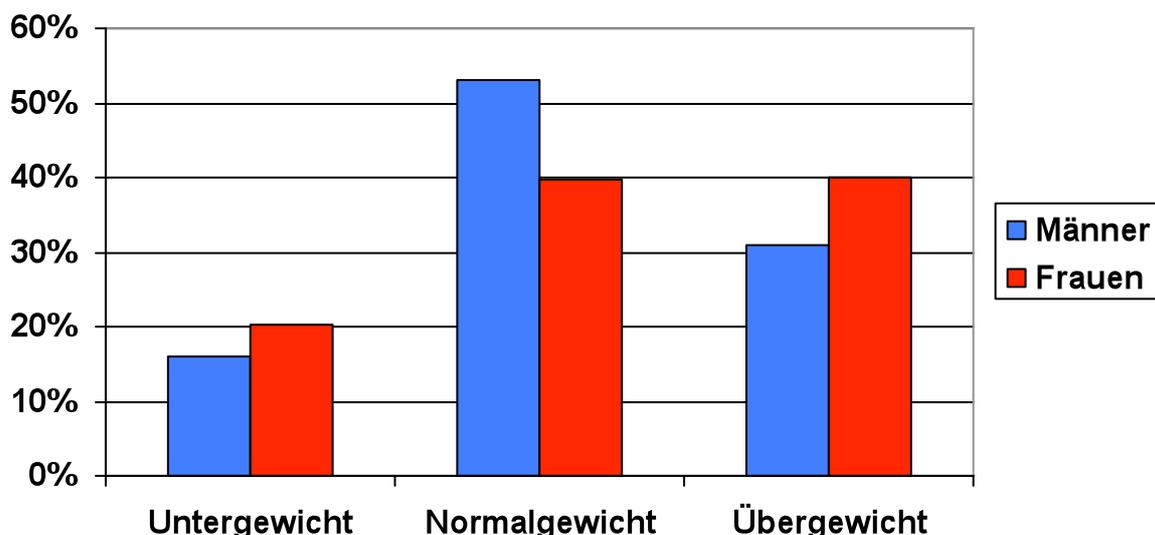


Abbildung 15: Prozentuale Verteilung beider Geschlechter in die altersnormierten BMI-Gruppen

Die statistische Korrelationsberechnung zeigte eine statistisch signifikant unterschiedliche Verteilung beider Geschlechter in den altersnormierten BMI-Gruppen (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,001$). Auch in dieser Einteilung war eine prozentual höhere Verteilung des weiblichen Geschlechtes in die Gruppe der Übergewichtigen zu verzeichnen.

3.2.3 Korrelation des histologischen Subtyps mit dem BMI (altersnormiert)

In die Berechnung, ob der histologische Subtyp mit dem altersnormierten BMI-Wert korreliert, konnten 761 Patienten eingebracht werden.

Tabelle 3-15 zeigt die Verteilung der Patienten in die Gruppen Unter-, Normal- und Übergewicht unterschieden nach den einzelnen histologischen Subtypen.

Histologie		BMI-Gruppe altersnormiert			Gesamt
		Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	
konventionell	Anzahl	101	298	216	615
	Prozent	16,4%	48,5%	35,1%	
papillär	Anzahl	25	60	36	121
	Prozent	20,7%	49,6%	29,8%	
chromophob	Anzahl	2	5	7	14
	Prozent	14,3%	35,7%	50,0%	
unklassifizierbar	Anzahl	4	3	3	10
	Prozent	40,0%	30,0%	30,0%	
Sammelrohr-Karzinom	Anzahl	0	0	1	1
	Prozent	0%	0%	100%	

Tabelle 3-15: Verteilung der altersnormierten BMI-Gruppen unterschieden nach histologischem Subtyp

Abbildung 16 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb der einzelnen Gruppen Unter-, Normal- und Übergewicht.

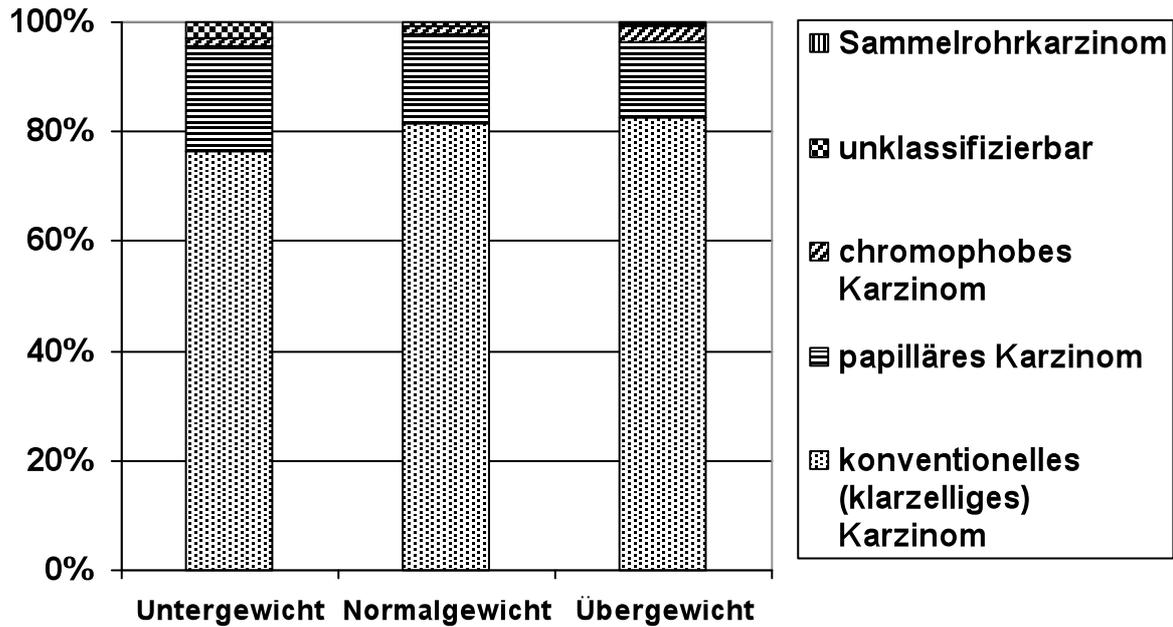


Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb der altersnormierten BMI-Gruppen

Auch in dieser Berechnung wurde, wie schon zuvor für die Einteilung der BMI-Gruppen nach WHO, aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den Gruppen des chromophoben, unklassifizierbaren und Sammelrohr-Karzinom für die Korrelationsberechnung nur die beiden Hauptgruppen des konventionellen und des papillären Nierenzellkarzinoms herangezogen.

Entsprechend der Tabelle 3-15 waren dies 615 Fälle mit konventioneller und 121 Fälle mit papillärer Histologie. Die Korrelationsberechnung im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab hier keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem histologischen Subtyp und der Zugehörigkeit zu einer BMI-Gruppe ($p=0,379$).

3.2.4 Korrelation des Tumorstadiums mit dem BMI (altersnormiert)

Betrachtet man die Verteilung der 768 Patienten, die in die Korrelationsberechnung zwischen Tumorstadium und altersnormiertem BMI fallen, zeigt sich in allen drei BMI-Gruppen der höchste prozentuale Anteil im Stadium G2 (60,2% der Patienten mit Untergewicht, 60,9% der Patienten mit Normalgewicht und 59,8% der Patienten mit Übergewicht). Das zweithäufigste G-Stadium in allen drei BMI-Gruppen ist der Differenzierungsgrad G1 (25,6% der Patienten mit Untergewicht, 27,0% der Patienten mit Normalgewicht und 30,7% der Patienten mit Übergewicht).

Die Stadien G3 und G4 zeigten sich bei 14,2% der Patienten mit Untergewicht, 12,2% der Patienten mit Normalgewicht und 9,5% der Patienten mit Übergewicht. Tabelle 3-16 zeigt die Verteilung der altersnormierten BMI-Gruppen unterschieden nach Tumorstadium.

Grading		BMI altersnormiert			Gesamt
		Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	
G1	Anzahl	34	100	81	215
	Prozent	15,8%	46,5%	37,7%	
G2	Anzahl	80	226	158	464
	Prozent	17,2%	48,7%	34,1%	
G3/4	Anzahl	19	45	25	89
	Prozent	21,3%	50,6%	28,1%	

Tabelle 3-16: Verteilung der altersnormierten BMI-Gruppen innerhalb der G-Stadien

Abbildung 17 zeigt die prozentuale Verteilung der G-Stadien innerhalb der altersnormierten BMI-Gruppen.

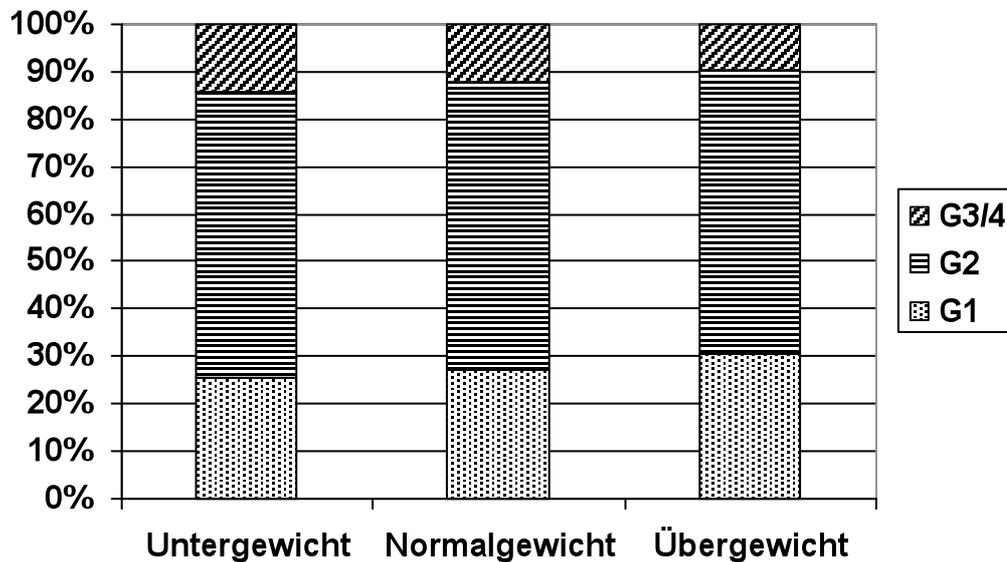


Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der G-Stadien in den alternormierten BMI-Gruppen

In der statistischen Korrelationsberechnung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem G-Stadium und dem altersnormierten BMI (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,689$).

3.2.5 Korrelation zwischen dem Vorliegen synchroner Lymphknotenmetastasen und dem BMI (altersnormiert)

In die Korrelationsberechnung zwischen dem altersnormierten BMI und dem Vorliegen synchroner Lymphknotenmetastasen konnten 748 Patienten eingeschlossen werden. Von diesen gliederten sich 128 (17,1%) in die BMI-Gruppe Untergewicht, 357 (47,7%) in die Gruppe Normalgewicht und 263 (35,2%) in die Gruppe Übergewicht.

Tabelle 3-17 zeigt die Verteilung der beiden Patientenkollektive mit und ohne Lymphknotenmetastasen zum Operationszeitpunkt in die drei altersnormierten BMI-Gruppen:

N-Filiae bei Erstdiagnose		BMI altersnormiert			Gesamt
		Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	
Keine Lymphknotenfiliae	Anz.	119	331	254	704
	%	16,9%	47,0%	36,1%	
Lymphknotenfiliae	Anz.	9	26	9	44
	%	20,5%	59,1%	20,5%	

Tabelle 3-17: Verteilung der altersnormierten BMI-Gruppen innerhalb der Patienten mit und ohne synchrone Lymphknotenmetastasierung

In der Gruppe der Untergewichtigen hatten 93% der Patienten keine synchrone Lymphknotenmetastasierung und 7,0% Lymphknotenmetastasen zum Operationszeitpunkt. In der Gruppen der Patienten mit Normalgewicht zeigte sich eine ähnliche Verteilung mit 92,7% der Patienten ohne und 7,3% mit synchroner Lymphknotenmetastasierung. In der Gruppe der Übergewichtigen ist der prozentuale Anteil der Patienten mit synchroner Lymphknotenmetastasierung mit 3,4% im Vergleich zu den beiden anderen BMI-Gruppen geringer. Abbildung 18 veranschaulicht diese Verteilung.

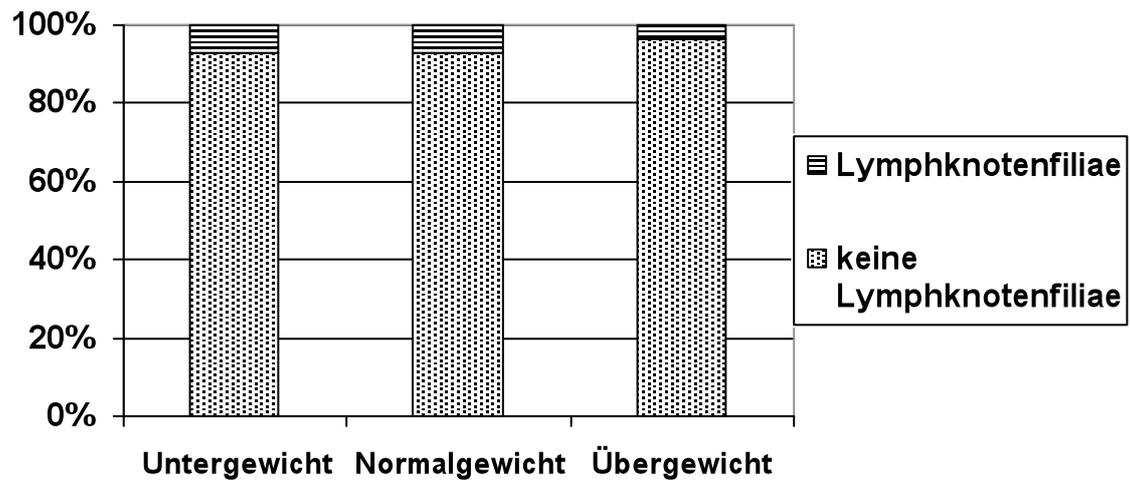


Abbildung 18: Prozentuale Verteilung des N-Stadiums innerhalb der BMI-Gruppen (altersnormiert)

In der statistischen Korrelationsberechnung konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen synchroner Lymphknotenmetastasen und der Zugehörigkeit zur einer der alternormierten BMI-Gruppen gefunden werden (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,108$).

3.2.6 Korrelation zwischen dem Vorliegen von Fernmetastasen und dem BMI (altersnormiert)

Von den 768 Patienten in der Korrelationsberechnung zwischen dem altersnormierten BMI und dem M-Stadium zum Operationszeitpunkt fielen 134 (17,4%) Patienten in die BMI-Gruppe Untergewicht, 369 (48%) Patienten in die Gruppe Normalgewicht und 265 (34,5%) Patienten in die Gruppe Übergewicht.

Tabelle 3-18 zeigt die Verteilung der Patienten mit und ohne Fernmetastasierung in die drei altersnormierten BMI-Gruppen:

M-Filiae zum Operationszeitpunkt		BMI altersnormiert			Gesamt
		Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	
Keine Fernmetastasen (M0)	Anz.	114	322	232	668
	%	17,1%	48,2%	34,7%	
Fernmetastasen (M1)	Anz.	20	47	33	100
	%	20,0%	47,0%	33,0%	

Tabelle 3-18: Verteilung der altersnormierten BMI-Gruppen innerhalb der Patienten mit und ohne Fernmetastasierung

Vergleicht man die drei BMI-Gruppen untereinander zeigt sich in allen drei ein ähnlicher prozentualer Anteil von Patienten mit einer Fernmetastasierung. Dieser Anteil beträgt in der Gruppe der Untergewichtigen 14,9% der Patienten, in der Gruppe der Normalgewichtigen 12,7% und der BMI-Gruppe Übergewicht 12,5% der Patienten. Abbildung 19 veranschaulicht diese Verteilung.

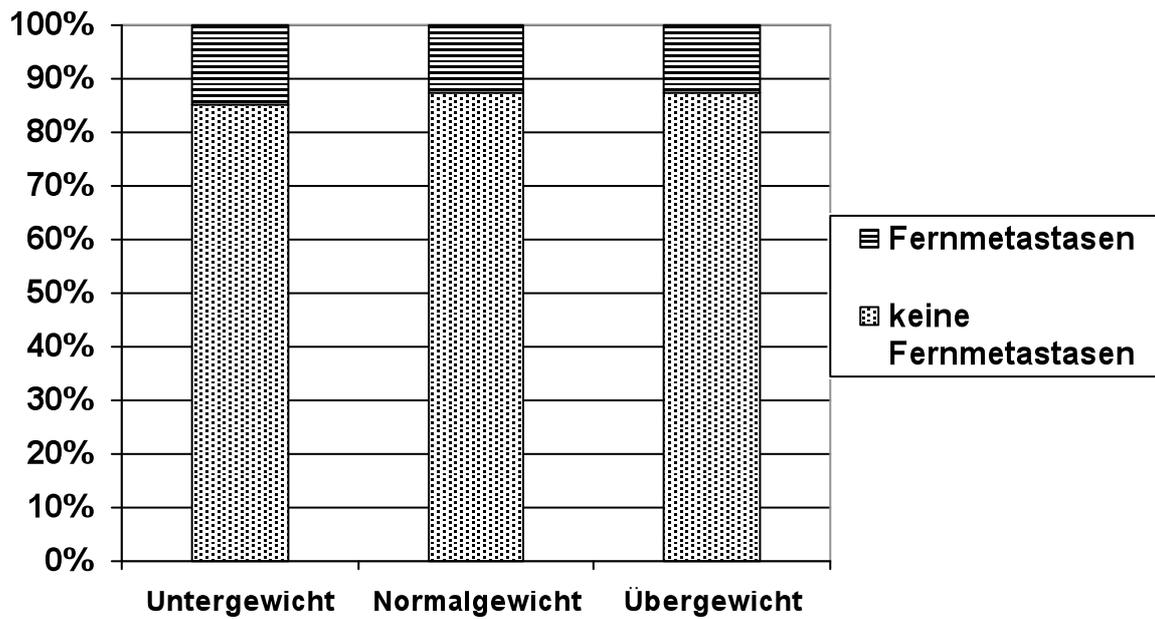


Abbildung 19: Prozentuale Verteilung des M-Stadiums innerhalb der BMI-Gruppen (altersnormiert)

Die statistische Korrelationsberechnung bestätigt, dass kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Fernmetastasen zum Operationszeitpunkt und der Zugehörigkeit zu einer der drei altersangepassten BMI-Gruppen besteht (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,767$).

3.2.7 Korrelation zwischen dem T-Stadium und dem BMI (altersnormiert)

Tabelle 3-19 zeigt die Verteilung der Patienten in die altersnormierten BMI-Gruppen unterschieden nach den einzelnen T-Stadien. Insgesamt wurden in diese Verteilung 770 der 780 Patienten einbezogen, für die sowohl das T-Stadium und der BMI-Wert dokumentiert werden konnte.

T-Stadium (pT)		BMI altersnormiert			Gesamt
		Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	
T1a	Anzahl	38	104	77	219
	Prozent	17,3%	47,5%	35,2%	
T1b	Anzahl	32	76	72	180
	Prozent	17,8%	42,2%	40,0%	
T2	Anzahl	13	43	34	90
	Prozent	14,4%	47,8%	37,8%	
T3a	Anzahl	12	36	25	73
	Prozent	16,4%	49,3%	34,3%	
T3b	Anzahl	33	105	53	191
	Prozent	17,3%	55,0%	27,7%	
T3c	Anzahl	0	0	1	1
	Prozent	0%	0%	100%	
T4	Anzahl	6	7	3	16
	Prozent	37,4%	43,8%	18,8%	

Tabelle 3-19: Verteilung der altersnormierten BMI-Gruppen innerhalb der einzelnen T-Stadien

Abbildung 20 veranschaulicht die Verteilung der T-Stadien innerhalb der einzelnen BMI-Gruppen. Hier kann kein eindeutiger Unterschied zwischen den BMI-Gruppen gesehen werden.

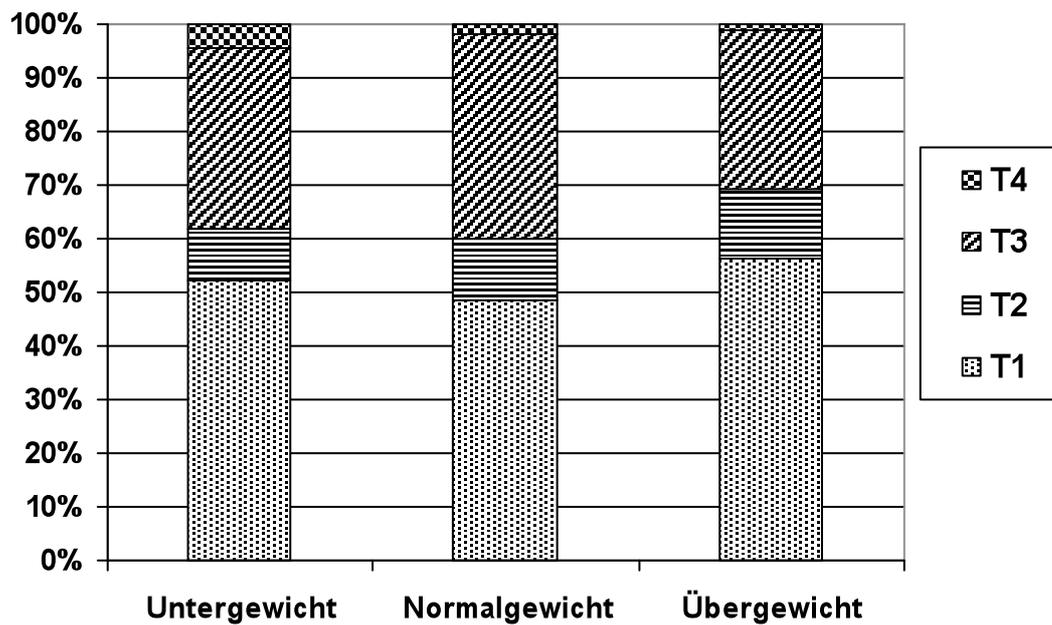


Abbildung 20: Prozentuale Verteilung der T-Stadien innerhalb der altersnormierten BMI-Gruppen

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zur Überprüfung einer Korrelation ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und den altersnormierten BMI-Gruppen ($p=0,243$).

3.2.8 Überleben in Abhängigkeit vom BMI (altersnormiert)

3.2.8.1 Korrelation zwischen dem Überlebensstatus und dem BMI (altersnormiert)

771 Patienten konnten in die Korrelationsberechnung zwischen dem altersnormierten BMI und dem "Survival Code" einbezogen werden.

Tabelle 3-20 zeigt die Verteilung der Patienten in die einzelnen BMI-Gruppen unterschieden nach den dokumentierten "Survival Codes".

"Survival Code"		BMI altersnormiert			Gesamt
		Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	
lebt ohne Tumor	Anz.	60	174	163	397
	%	15,1%	43,8%	41,1%	
verstorben am Tumor	Anz.	30	87	50	167
	%	18,0%	52,1%	29,9%	
andere Todesursache	Anz.	23	57	24	104
	%	22,1%	54,8%	23,1%	
lebt mit Tumor	Anz.	7	19	8	34
	%	20,6%	55,9%	23,5%	
„lost to follow-up“	Anz.	15	34	20	69
	%	21,7%	49,3%	29,0%	

Tabelle 3-20: Häufigkeitsverteilung der altersnormierten BMI-Gruppen unterschieden nach Überlebensstatus

In der Korrelationsberechnung zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Überlebensstatus und dem altersnormierten BMI (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,017$).

Dabei findet sich in der Gruppe der Patienten mit Übergewicht mit 61,5% für den größten Anteil das Merkmal „lebt ohne Tumor“. Im Vergleich dazu fand sich das Merkmal „lebt ohne Tumor“ in der Gruppe der Untergewichtigen bei nur 44,4% und in der Gruppe der Normalgewichtigen in 46,9% der Fälle. Das Merkmal „verstorben am Tumor“ fand sich in der Gruppe der Patienten mit Übergewicht in 18,9% der Fälle. Im Vergleich dazu in der Gruppe der Patienten mit Untergewicht in 22,1% und der Patienten mit Normalgewicht in 23,5% der Fälle.

Abbildung 21 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der „Survival Codes“ innerhalb der BMI-Gruppen Unter-, Normal- und Übergewicht. Es fällt insbesondere der hohe Anteil von Patienten in der Gruppe der Übergewichtigen auf, die ohne Tumor leben.

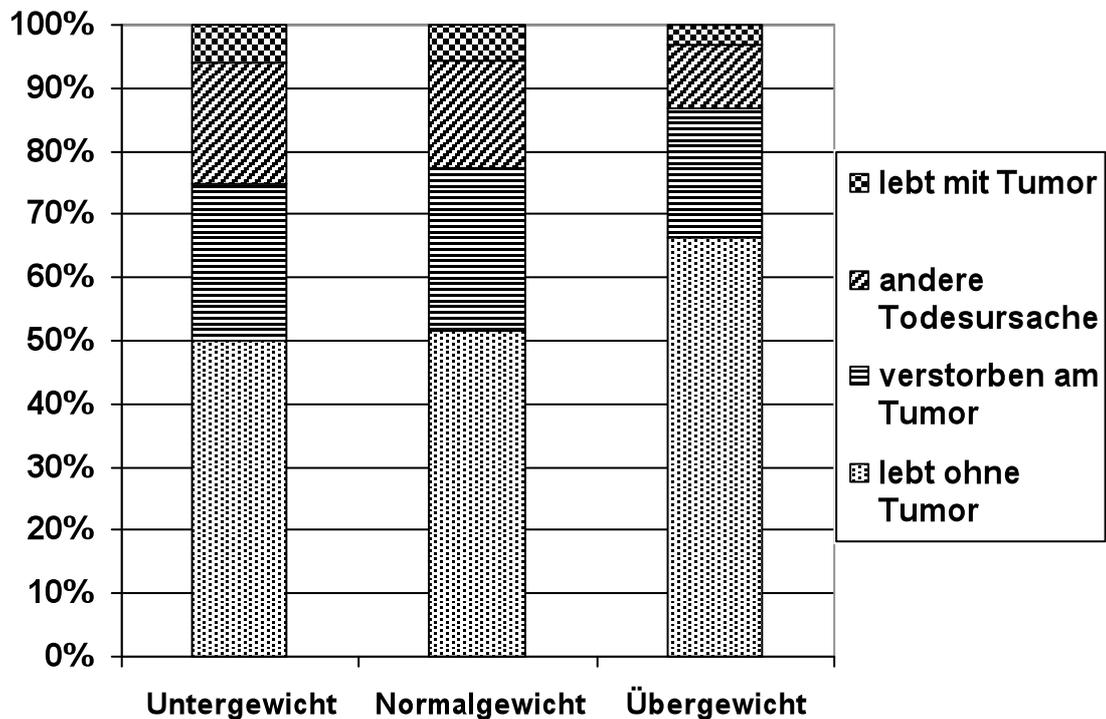


Abbildung 21: Prozentuale Verteilung des Überlebensstatus („survival code“) innerhalb der altersnormierten BMI-Gruppen

3.2.8.2 BMI assoziiertes Überleben nach Kaplan-Meier anhand des BMI (altersnormiert)

In Abbildung 22 sind die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für die drei BMI-Gruppen Unter-, Normal- und Übergewicht für die altersangepasste BMI-Einteilung dargestellt.

Es zeigte sich ein höheres tumorspezifisches Gesamtüberleben in der Gruppe der übergewichtigen Patienten im Vergleich zu den Gruppen Normal- und Untergewicht, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Log-Rank-Test, $p=0,116$). Die zugehörigen tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 74% für die Gruppen Unter- und Normalgewicht und bei 82% für die Gruppe Übergewicht.

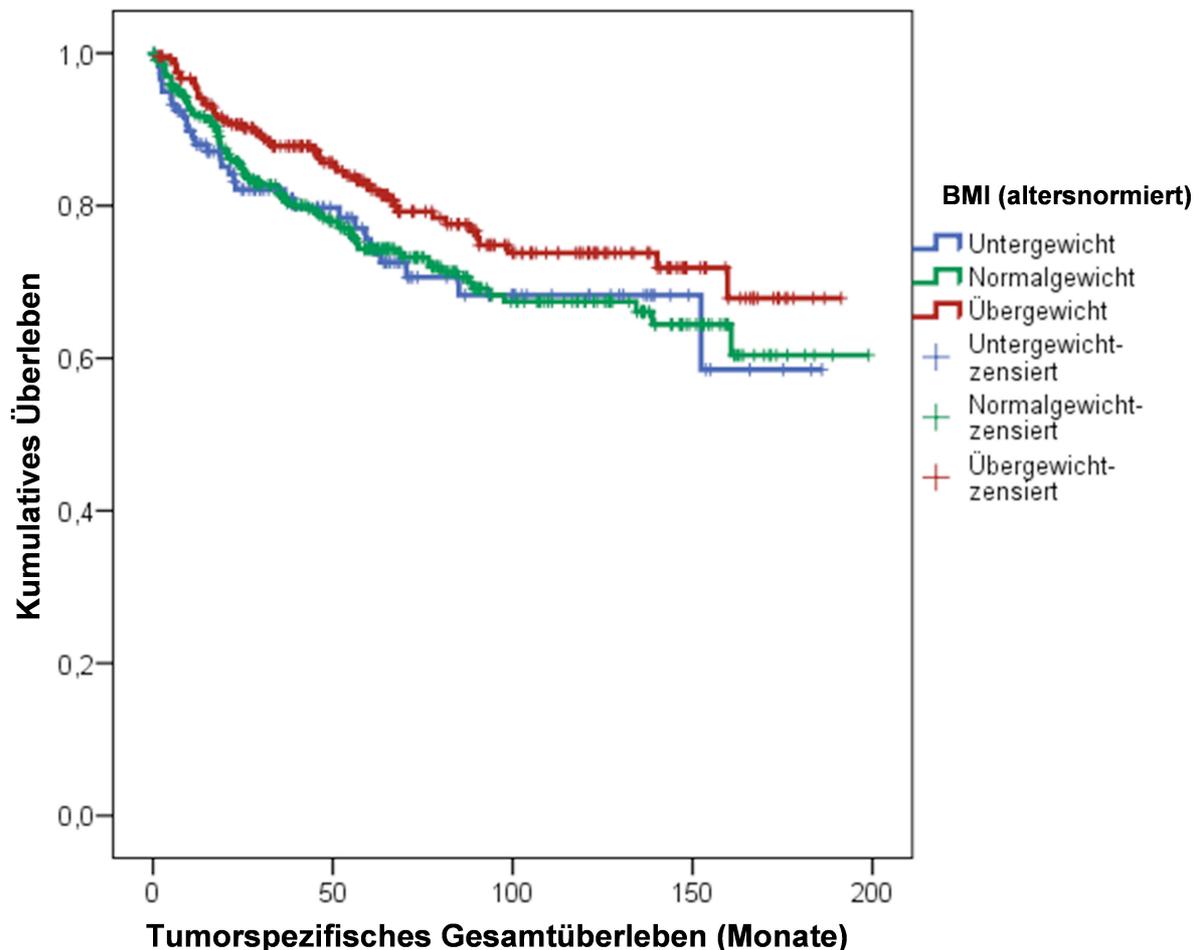


Abbildung 22: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für die Gruppen Unter-, Norm- und Übergewicht (altersnormiert)

3.2.8.3 Subgruppenanalysen des BMI-assoziierten Überlebens nach Kaplan-Meier (altersnormiert)

In verschiedenen Subgruppenanalysen wurden die einzelnen Gruppen Unter-, Normal- und Übergewicht untereinander verglichen.

Abbildung 23 zeigt die Überlebenskurven der Gruppe Normal- gegen Übergewicht. Im Log-Rank-Test konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Überlebensfunktionen ermittelt werden ($p=0,055$), es zeigte sich jedoch eine Tendenz für ein längeres tumorspezifisches Gesamtüberleben in der Gruppe der übergewichtigen Patienten. Das tumorspezifische 5-Jahresgesamtüberleben betrug 74% für die Gruppe mit Normalgewicht und 82% für die Gruppe mit Übergewicht.

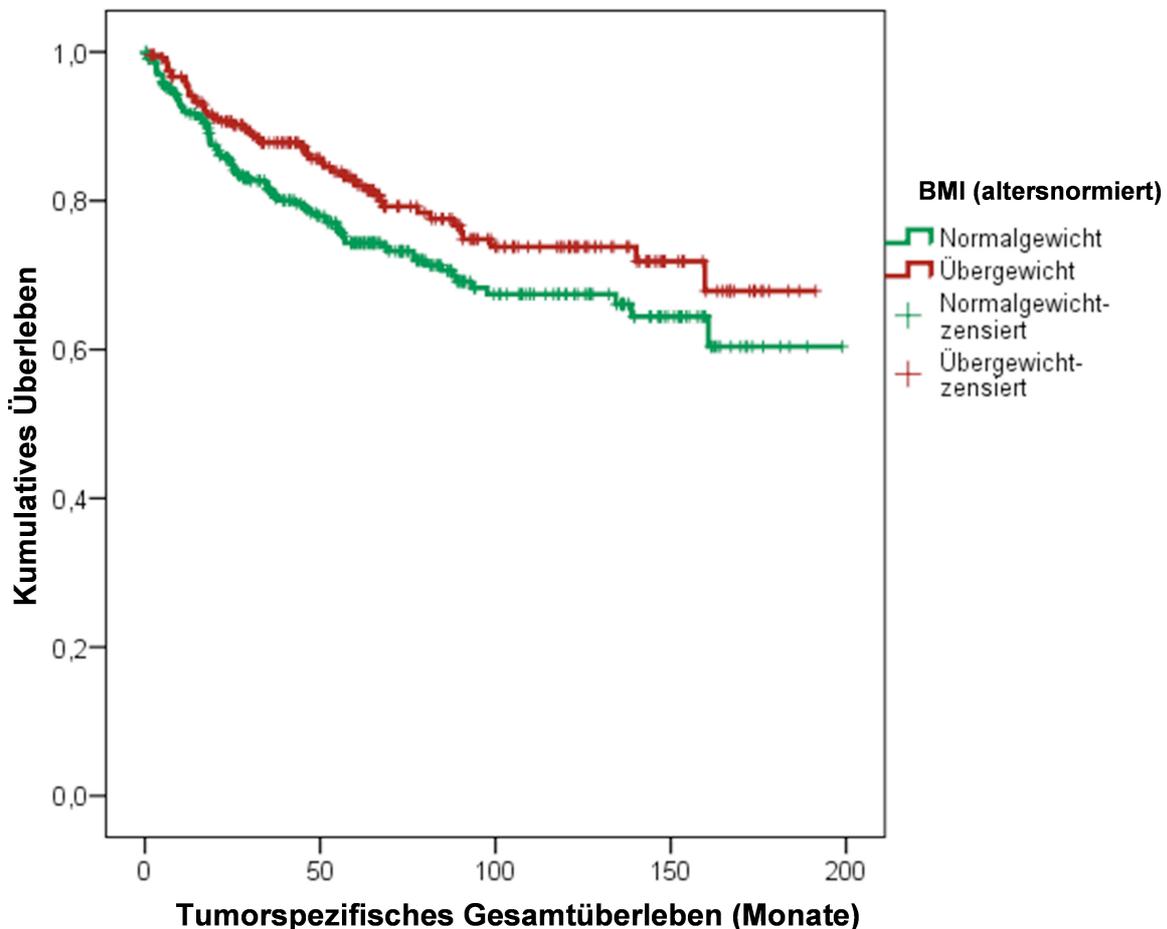


Abbildung 23: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für die Subgruppen Normal- und Übergewicht (altersnormiert)

In Abbildung 24 sind die Überlebenskurven der Gruppen Normal- und Untergewicht dargestellt; auch hier konnte im Log-Rank-Test kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der beiden Gruppe ermittelt werden ($p=0,842$). Die 5-Jahresgesamtüberlebensrate lag bei 74% für beide Gruppen.

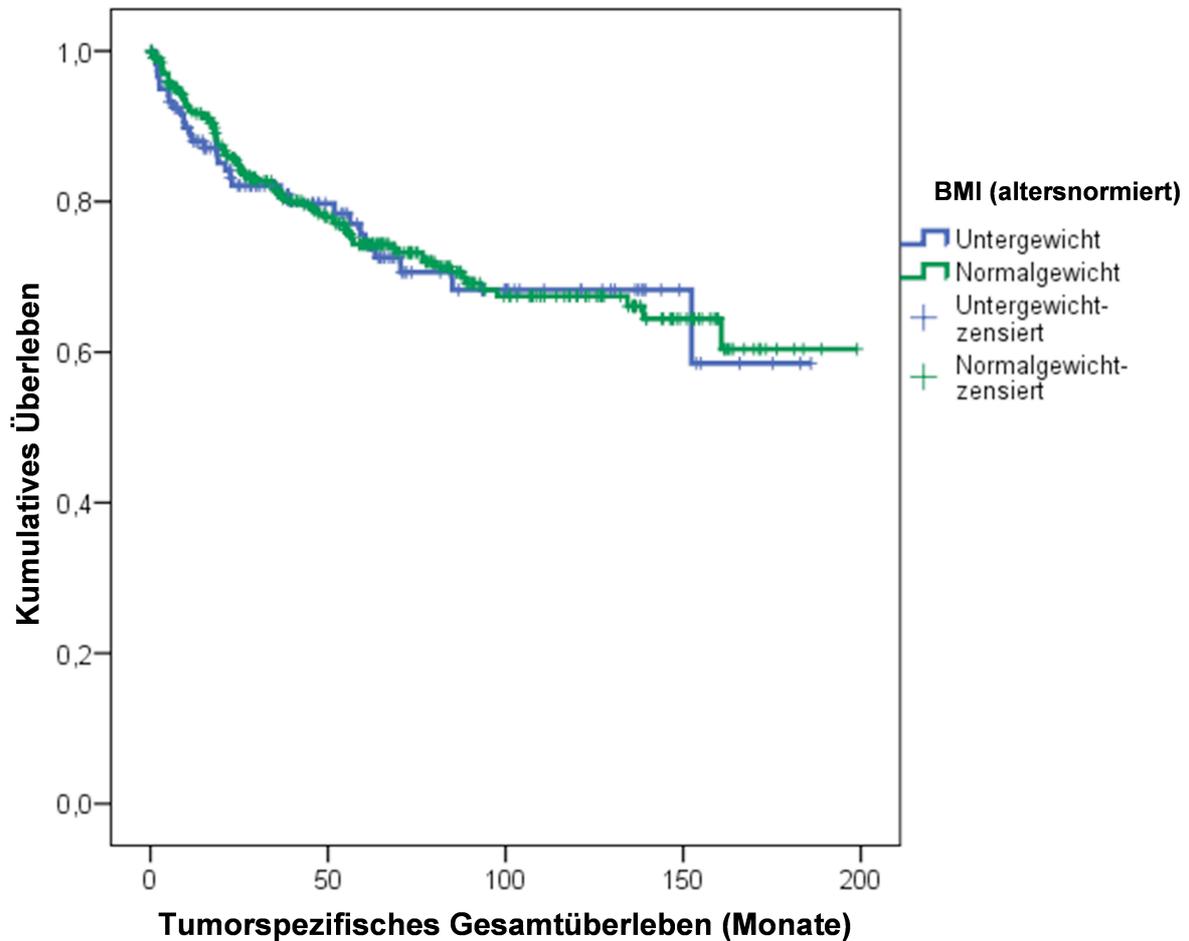


Abbildung 24: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für die Subgruppen Unter- und Normalgewicht (altersnormiert)

Abbildung 25 sind die Kaplan-Meier-Kurven der Gruppen Über- und Untergewicht im Vergleich zu entnehmen. Wie die beiden Berechnungen zuvor konnte der Log-Rank-Test ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigen ($p=0,097$). Das tumorspezifische 5-Jahresgesamtüberleben lag bei 82% in der Gruppe Übergewicht und 74% in der Gruppe Untergewicht.

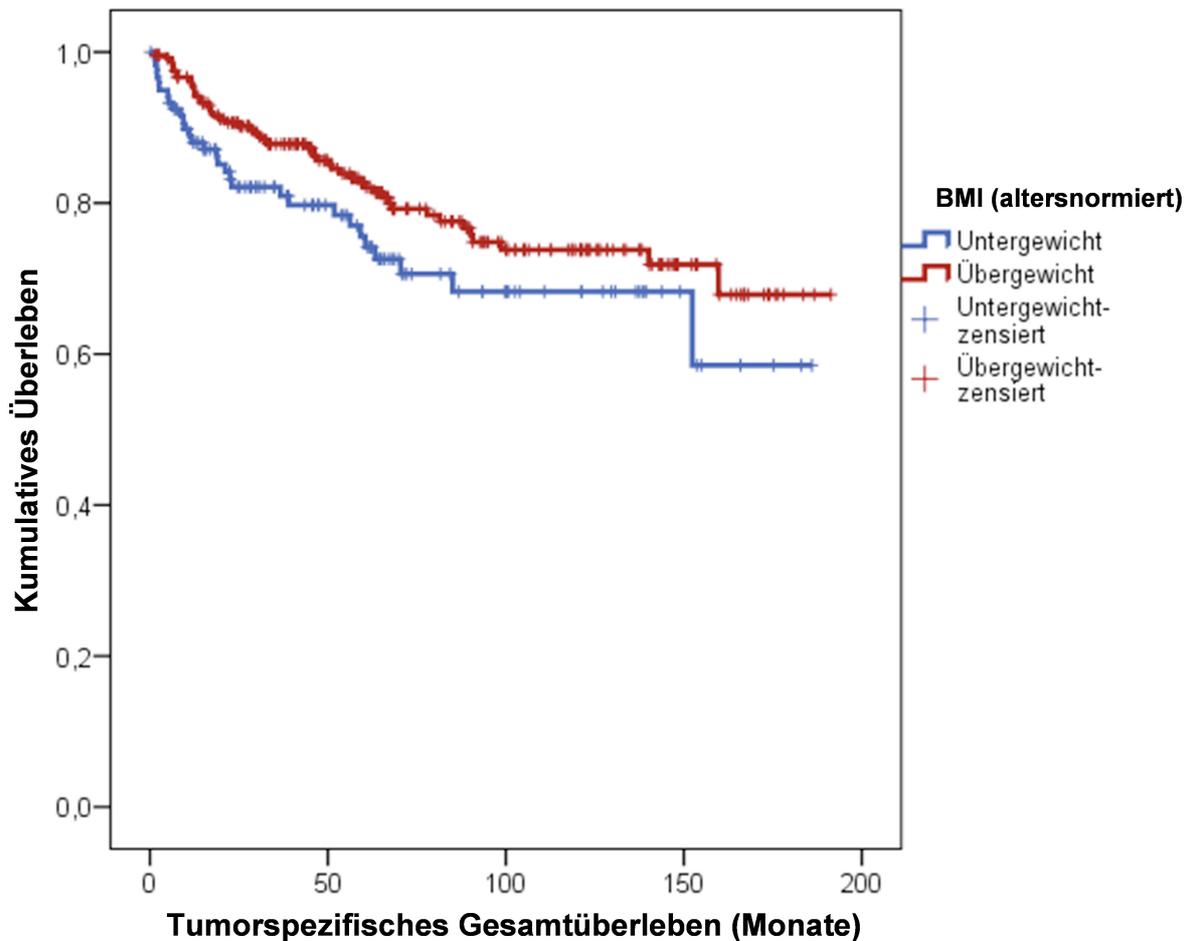


Abbildung 25: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für die Subgruppen Unter- und Übergewicht (altersnormiert)

Fasst man die beiden Gruppen Unter- und Normalgewicht zusammen und vergleicht diese mit der Gruppe der übergewichtigen Patienten, kann im Gegensatz zu den übrigen Berechnungen ein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben in der Gruppe der Übergewichtigen gezeigt werden (Log-Rank-Test, $p=0,039$). Das tumorspezifische 5-Jahresgesamtüberleben von 82% für die Gruppe der übergewichtigen Patienten steht hier einem 5-Jahresgesamtüberleben von 74% im Restkollektiv gegenüber. Abbildung 26 veranschaulicht diesen Unterschied.

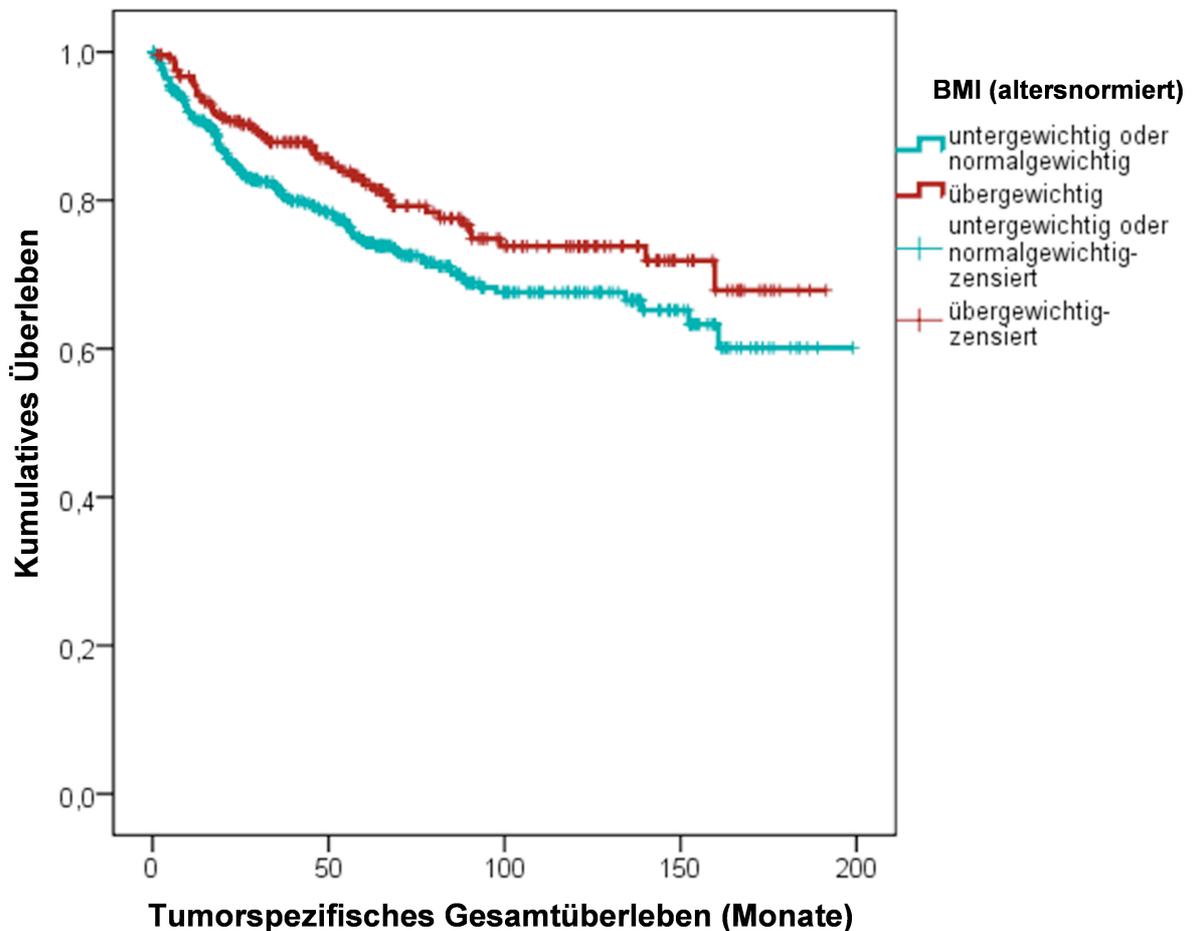


Abbildung 26: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für übergewichtige Patienten im Vergleich zum Restkollektiv (altersnormiert)

3.2.9 Überprüfung des altersnormierten BMI als unabhängiges Prognosekriterium des Nierenzellkarzinoms

Im Cox-Regressions-Model wurde der altersnormierte BMI als Prognosekriterium in der Multivariatanalyse überprüft.

In die Berechnung wurden neben dem altersnormierten BMI und dem medianen Patientenalter, die anerkannten unabhängigen Prognosekriterien Tumorstadium (T-Stadium), -Grading (G-Stadium), Lymphknoten- (N-) und Fernmetastasierung (M-Stadium) eingebracht.

Erneut konnte das Patientenalter (jünger oder älter als der Median des Gesamtkollektivs von 64,1 Jahren) nicht als unabhängiges Prognosekriterium bestätigt werden. Die anerkannten Prognosekriterien T-, G-, N- und M-Stadium stellten sich wiederum als hoch signifikante unabhängige Prognosefaktoren heraus.

Der altersnormierte BMI nach Andres et al. zeigte auch in der Multivariatanalyse als unabhängiges prognostisches Kriterium ($p=0,044$). Der in den Subgruppenanalysen univariat als signifikant befundene Vergleich zwischen Übergewicht und dem Restkollektiv (nach Zusammenfassung der Gruppen Unter- und Normalgewicht) bestätigte sich in der Multivariatanalyse ebenfalls als unabhängiges Prognosekriterium mit einem geringfügig höheren Signifikanzniveau als die ursprüngliche Einteilung ($p=0,043$).

Tabelle 3-21 zeigt die einzelnen Variablen des Cox-Regressions-Model:

Variable	Signifikanz (p-Wert)
T-Stadium	<0,001
G-Stadium	<0,001
N-Stadium	0,001
M-Stadium	<0,001
medianes Patientenalter	0,798
altersnormierter BMI	0,044
altersnormierter BMI in Subgruppen (Übergewicht versus Restkollektiv)	0,043

Tabelle 3-21: Multivariatanalyse zur Überprüfung des altersnormierten BMI als unabhängiges Prognosekriterium

4 Diskussion

Adipositas ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von Tumorerkrankungen. Hierzu gehören solide Tumoren wie der Brustkrebs, kolorektale Karzinome, Leber-, Gallenblasen-, Pankreaskarzinome und Nierenkarzinome. Daneben treten gehäuft Tumorerkrankungen des Genitaltraktes wie Zervix-, Endometrium- und Ovarialkarzinom bei der Frau und das Prostatakarzinom beim Mann auf. Zudem konnte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen und dem multiplen Myelom festgestellt werden (zusammengefasst in Calle et al., 2003).

Auch für das Auftreten des Nierenzellkarzinoms ist Adipositas ein etablierter Risikofaktor, der in großen epidemiologischen Studien belegt werden konnte (Dhote et al., 2000; Flaherty et al., 2005; Chow et al., 2000).

Ob Fettleibigkeit und ein erhöhter BMI auch einen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung Nierenzellkarzinom hat und in die Prognoseeinschätzung für Patienten einfließen kann, sollte im Rahmen dieser Arbeit überprüft werden. Einzelne Daten der Literatur zeigen paradoxerweise einen positiven Einfluss des BMI auf die Prognose für Patienten mit Nierenzellkarzinom, also bessere Überlebensraten für Patienten mit Übergewicht oder Adipositas (Yu et al., 1991; Kamat et al., 2004; Schips et al., 2004; Parker et al., 2006), beziehungsweise eine schlechtere Prognose für Patienten mit Untergewicht zum Operationszeitpunkt (Haferkamp et al., 2008). Andere Daten konnten keinen Zusammenhang zwischen dem BMI und der Prognose der Erkrankung Nierenzellkarzinom feststellen (Donat et al., 2006).

Aufgrund dieser kontroversen Ergebnisse sollte der Einfluss des BMI auf die Prognose der Erkrankung Nierenzellkarzinom für das Patientenkollektiv der Klinik für Urologie und Kinderurologie in den Jahren 1990 bis 2005 überprüft werden.

Neben der klassischen Einteilung des Übergewichts nach den BMI-Klassen der WHO wurde das Kollektiv zudem nach einer Altersnormierung und anschließender Einteilung in Unter-, Normal- und Übergewicht untersucht, da bei der Interpretation des BMI das Alter einer Person zu berücksichtigen ist. Nach Altersnormierung definiert diese Einteilung den BMI-Bereich als Normalgewicht, für den in der jeweiligen Alterstufe die niedrigste Mortalität besteht (Andres et al., 1985).

Die Auswertung erfolgte an 780 Patienten, die in den Jahren 1990 bis 2005 einer Primärtumorresektion unterzogen wurden und von denen für 771 Patienten ein BMI-Wert ermittelt werden konnte. In beiden Berechnungsvarianten konnte gezeigt werden, dass keine statistische Korrelation zwischen dem BMI und dem histologischen Subtyp, dem Tumorgrading, dem Tumorstadium, dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen oder von Fernmetastasen besteht.

Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von über 5 Jahren konnten statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben für die einzelnen BMI-Gruppen nach WHO ($p=0,014$) dargestellt werden. In der Gruppe der Patienten mit BMI-Werten >35 kg/m^2 konnte das höchste tumorspezifische 5-Jahresgesamtüberleben mit 92% ermittelt werden. Zudem konnte mit statistischer Signifikanz gezeigt werden, dass in den Gruppen Adipositas Grad I bis III weniger Patienten am Tumor versterben als in den Gruppen Normalgewicht und Präadipositas. Darüber hinaus nimmt das Merkmal „lebt ohne Tumor“ im Vergleich der fünf BMI-Gruppen mit steigendem BMI zu ($p=0,035$).

Nach Zusammenfassung der Gruppen Unter- und Normgewicht sowie Übergewicht und Adipositas Grad I bis III zeigten sich in einer Subgruppenanalyse hochsignifikante Unterschiede im tumorspezifischen Gesamtüberleben ($p=0,003$). Auch in der Subgruppenanalyse zeigten die übergewichtigen und adipösen Patienten mit BMI-Werten >25 kg/m^2 mit 80% eine höhere 5-Jahresgesamtüberlebensrate als Patienten mit Unter- oder Normalgewicht (72% 5-Jahresgesamtüberlebensrate).

In der Multivariatanalyse konnte der BMI in der Einteilung in die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten fünf BMI-Gruppen nach WHO nicht als unabhängiges Prognosekriterium identifiziert werden. Mit einem Signifikanzniveau von $p=0,096$ zeigte sich jedoch zumindest eine Tendenz dahingehend, dass ein höherer BMI prognostisch günstig sein könnte. In der Subgruppenanalyse mit einer BMI-Grenze bei 25 kg/m^2 konnte der BMI auch multivariat als hoch signifikantes unabhängiges prognostisches Kriterium identifiziert werden ($p=0,004$).

Die im zweiten Schritt durchgeführten Berechnungen für Patienten mit Unter-, Normal- und Übergewicht nach Altersnormierung der BMI-Werte zeigte univariat zunächst keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den drei Gruppen. In einer wiederum modifizierten Analyse konnte jedoch gezeigt werden, dass univariat ein statistisch signifikanter Unterschied im tumorspezifischen Gesamtüberleben besteht, wenn die Gruppe der Übergewichtigen im Vergleich zum

Restkollektiv, also nach Zusammenfassung von Normal- und Untergewicht, betrachtet wird ($p=0,039$). Die 5-Jahresüberlebensraten lagen in dieser Berechnung für die Patienten mit Übergewicht bei 82% und für die Gruppe Unter- und Normalgewicht bei 74%.

Der altersnormierte BMI konnte in der Multivariatanalyse neben den gängigen Prognosekriterien Tumorstadium und –Grading sowie Lymphknoten- und Fernmetastasierung als unabhängiges prognostisches Kriterium bestätigt werden.

Es erscheint hier denkbar, dass die Größe Alter in der Berechnung als Störgröße fungiert, indem die Prognose der übergewichtigen Patienten nur deshalb besser ist, weil das Kollektiv jünger ist. Wie in Kapitel 3.2.1 gezeigt wurde, bestand ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Zugehörigkeit zu den Gruppen Unter-, Normal- und Übergewicht ($p<0,001$); dabei korrelierte ein niedriges Lebensalter mit der Gruppe Übergewicht. Wie in Kapitel 3.1.9 beschrieben, zeigte sich jedoch, dass weder uni- noch multivariat das Lebensalter einen Einfluss auf das tumorspezifische Gesamtüberleben des Kollektivs hatte. Der prognostisch günstige Effekt des Übergewichts auf das Gesamtüberleben in der altersnormierten BMI-Einteilung ist also nicht auf die Größe Alter zurückzuführen.

Betrachtet man die Literatur zum Thema Adipositas und Prognose des Nierenzellkarzinoms bestätigen sich die von uns erhobenen Befunde in vielerlei Hinsicht. 1991 evaluierten Yu et al. retrospektiv 349 Patienten mit Nierenzellkarzinom im Rahmen einer retrospektiven, multiinstitutionalen Untersuchung hinsichtlich ihres krankheitsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens anhand der Gruppen adipöse und nicht-adipöse Patienten. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 4,4 Jahren. Adipositas wurde im Rahmen dieser Studie als größer 120% des Standard-BMI definiert. Der Standard-BMI wurde im Rahmen der Build-Studie 1979 als der BMI-Wert herausgefunden, der mit der niedrigsten Mortalität unabhängig von Alter und Geschlecht assoziiert ist (Build Study, 1979).

Die Ergebnisse der Studie von Yu et al. zeigten eine ähnliche Geschlechtsverteilung wie in unseren Daten mit 32% Frauen und 68% Männern (in unseren Daten 38% Frauen und 62% Männer). Die Verteilung in die Gruppen Adipositas und Nicht-Adipositas ist mit den von uns erhobenen Daten jedoch nicht direkt vergleichbar, da eine andere Definition von Adipositas und Einteilung des BMI-Wertes zugrunde

gelegt wurde. Auffällig ist, dass im Rahmen dieser Studie und der verwendeten Definition von Adipositas nur 16% der Studienpopulation in die Gruppe der adipösen Patienten fiel, in unseren Auswertungen und mit den darin verwendeten Definitionen fielen 22,3% in die Kategorie Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) und zusätzlich 46,2% in die Gruppe Übergewicht ($\text{BMI} 25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$). Wie auch anhand unserer Daten in den Kapiteln 3.1.1 und 3.2.1 dieser Arbeit gezeigt werden konnte, waren die Patienten bei Yu et al. in der Gruppe Adipositas signifikant jünger als in der Gruppe Nicht-Adipositas. In den Überlebensanalysen fanden Yu et al. eine bessere Prognose für die Patienten in der Gruppe Adipositas hinsichtlich krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben. Die Daten dieser Studie sind aufgrund der unterschiedlichen BMI-Einteilung und der geringen Patientenzahl sicherlich nur bedingt vergleichbar, boten jedoch die Grundlage für weitere Evaluationen des Faktors Körpergewicht als Prognosefaktor des Nierenzellkarzinoms und bestätigen die Grundaussage der von uns erhobenen Daten, dass die Zugehörigkeit zur Gruppe Adipositas oder Übergewicht Einfluss auf die Prognose der Erkrankung zu haben scheint.

Kamat et al. veröffentlichten im Jahr 2004 eine retrospektive Arbeit über die prognostische Wertigkeit des BMI anhand von 400 Patienten nach Nephrektomie (Kamat et al., 2004). Der mediane Nachbeobachtungszeitraum lag in dieser Studie bei 2,67 Jahren und war somit im Vergleich zu den von uns vorgelegten Daten (5,44 Jahre) deutlich kürzer. Die Einteilung der Patienten erfolgte anhand der BMI-Werte in drei Gruppen (normal: BMI kleiner 25 kg/m^2 , übergewichtig: $\text{BMI} 25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ und adipös: BMI größer 30 kg/m^2). In der Arbeit von Kamat et al. fielen in die Gruppe Normalgewicht 31,2% der Patienten, in die Gruppe Übergewicht 36,8% und in die Gruppe Adipositas 32% der Patienten. Der Unterschied zu unseren Daten besteht darin, dass Kamat et al. nur nicht-metastasierte und Lymphknoten-negative Tumore in die Auswertung aufnahmen. Kamat et al. konnten in der Univariatanalyse für die Gruppe Übergewicht und Adipositas signifikant bessere Überlebensraten im krankheitsspezifischen Überleben und Gesamtüberleben zeigen. Die 4-Jahresüberlebensraten lagen im krankheitsspezifischen Überleben bei Kamat et al. bei 83,7% für die Gruppe Normalgewicht und bei 92,7% beziehungsweise 95,2% für die Gruppen Übergewicht und Adipositas (der Unterschied zwischen der Gruppe Normalgewicht und Adipositas war statistisch signifikant; die Gruppen Übergewicht und Adipositas zusammengefasst im Vergleich zur Gruppe Normalgewicht erhöhte das Signifikanzniveau zusätzlich). In Übereinstimmung zu unseren Beobachtungen

bestätigte sich bei Kamat et al. auch in der Multivariatanalyse der BMI als unabhängiges prognostisches Kriterium. Dabei sei ein normaler BMI (kleiner 25 kg/m^2) mit hohem Signifikanzniveau ein unabhängiges Kriterium für eine schlechte Prognose. Parallel zu den von uns erhobenen Daten bestätigten sich auch bei Kamat et al. in der Multivariatanalyse die gängigen unabhängigen Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben Tumorstadium und –grading. Zusätzlich entwickelten Kamat et al. ein Risikomodell, indem zur Größe BMI das Tumorstadium ($\leq pT2$ versus $\geq pT3$) und die Zeit bis zum Krankheitsrückfall (<19 Monate versus ≥ 19 Monate) stratifiziert wurden. So wurden vier Risikogruppen mit sehr hohem, hohem, intermediärem und niedrigem Risiko gebildet. Das krankheitsspezifische Überleben war in den Gruppen mit niedrigem und intermediärem Risiko hoch signifikant besser als in den Gruppen mit hohem und sehr hohem Risiko. Die Entwicklung dieses Risikomodells begründete sich für Kamat et al. auf dem Befund, dass in ihrem Kollektiv die Patienten mit niedrigerem BMI eine geringere Inzidenz von organbegrenzten Tumoren aufwiesen. Unsere Daten konnten jedoch keine Korrelation zwischen dem Tumorstadium und der Zugehörigkeit zu einer BMI-Gruppe zeigen, sodass wir diese Befunde nicht bestätigen konnten.

Schips et al. berichtete 2004 retrospektiv über ein Kollektiv von 609 Patienten, wobei sich erneut ein dem unsrigen Kollektiv vergleichbare Geschlechtsverteilung mit 39% Frauen und 61% Männern zeigte (Schips et al., 2004). Das mittlere Alter wurde bei Schips et al. mit 62,2 Jahren angegeben und lag damit ebenfalls in einem ähnlichen Bereich (63,4 Jahre) wie in unseren Daten. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum in dieser Studie war mit 3,46 Jahren wiederum deutlich kürzer als in unserer Untersuchung. Die Gruppeneinteilung für die späteren Überlebensanalysen definierte Normalgewicht (BMI $18,5$ bis 25 kg/m^2), Übergewicht (BMI $>25 \text{ kg/m}^2$) und Untergewicht (BMI $<18,5 \text{ kg/m}^2$). Zudem erfolgte eine Subgruppenanalyse mit Unterteilung der BMI-Werte in vier Gruppen (1: BMI $<25 \text{ kg/m}^2$, 2: BMI $25-29,9 \text{ kg/m}^2$, 3: BMI $30-34,9 \text{ kg/m}^2$ und 4: BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$). In der Univariatanalyse bei Schips et al. konnte analog zu unseren Daten gezeigt werden, dass Patienten mit einem BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ ein signifikant besseres Gesamtüberleben hatten als Patienten mit einem BMI $<25 \text{ kg/m}^2$. Zudem zeigten die Patienten mit BMI-Werten $>25 \text{ kg/m}^2$ auch ein längeres krankheitsfreies Überleben, der Unterschied im tumorspezifischen Überleben war jedoch nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenanalyse mit weiterer Unterteilung der übergewichtigen Patienten in die oben genannten Gruppen

2, 3 und 4 im Vergleich zur Gruppe 1 konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden, sodass bei Schips et al. bei einem BMI-Wert von 25 kg/m² der Grenzwert für die Änderung der Prognose zu liegen schien. Die Subgruppenanalyse unserer Daten bestätigt sowohl univariat als auch multivariat mit hoher Signifikanz die unterschiedliche Prognose für Patienten mit BMI-Werten größer oder kleiner 25 kg/m², sodass die von Schips et al. vorgeschlagene BMI-Grenze, unterhalb derer sich die Prognose signifikant ändert, sinnvoll sein könnte. Schips et al. konnten in der Multivariatanalyse, im Gegensatz zu den von uns erhobenen Daten, den BMI-Wert jedoch nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium identifizieren. Auch bei Schips et al. zeigten sich hingegen das Tumorstadium und das Tumorgrading als unabhängige Prognosefaktoren.

In einer vorhergehenden Veröffentlichung zeigte Schips et al. zudem, dass keine Korrelation zwischen dem Tumorstadium und dem BMI-Wert von Nierenzellkarzinompatienten bestand, sodass eine unterschiedliche Verteilung im Tumorstadium genau wie in unseren Daten nicht den Überlebensvorteil der Patienten mit höheren BMI-Werten erklärte (Schips et al., 2003).

Im Gegensatz dazu konnten Parker et al. in einer größeren retrospektiven Analyse mit 970 Patienten zeigen, dass Patienten der Gruppe Übergewicht und Adipositas weniger aggressive Tumore aufweisen als die Patienten der Gruppe Normalgewicht (Parker et al., 2006). Es fand sich zum einen eine signifikant unterschiedliche Verteilung in die klinischen Tumorstadien der AJCC mit geringerem Anteil des Stadium I und höherem Anteil des Stadium IV unter den Patienten mit Normalgewicht im Vergleich zu den Gruppen Übergewicht und Adipositas. Zum anderen zeigten die Patienten der Gruppen Übergewicht und Adipositas häufiger eine bessere Tumordifferenzierung mit Fuhrman-Graden 1 und 2 als die Patienten der Gruppe Normalgewicht. Darüber hinaus fand sich in der Gruppe der Normalgewichtigen signifikant häufiger eine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung. In dieser Studie erfolgte die Einteilung wiederum genau wie in den Arbeiten von Kamat et al. und Schips et al. in die Gruppen Normalgewicht (BMI <25 kg/m²), Übergewicht (BMI 25 bis <30 kg/m²) und Adipositas (BMI >30 kg/m²). In die Gruppe Normalgewicht fielen bei Parker et al. 24,9% der Patienten, in die Gruppe Übergewicht 40,5% und in die Gruppe Adipositas 34,6% der Patienten. Der Unterschied zu den vorgenannten Untersuchungen und den eigenen Analysen ist, dass Parker et al. nur Patienten mit einer rein klarzelligen Histologie in die Studie miteinbezogen und die Histologie

zusätzlich von einem unabhängigen Pathologen überprüfen ließen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit war mit 7,4 Jahren im Vergleich länger als bei den vorgenannten Studien und den eigenen Beobachtungen.

Die Überlebensanalysen von Parker et al. zeigten krankheitsspezifische 5-Jahresüberlebensraten von 62,3% für die Patienten mit Normalgewicht, 76,9% für Patienten mit Übergewicht und 81,7% in der Gruppe der Patienten mit Adipositas. Die Univariateanalyse ergab, dass Patienten mit Übergewicht im Vergleich zu Patienten mit Normalgewicht ein auf etwa zwei Drittel reduziertes Risiko haben, am Nierenzellkarzinom zu versterben. Dieser Befund war statistisch signifikant. Das Risiko für Patienten mit Adipositas am Nierenzellkarzinom zu versterben war, wiederum mit statistischer Signifikanz, nur etwa halb so hoch wie für Patienten mit Normalgewicht. In der Multivariateanalyse bei Parker et al. konnte jedoch keine Signifikanz für den BMI als unabhängiges Prognosekriterium erreicht werden.

Zusammengefasst bestätigen die vorgenannten Untersuchungen von Yu et al., Kamat et al., Schips et al. und Parker et al. durch zumindest univariat signifikante Ergebnisse, die von uns gemachten Beobachtungen, dass der BMI einen Einfluß auf die Prognose des Nierenzellkarzinoms zu haben scheint. Dabei zeigen sich höhere Überlebensraten für Patienten mit Übergewicht und Adipositas. Nur Kamat et al. konnten wie in den von uns erhobenen Daten auch multivariat den BMI als unabhängiges Prognosekriterium identifizieren, während in den übrigen Studien hier keine Signifikanz erzielt werden konnte. Der BMI scheint somit als Prognosekriterium des Nierenzellkarzinoms einsetzbar. Ein möglicher Grenzwert, an dem sich die Prognose zu ändern scheint, könnte anhand der von uns erhobenen Daten und den Ergebnissen von Schips et al. bei etwa 25 kg/m^2 liegen.

Eine Arbeit, die diese Zusammenhänge nicht in der oben dargestellten Form bestätigen konnte, wurde 2008 von Haferkamp et al. veröffentlicht (Haferkamp et al., 2008). Evaluiert wurde mit 780 Patienten ein identisch großes Kollektiv wie in der von uns durchgeführten Studie. Auch der mittlere Nachbeobachtungszeitraum war mit 5,3 Jahren ähnlich lang. Haferkamp et al. wählten in ihren Analysen eine Einteilung des BMI in 4 Gruppen: Untergewicht (BMI $<18,5 \text{ kg/m}^2$), Normalgewicht (BMI 18,5 bis 25 kg/m^2), Übergewicht (BMI 25 bis $<30 \text{ kg/m}^2$) und Adipositas (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Die tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 47,6% für die Gruppe Untergewicht, 62,1% für die Gruppe Normalgewicht, 69,8% für Patienten mit Übergewicht und 70,5% für Adipositas. Damit sind die Überlebensraten insgesamt

niedriger als in den von uns vorgelegten Daten, obwohl die Gruppe Untergewicht in der vorliegenden Arbeit als BMI-Werte $<19 \text{ kg/m}^2$ definiert wurde und somit die Daten nicht unmittelbar miteinander vergleichbar sind. Zudem konnte aufgrund der niedrigen Fallzahl von 6 Patienten in der Gruppe Untergewicht in unserer Analyse keine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate für diese Gruppe angegeben werden. Die Univariateanalyse von Haferkamp et al. zeigte eine Tendenz für ein reduziertes Risiko in den Gruppen Übergewicht und Adipositas, am Nierenzellkarzinom zu versterben (jeweils im Vergleich zur Gruppe Normalgewicht). Für beide Gruppen konnte jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Die Multivariateanalyse bekräftigte diese Aussage, indem auch hier keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Übergewicht oder Adipositas und dem Risiko am Nierenzellkarzinom zu versterben gefunden werden konnte und die univariat gesehene Tendenz nicht mehr länger nachweisbar war. Auffälliger Befund der Multivariateanalyse bei Haferkamp et al. war ein statistisch signifikantes, über vierfach erhöhtes Risiko in der Patientengruppe mit Untergewicht im Vergleich zu Normalgewicht, am Nierenzellkarzinom zu versterben. Die Autoren schlossen daraus eine deutlich schlechtere Prognose für Patienten mit Untergewicht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Nierenzellkarzinoms. Jedoch war das Patientenkollektiv in der Gruppe Untergewicht bei Haferkamp et al. mit 10 Patienten sehr klein. In der Multivariateanalyse von Haferkamp et al. bestätigten sich, wie auch in unserer Analyse die klassischen Prognoseparameter Tumorstadium und -grading. Darüber hinaus waren die Variablen Alter >60 Jahre, männliches Geschlecht und ein Karnofsky-Index $<80\%$ unabhängige prognostische Kriterien. In unseren Auswertungen wurde in der Multivariateanalyse von den vorgenannten Faktoren nur das Alter getestet und stellte sich nicht als unabhängiges Prognosekriterium dar. Zusätzlich führten Haferkamp et al. eine Subgruppenanalyse durch, in der nur Patienten mit lokalisierten Tumoren (klinische Stadien I und II nach AJCC) betrachtet wurden. Auch hier zeigte sich multivariat eine Tendenz zu besserem Überleben für Patienten mit Übergewicht, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Donat et al. publizierten 2006 eine Arbeit, die keinen Überlebensvorteils für Patienten mit Übergewicht oder Adipositas aufzeigte. Es handelt sich um eine Untersuchung an einem grossen Patientenkollektiv von initial 1.159 Patienten, von denen letztlich 1.137 Fälle analysiert werden konnten. Auch für diese Arbeit wurde die, an die WHO-Einteilung angelehnte Unterscheidung in drei BMI-Gruppen gewählt: Normalgewicht

(BMI $<25 \text{ kg/m}^2$), Übergewicht (BMI 25 bis $<30 \text{ kg/m}^2$) und Adipositas (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Es zeigte sich genau wie in unseren Daten keine Assoziation zwischen den BMI-Gruppen und Tumorstadium, Lymphknoten- oder Fernmetastasierung. Anders als in den von uns vorgelegten Daten konnte keine Korrelation zwischen dem BMI und dem Patientenalter festgestellt werden. Dagegen fanden Donat et al. einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Geschlecht, mit vermehrt vorkommendem Übergewicht bei männlichen Patienten. Darüber hinaus wurde in der Patientengruppe mit Übergewicht und Adipositas der histologische Subtyp klarzellig/konventionell statistisch signifikant häufiger festgestellt. In den von uns vorgelegten Untersuchungen konnte hingegen kein Zusammenhang zwischen dem BMI und dem histologischen Subtyp ermittelt werden. Die Überlebensanalysen von Donat et al. konnten bereits univariat keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben für die drei BMI-Gruppen zeigen. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten für die BMI-Gruppen lagen in einem ähnlichen Bereich wie in unseren Daten und betragen 72% für Patienten mit Normalgewicht, 82% für Patienten mit Übergewicht und 81% für Patienten mit Adipositas. In der Multivariatanalyse zeigten sich die Faktoren Alter >65 Jahre, systemische Symptome bei Erstdiagnose, Art der Operation (radikale versus partielle Nephrektomie) und Vorhandensein von Lymphknoten- oder Fernmetastasen als unabhängige prognostische Faktoren, die das Gesamtüberleben beeinflussen. Der Überlebensvorteil für Patienten mit partieller Nephrektomie erklärte sich dabei durch eine Selektion kleiner Tumore ($<4 \text{ cm}$) in dieser Gruppe. Die Multivariatanalyse bei Donat et al. konnte einen Trend hin zu einem besseren Gesamtüberleben für Patienten mit Übergewicht zeigen, dieser war jedoch nicht statistisch signifikant und zeigte sich nicht für die Patientengruppe mit Adipositas. Donat et al. schlussfolgerten schließlich, dass der BMI keinen Einfluss auf das Überleben zu haben scheint und somit in etwaigen Therapieentscheidungen nicht berücksichtigt werden müsse.

Keine der genannten Studien untersuchten die Auswirkung des BMI auf das Überleben nach vorheriger Altersnormierung, wie es hier in Kapitel 3.2 dargestellt wurde. In unseren Daten konnte gezeigt werden, dass der BMI in der Einteilung nach WHO, zumindest in der Subgruppenanalyse unabhängiges prognostisches Kriterium ist. Die Altersnormierung nach Andres et al. bestätigte ebenfalls Übergewicht als unabhängiges Prognosekriterium, die Auswertungen lieferten jedoch keine

weiterführenden Ergebnisse, die eine Anwendung der Altersnormierung in der Prognoseeinschätzung des Nierenzellkarzinoms nötig erscheinen lässt. Der Befund, dass in unserem Kollektiv ein jüngeres Lebensalter mit einem höheren BMI korreliert (die jüngeren Patienten also tendenziell dicker sind) und ein höherer BMI wiederum prognostisch günstiger ist, widerspricht zudem der von Andres et al. vorgeschlagenen Altersanpassung des BMI, bei der sich der BMI-Bereich mit der niedrigsten Mortalität mit steigendem Lebensalter nach oben verschiebt (vergleiche Kapitel 1.2.1). Die Zugehörigkeit zur Gruppe Übergewicht nach vorheriger Altersnormierung scheint somit als Kriterium in der Einschätzung der Prognose der Erkrankung Nierenzellkarzinom einsetzbar, jedoch nur bedingt sinnvoll zu sein. Zudem beruht die BMI-Einteilung von Andres et al. auf sehr alten Daten aus Versicherungsverträgen, erhoben in den 1960er und 1970er Jahren.

Die zugrunde liegenden Mechanismen für den Zusammenhang zwischen Adipositas und der Karzinomentstehung, beziehungsweise dem erhöhten Risiko für übergewichtige Patienten an bestimmten Karzinomentitäten zu erkranken, ist noch weitgehend unbekannt. Mögliche zugrunde liegende Mechanismen und Risikofaktoren können erhöhte Spiegel von *insulin-like growth factor* (IGF-I), hohe Leptinspiegel, die mit Adipositas assoziierte Hyperinsulinämie, hohe Östrogenspiegel sowie erniedrigte Plasmakonzentrationen von Adiponectin sein (Moyad et al., 2001). Für hormonabhängige Karzinomentitäten wie das Mamma- und Endometriumkarzinom sind die Mechanismen zumindest in Ansätzen geklärt. Östrogene, die neben dem Ovar auch im Fettgewebe gebildet werden, stimulieren das Wachstum von Mamma- und Endometriumkarzinomzellen (Wirth A, 2007). Für das Kolonkarzinom konnte gezeigt werden, dass erhöhte Spiegel von Insulin, IGF-I und Leptin, wie sie bei Adipositas und der mit ihr assoziierten Hyperinsulinämie zu finden sind, das Risiko der Darmkrebsentstehung um das Dreifache erhöhen (Giovanucci E, 2001; Stattin et al., 2004). Desweiteren konnten Wei et al. in einer grossen prospektiven Fall-Kontroll-Studie an 18.225 Männern zeigen, dass niedrige Plasmaspiegel von Adiponectin statistisch signifikant mit einem höheren Entstehungsrisiko kolorektaler Karzinome assoziiert sind (Wei et al., 2005). Für das Prostatakarzinom konnte eine Metaanalyse im Jahre 2006 an 68.753 Patienten zeigen, dass insgesamt nur eine geringe Assoziation zwischen dem BMI und der Inzidenz des Prostatakarzinoms besteht. Dabei zeigte sich eine stärkere

Assoziation mit dem BMI für lokal-fortgeschrittene Karzinome bei Erstdiagnose im Vergleich zu lokal-begrenzten Tumoren (MacInnis et al. 2006). Die *Prostate Cancer Prevention Trial* belegte eine Assoziation zwischen höherem BMI und erhöhtem Risiko für high-grade Prostatakarzinome und ein niedrigeres Risiko für low-grade Karzinome (Gong et al., 2006).

Die ursächlichen Zusammenhänge zwischen Adipositas und der Karzinomentstehung erscheinen beim Prostatakarzinom jedoch noch komplizierter. Die Ergebnisse in der Literatur zum Einfluss von Insulin, der Hyperinsulinämie, Leptin und IGF-I in der Prostatakarzinomgenese sind kompliziert und zum Teil widersprüchlich (zusammengefasst in Giovannucci und Michaud, 2007). Hingegen ist ein Einfluss der Sexualhormone, insbesondere der Androgene in der Entstehung des Prostatakarzinoms gesichert. Mehrere Studien konnten eine Assoziation zwischen den Konzentrationen zirkulierender Sexualhormone und der Entstehung des Prostatakarzinoms nachweisen (zusammengefasst in Giovanucci und Michaud, 2007). Diese Assoziation scheint jedoch nicht allgemeingültig für das Prostatakarzinom. Die *Prostate Cancer Prevention Trial* konnte zeigen, dass sich unter Finasterid, ein Medikament, das Dihydrotestosteron senkt, das Risiko für ein Prostatakarzinom verringert, dieser Effekt jedoch nur für gut differenzierte Tumore gilt. Das Risiko an einem schlecht differenzierten Tumor zu erkranken scheint durch die Testosteronsenkung unbeeinflusst, eventuell sogar erhöht zu sein (Gong et al., 2006; Lucia et al., 2007; Thompson et al., 2003).

Für verschiedene Karzinomentitäten wurde zudem ein Zusammenhang zwischen dem BMI, beziehungsweise dem Körpergewicht und der Prognose der Erkrankung beschrieben. Für das Mammakarzinom konnte gezeigt werden, dass ein hoher BMI mit einem erhöhten Risiko einhergeht, an Brustkrebs zu versterben (Dal Maso et al., 2008). Dawood et al. fanden für Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom und einem hohen BMI (Übergewicht und Adipositas, entsprechend einem BMI $>25 \text{ kg/m}^2$) ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben als bei Patientinnen mit Normal- oder Untergewicht (Dawood et al., 2008).

Auch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom konnten Efstathiou et al. nachweisen, dass ein bei Diagnosestellung erhöhter BMI mit einer höheren krankheitsspezifischen Mortalität assoziiert ist (Efstathiou et al., 2007).

Für das Nierenzellkarzinom als primär nicht eindeutig hormonabhängiger Tumor ist die Pathophysiologie im Zusammenhang zwischen Adipositas und Karzinomentstehung weitgehend unverstanden. Auch hier werden erhöhte IGF-I-Spiegel als eine mögliche Ursache vermutet, da das Peptid Krebs-induzierende Effekte zeigen kann (Cheung et al., 2004; Kellerer et al., 1995). Desweiteren ist die Adipositas häufig mit der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und eines Diabetes mellitus als unmittelbaren Folgekrankheiten verbunden, welche einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms darstellen (vergleiche hierzu Kapitel 1.1.2 und Kapitel 1.2.3). Zudem könnten erhöhte Östrogenspiegel im Rahmen der Adipositas eine Ursache für das erhöhte Risiko an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken sein (Calle und Kaaks, 2004). Im Vergleich zu gesunden Kontrollen fanden Spyridopoulos et al. bei Patienten mit Nierenzellkarzinom niedrigere Spiegel von Adiponectin, welchem eine protektive Rolle in der Adipositas-assoziierten Karzinomentstehung zu gesprochen wird (Spyridopoulos et al., 2007).

In den pathophysiologischen Zusammenhängen zwischen dem Nierenzellkarzinom und der Prognose der Erkrankung in Abhängigkeit vom BMI scheinen ebenfalls Biomarker wie Adiponectin, Leptin und IGF-I eine Rolle zu spielen:

Horiguchi et al. korrelierten bei 57 Patienten mit Nierenzellkarzinom den Leptinspiegel und die Expression des Leptinrezeptors mit klinisch-pathologischen Parametern (Horiguchi et al., 2006). Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einem hohen Leptinspiegel und venöser Tumorinvasion. Eine hohe Leptinrezeptorexpression war ebenfalls mit einer venösen Gefäßinvasion und zusätzlich mit dem Vorkommen von Lymphknotenmetastasen und einer nicht-klarzelligen Histologie assoziiert. In einer Subgruppenanalyse von 42 Patienten mit lokal-begrenzten Tumoren (N0 M0) hatten Patienten mit Leptinspiegeln $> 5,0$ ng/ml ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben als Patienten mit niedrigeren Leptinspiegeln. Auch in der Multivariatanalyse bestätigte sich der Leptin-Spiegel als unabhängiger Prädiktor für das progressionsfreie Überleben (Horiguchi et al., 2006).

Pinthus et al. publizierten 2008 eine Arbeit über die Korrelation des Plasma-Adiponectin-Spiegels und klinischen Merkmalen von 42 Patienten mit Nierenzellkarzinom. Dabei zeigten sich statistisch signifikant niedrigere Adiponectinspiegel bei Patienten mit Tumoren größer 4 cm als bei Patienten mit kleineren Tumoren und signifikant niedrigere Werte bei metastasierter Erkrankung im

Vergleich zum nicht-metastasierten Stadium. Zudem zeigte sich eine Tendenz, jedoch ohne statistische Signifikanz, zu Tumoren mit schlechterem Differenzierungsgrad (Fuhrman Grad 3 und 4) bei Patienten mit niedrigem Adiponectinspiegel (Pinthus et al., 2008).

Diese Ergebnisse vergleichsweise kleiner Studien sind im Versuch der Erklärung möglicher pathophysiologischer Zusammenhänge zwischen dem BMI und der Prognose des Nierenzellkarzinoms kontrovers zu den Befunden zu sehen, die auch in unserer Erhebung gemacht werden konnten, dass Übergewicht und Adipositas einen protektiven Einfluss auf das tumorspezifische Überleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom hat. Bei adipösen Patienten liegen zumeist erhöhte Leptinspiegel und erniedrigte Adiponectinspiegel vor, welche nach oben genannten Ergebnissen die Vermutung anstellen ließen, dass solche Patienten eine schlechtere Prognose aufweisen müssten. Unsere Ergebnisse, wie auch die anderer Arbeitsgruppen (Yu et al., 1991; Kamat et al., 2004; Schips et al., 2004; Parker et al., 2006) zeigten jedoch das Gegenteil.

Eine Arbeit die möglicherweise einen Teilaspekt dieser paradoxen Datenlage erklären könnte, wurde 2004 von Rasmuson et al. publiziert (Rasmuson et al., 2004). In dieser Studie wurde unter anderem die prognostische Wertigkeit von IGF-I und Leptin anhand eines Kollektivs von 256 Patienten überprüft. Es zeigten sich, wie zu erwarten, statistisch signifikant höhere IGF-I und Leptinspiegel bei Patienten mit einem BMI über dem Median der Studienpopulation von 24,6 kg/m² als unterhalb des Medians. Für Patienten mit IGF-I-Spiegeln >55 ng/ml zeigte sich ein statistisch signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben als bei Patienten mit niedrigeren Werten. Auch in der Multivariatanalyse identifizierten Rasmuson et al. den IGF-I Spiegel neben dem Tumorstadium als unabhängiges prognostisches Kriterium. Für Leptin zeigte sich eine Assoziation mit dem Tumorstadium und dem Tumorgrading. Dabei waren höhere Leptinspiegel statistisch signifikant mit niedrigeren T-Stadien und niedrigerem Fuhrman Grad assoziiert. In der Multivariatanalyse konnte Leptin jedoch nicht als unabhängiges Kriterium identifiziert werden (Rasmuson et al., 2004).

Diese Daten von Rasmuson et al. stützen die von uns erhobenen Daten und stehen in Widerspruch zu den von Horiguchi et al. und Pinthus et al. gemachten Beobachtungen.

In den von uns erhobenen Daten wurde jedoch keines dieser Adipokine gemessen, sodass hier keine Aussage über die Zusammenhänge zwischen Leptin, Adiponectin, IGF-I und der Prognose des Nierenzellkarzinoms gemacht werden können und davon ausgegangen werden muss, dass potentiell weitaus komplexere Mechanismen zugrunde liegend könnten und zusätzliche tumor- und patientenspezifische Parameter die Prognose beeinflussen.

Zur genaueren Klärung bedarf es daher größerer, prospektiver Studien, die neben den klassischen klinisch-pathologischen Parametern auch Hormone und Signalstoffe des Fettstoffwechsels erfassen. Zudem bedarf es weiterer Grundlagenforschung, um die zugrunde liegenden Mechanismen der Krebsentstehung und –progression vor dem Hintergrund der Adipositas und ihren Begleiterkrankungen besser zu verstehen und mögliche Hochrisikopatienten mit schlechterer Prognose zu erkennen.

5 Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom ist das dritthäufigste und das mit der höchsten Mortalität behaftete urologische Malignom. Wegen der in den westlichen Industrienationen zuletzt steigenden Inzidenz der Erkrankung, gewinnt die Etablierung weiterer Prognosekriterien, neben den bereits klinisch bekannten, weiter an Bedeutung. Anhand solcher Parameter sollen Hochrisikopatienten definiert werden, um daraus Konsequenzen für Therapie, Nachsorge und mögliche adjuvante Behandlungsansätze zu ziehen.

Gegenstand dieser Arbeit war es, den Einfluss des Körpergewichtes im Maße des BMI auf die Prognose des Nierenzellkarzinoms am Patientenkollektiv der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Marburg in den Jahren 1990 bis 2005 zu überprüfen. Dabei erfolgte die Auswertung auf dem Boden der gängigen BMI-Einteilung entsprechend der WHO-Definition sowie in einem zweiten Ansatz nach vorangegangener Altersnormierung.

Das Patientenkollektiv umfasste im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Analyse 780 Patienten, von denen schließlich 771 mit vollständigem Datensatz zum BMI in die Auswertung genommen werden konnten. In der Analyse des tumorspezifischen Gesamtüberlebens zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den fünf verschiedenen BMI-Gruppen nach Einteilung der WHO ($p=0,014$). Dabei lag die höchste 5-Jahresgesamtüberlebensrate mit 92% in der Gruppe Adipositas Grad II und III ($\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$). Es zeigte sich zudem univariat, dass in der Gruppe der Patienten mit Adipositas signifikant weniger Patienten am Tumor verstarben und signifikant mehr Patienten ohne Tumor lebten als in der Patientengruppe mit Normal- oder Übergewicht ($p=0,035$).

In der Multivariatanalyse konnte der BMI in der Unterteilung in 5 Gruppen in Anlehnung an die WHO-Definition jedoch im Gegensatz zu den anerkannten Prognosekriterien Tumorstadium, Grading, Lymphknoten- und Fernmetastasierung nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium für das Nierenzellkarzinom bestätigt werden ($p=0,096$). In einer Subgruppenanalyse, im Rahmen derer die Patienten mit BMI-Werten $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ mit denen mit Werten $>25 \text{ kg/m}^2$ verglichen wurden, konnte univariat ein hoch statistisch signifikanter Unterschied im tumorspezifischen Gesamtüberleben gefunden werden ($p=0,003$). Dabei lagen die 5-

Jahresüberlebensraten bei 80% für Patienten mit BMI-Werten $> 25 \text{ kg/m}^2$ und 72% für Patienten mit BMI-Werten $\leq 25 \text{ kg/m}^2$. Die Multivariatanalyse dieser zusammengefassten Gruppen konnte den BMI-Wert als unabhängiges prognostisches Kriterium bestätigen ($p=0,004$). Es konnte somit gezeigt werden, dass für Patienten mit Nierenzellkarzinom ein BMI-Wert $> 25 \text{ kg/m}^2$ bei Primärtumorresektion mit einer besseren Prognose einhergeht und der BMI-Wert als Prognosekriterium in der Einschätzung des Krankheitsverlaufs sinnvoll einsetzbar ist. In der altersnormierten BMI-Auswertung bestätigten sich die zuvor erhobenen Befunde. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im tumorspezifischen Gesamtüberleben für Patienten mit Übergewicht im Vergleich zur Gruppe Unter- und Normalgewicht ($p=0,039$). Auch multivariat bestätigte sich der BMI nach vorhergehender Altersnormierung neben den anerkannten Prognosekriterien Tumorstadium und -grading sowie Lymphknoten- und Fernmetastasierung als unabhängiges prognostisches Kriterium ($p=0,044$). Ferner konnte gezeigt werden, dass normalgewichtige Patienten nach Altersanpassung im Vergleich zu übergewichtigen Patienten signifikant häufiger am Tumor verstarben ($p=0,017$).

Für beide hier verwendeten Einteilungen des BMI konnte eine signifikante Korrelation mit dem Patientenalter gefunden werden ($p=0,007$ für die BMI-Gruppeneinteilung der WHO und $p<0,001$ für den BMI nach Altersnormierung). Dabei besteht ein inverser Zusammenhang zwischen BMI und Lebensalter. Das Patientenalter konnte in der Multivariatanalyse jedoch nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium identifiziert werden. Zusätzlich zeigte sich in beiden Einteilungen, dass die Verteilung in die BMI-Gruppen für beide Geschlechter unterschiedlich ist. Es fand sich ein signifikant höherer Anteil Frauen in der Gruppe Adipositas Grad I bis III in der Einteilung nach WHO ($p=0,005$) und in der Gruppe Übergewicht nach Altersnormierung ($p=0,001$).

In beiden Einteilungsmodalitäten konnte keine Korrelation zwischen dem BMI und dem histologischen Subtyp, dem Tumorstadium- und -grading sowie dem Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen gefunden werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten bei Patienten mit Nierenzellkarzinom Übergewicht und Adipositas paradoxerweise eine bessere Prognose der Erkrankung bedingen.

Summary

Renal cell cancer represents the tumor with the highest mortality among urological malignancies. Due to its increasing incidence over the last decades there is a special need for the establishment of additional prognostic criteria to define high risk patients.

In the present retrospective monocentric study the influence of the Body Mass Index (BMI) was analysed on the prognosis of patients with renal cell carcinoma after radical tumor resection. All patients (n=771 evaluable) had been treated in the Department of Urology, University of Marburg, between 1990 and 2005. The analysis focused on both BMI classifications, a) BMI groups according to the WHO definition (2000) and b) after age adjustment.

Using Kaplan-Meier analysis, a statistically significant difference in cancer specific survival was observed between the five WHO-BMI groups ($p=0,014$) with the highest 5-years survival of 92% in obese patients (obesity grade II and III, i.e. BMI > 35 kg/m²). In addition, in this group significantly fewer patients died from renal cell cancer in comparison to patient with normal- or overweight ($p=0,035$). However, applying multivariate analysis including tumour grade, stage, lymphatic metastasis, and pulmonary / visceral metastasis, BMI-groups according to the WHO-classification could not be retained as a significant independent prognostic marker ($p=0.096$, cox regression analysis). In a further analysis, combined BMI groups with a cut off at 25 kg/m² showed a statistically significant difference in cancer specific survival using Kaplan-Meier analysis ($p=0,003$) with 5-years survival of 80% for BMI greater 25 kg/m² and 72% for BMI lower 25 kg/m². Applying multivariate analysis this subgroup analysis (BMI greater 25 kg/m² versus lower 25 kg/m²) retained overweight/obesity as an independent prognostic criteria ($p=0.004$, cox regression analysis).

After adjusting BMI-groups according to the patients age, univariate analysis revealed a significantly better tumor specific survival in overweight patients in comparison to those with under- and normal weight ($p=0,039$). In addition to the results for the combined BMI-groups according to the WHO-classification, in our patient collective the age adjusted BMI-classification could also be confirmed as an independent prognostic factor using multivariate analysis ($p=0.04$, cox regression model).

No correlation was found between BMI and histological subtype, tumor stage, tumor-grade, lymph node involvement or distant metastasis, neither in BMI subgroups according to WHO nor BMI-groups classified after age adjustment.

In conclusion, these results confirm and extend previous findings that in patients suffering from renal cell carcinoma overweight/obesity is associated with a better prognosis.

6 Literaturverzeichnis

1. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2000 Apr;27(2):177-86.
2. Andres R, Elahi D, Tobin JD, Muller DC, Brant L. Impact of age on weight goals. *Ann Intern Med.* 1985 Dec;103(6 (Pt 2)):1030-3.
3. Argani P, Antonescu CR, Couturier J, Fournet JC, Sciot R, Debiec-Rychter M, Hutchinson B, Reuter VE, Boccon-Gibod L, Timmons C, Hafez N, Ladanyi M. PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am J Surg Pathol.* 2002 Dec;26(12):1553-66.
4. Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors--the Münster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res.* 1997 Jun 16;2(6):237-42.
5. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, Fornara P, Loening SA, Roigas J, Müller SC, Bodenstein H, Pomer S, Metzner B, Rebmann U, Oberneder R, Siebels M, Wandert T, Puchberger T, Reitz M; Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol.* 2004 Apr 1;22(7):1188-94
6. Baltarovic OH, Kurtz AB. Sonographic evaluation of renal masses. *Urol Radiol* 1987; 9: 79-87
7. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, Russo P. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004 Jan;11(1):71-7.
8. Bedke J, Buse S, Kurosch M, Haferkamp A, Jäger D, Hohenfellner M. Paraneoplastic syndrome in renal cell carcinoma. *Urologe A.* 2007 Jan;46(1):45-8.
9. Benecke A, Vogel H, für das Robert-Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Übergewicht und Adipositas. Heft 16, 2005.
10. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guillé F, Patard JJ. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):859-63.
11. Blacher E, Johnson DE, Haynie TP. Value of routine radionuclide bone scans in renal cell carcinoma. *Urology.* 1985 Nov;26(5):432-4

12. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Sylvester R, Schröder FH, de Prijck L. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol*. 1999 Dec;36(6):570-5.
13. Borin JF. Laparoscopic radical nephrectomy: long-term outcomes. *Curr Opin Urol*. 2008 Mar;18(2):139-44.
14. Bouloumié A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res*. 1998 Nov 16;83(10):1059-66.
15. Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, et al. Acquired renal cystic disease. Implications for the urologist. *Br J Urol* 1991; 67:342
16. Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 1995;27(4):319-23.
17. Buentig N, Störkel S, Atzpodien J. Molekulargenetische Veränderungen in Nierenzellkarzinomen. *Urologe A* 2002; 41:475-481
18. Built-Study 1979. Chicago: *Society of Actuaries and Association of Life Insurance Medical Directors of America*, 1980; 199-201.
19. Bukowski RM. Cytokine combinations: therapeutic use in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2000 Apr;27(2):204-12.
20. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:579-91.
21. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38.
22. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1097-105.
23. Campfield LA, Smith FJ, Burn P. The OB protein (leptin) pathway--a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm Metab Res*. 1996 Dec;28(12):619-32
24. Castilla EA, Liou LS, Abrahams NA, Fergany A, Rybicki LA, Myles J, Novick AC. Prognostic importance of resection margin width after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urology*. 2002 Dec;60(6):993-7
25. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279:563-6.

26. Chang S, Hursting SD, Contois JH, Strom SS, Yamamura Y, Babaian RJ, Troncoso P, Scardino PS, Wheeler TM, Amos CI, Spitz MR. Leptin and prostate cancer. *Prostate*. 2001 Jan 1;46(1):62-7.
27. Chaveau D, Duvic C, Chretien Y, Paraf F, Droz D, Melki P, Helenon O, Richard S, Grunfeld JP. Renal involvement in von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 1996; 50:944-51
28. Cheung CW, Vesey DA, Nicol DL, Johnson DW. The roles of IGF-I and IGFBP-3 in the regulation of proximal tubule, and renal cell carcinoma cell proliferation. *Kidney Int* 2004; 65:1272-9.
29. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jarvhol, B. Obesity, hypertension and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343:1305-1311
30. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2477-90
31. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, Speizer FE. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol*. 1990 Sep;132(3):501-13.
32. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996 Feb 1;334(5):292-5.
33. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD001425
34. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Salvatoni A, Tonini G, Trifirò G, Livieri C; Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2003 May;162(5):327-33
35. Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, Vercelli M, Falcini F, Franceschi S; Prospective Analysis of Case-control studies on Environmental factors and health (PACE) study group. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer*. 2008 Nov 1;123(9):2188-94.
36. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, Kau SW, Islam R, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Mar 15;14(6):1718-25.
37. Deslypere JP. Obesity and cancer. *Metabolism*. 1995 Sep;44(9 Suppl 3):24-7.

38. Deutsche Adipositasgesellschaft. Leitlinien zu Prävention und Therapie der Adipositas, Version 2007. <http://www.adipositas-gesellschaft.de/daten/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf>, Onlineabfrage am 05.01.2009
39. Dhote R, Pellicer-Coeuret M, Thiounn N, Debre B, Vidal-Trecan G. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU Int* 2000; 86,20-27
40. Druckmann R, Rohr UD. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas*. 2002 Apr 15;41 Suppl 1:65-83.
41. Dutcher JP, Szczylik C, Tannir N, Benedetto P, Ruff P, Hsu A, Berkenblit A, Thiele A, Strahs A, Feingold J. Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN). *J Clin Oncol* 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings 25;18S:5033.
42. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, Smith MR. Obesity and mortality in men with locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 85-31. *Cancer* 2007 Dec 15;110(12):2691-9.
43. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
44. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11
45. European Association of Urology (EAU): Ljungberg B. et al.: Guidelines on Renal Cell Carcinoma, Online-Veröffentlichung auf www.uroweb.org, 03/2007, Onlineabfrage vom 08.04.2008
46. Fenton JI, Hord NG, Lavigne JA, Perkins SN, Hursting SD. Leptin, insulin-like growth factor-1, and insulin-like growth factor-2 are mitogens in ApcMin/+ but not Apc+/+ colonic epithelial cell lines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jul;14(7):1646-52.
47. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Negrier S, Huang X, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Overall survival with sunitinib versus interferon-alpha as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 26:2008 May 20 suppl. Abstract 5024.

48. Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Curhan GC. A prospective study of body mass index, hypertension and smoking and the risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control* 2005; 16(9):1099-1106
49. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR Jr, Munshi N, Crawford ED. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1655-9.
50. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982 Oct;6(7):655-63
51. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeit und Trends*; 6. überarbeitete Auflage, Onlineabfrage vom 26.03.2008
52. Gettman MT, Blute ML, Spotts B et al. (2001). Pathologic staging of renal cell carcinoma. Significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer* 2001 Jan 15;91(2):354-61
53. Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, Kaouk JH, Desai MM, Novick AC. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):1903-7.
54. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate and pancreas. *Gastroenterology* 2007 May;132(6):2208-25.
55. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001;131(11 Suppl):3109-20.
56. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 1996 Nov;14(4):216-22.
57. Goldfarb DA, Novick AC, Loric R, Bretan PN, Monti JE, Pontes JE, Strem SB, Siegel SW: Magnetic resonance imaging for assessment of vena cava tumor thrombi: A comparative study with veno-cavographie and computerized tomographie scanning. *J Urol* . 1990;144:1100-1104
58. Gong Z, Neuhauser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, Lippman SM, Platz EA, Pollak MN, Thompson IM, Kristal AR. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1977-83.
59. Gore, ME. Interferon- (IFN), interleukin-2 (IL2) and 5-fluorouracil (5FU) vs IFN alone in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of the randomised MRC/EORTC RE04 trial. *J Clin Oncol*, 2008 ASCO Annual Meeting, Vol 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 5039.

60. Haferkamp A, Pritsch M, Bedke J, Wagener N, Pfitzenmaier J, Buse S, Hohenfellner M. The influence of body mass index on the long-term survival of patients with renal cell carcinoma after tumour nephrectomy. *BJU Int.* 2008 May;101(10):1243-6.
61. Haferkamp A, Rohde D, Müller SC, Rübber H, Hohenfellner M. Das Nierenzellkarzinom. *Urologe A.* 2006 Sep;45 Suppl 4:74-84.
62. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351:1393-6.
63. Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol.* 2004 Nov;22(5):307-15.
64. Herrmann E, Brinkmann OA, Bode ME, Bierer S, Köpke T, Bögemann M, Hertle L, Wülfing C. Histologic subtype of metastatic renal cell carcinoma predicts response to combined immunochemotherapy with interleukin 2, interferon alpha and 5-fluorouracil. *Eur Urol.* 2007 Jun;51(6):1625-31; discussion 1631-2. Epub 2006 Nov 13.
65. Horan JJ, Robertson CN, Choyke PL, Frank JA, Miller DL, Pass HI, Linehan WM. The detection of renal carcinoma extension into the renal vein and inferior vena cava: a prospective comparison of venacavography and magnetic resonance imaging. *J Urol.* 1989 Oct;142(4):943-7
66. Horiguchi A, Sumitomo M, Asakuma J, Asano T, Zheng R, Asano T, Nanus DM, Hayakawa M. Increased serum leptin and over expression of leptin receptors are associated with the invasion and progression of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Oct; 176(4):1631-5.
67. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, Scardino PT, Russo P. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006 Sep;7(9):735-40.
68. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271-81.
69. Hursting SD, Lashinger LM, Wheatley KW, Rogers CJ, Colbert LH, Nunez NP, Perkins SN. Reducing the weight of cancer: mechanistic targets for breaking the obesity-carcinogenesis link. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;22(4):659-69.
70. Jocham D, Miller K, Praxis der Urologie in 2 Bänden, Band II, Kapitel 42.3, Seite 58-59, 2003.

71. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006 Jul;116(7):1784-92.
72. Kamat AM, Shock RP, Naya Y, Rosser CJ, Slaton JW, Pisters LL. Prognostic value of body mass index in patients undergoing nephrectomy for localized renal tumors. *Urology.* 2004 Jan;63(1):46-50.
73. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2004
74. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998 Jun;16(6):2261-6.
75. Kellerer M, von Eye Corleta H, Muhlhofer A, Capp E, Mosthaf L, Bock S, Petrides PE, Haring HU. Insulin- and insulin-like growth factor-I receptor tyrosine-kinase activities in human renal carcinoma. *Int J Cancer* 1995; 62:501-7.
76. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol.* 2003 Nov;170(5):1742-6.
77. Kim J. Imaging findings of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Jun;6(6):895-904.
78. Kirchner H, Heinzer H, Roigas J, Overkamp F. Differentialtherapie beim metastasierenden Nierenzellkarzinom. *Der Onkologe* 2008;14:191-7
79. Kirkali Z, Öbek C. Clinical aspects of renal cell carcinoma. *EAU Update Series* 2003; 1:189-196
80. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Störkel S, van den Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol.* 1997 Oct;183(2):131-3.
81. Kovacs, G. Molecular genetics and diagnostics of renal cell tumours. *Urologe A* 1999;38(5): 433-41
82. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med.* 2002 Dec 9-23;162(22):2557-62
83. Lane BR, Gill IS. 5-Year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2007 Jan;177(1):70-4
84. Lang H, Jacqmin D. Prognostic Factors in Renal Cell Carcinoma. *EAU Update Series* 2003; 1:215-19.

85. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993 May 28;260(5112):1317-20
86. Leibovich BC, Blute ML. Surgical management of renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2006 Oct;33(5):552-62.
87. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergstrom A, Wolk A, Gridley G, McLaughlin JK, Nyren O, Adami HO. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 1999; 42:107-12.
88. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, Walther MM, Merino M, Choyke P, Vocke C, Schmidt L, Isaacs JS, Glenn G, Toro J, Zbar B, Bottaro D, Neckers L. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*. 2004 Sep 15;10(18 Pt 2):6282S-9S.
89. Logan T, McDermott DF, Dutcher JP, Makhson A, Mikulas J, Berkenblit A, Galand L, Krygowski M, Hudes GR. Exploratory analysis of the influence of nephrectomy status on temsirolimus efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma and poor-risk features. *J Clin Oncol* 2008, ASCO Annual Meeting Proceedings 26;15S:5050.
90. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.
91. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, Tangen CM, Parnes HL, Lippman SM, La Rosa FG, Kattan MW, Crawford ED, Ford LF, Coltman CA Jr, Thompson IM. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Sep 19;99(18):1375-83.
92. Ma J, Pollak MN, Giovannucci et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:620-5.
93. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2006;17:989-1003.
94. Magera JS Jr, Leibovich BC, Lohse CM, Sengupta S, Cheville JC, Kwon ED, Blute ML. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. 2008 Feb;71(2):278-82.
95. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Møller A, Helmert U, Lindblad P, McCredie M, Adami HO. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*. 1995 May 29;61(5):601-5.

96. Margulis V, Tamboli P, Matin SF, Swanson DA, Wood CG. Analysis of clinicopathologic predictors of oncologic outcome provides insight into the natural history of surgically managed papillary renal cell carcinoma. *Cancer*. 2008 Apr 1;112(7):1480-8.
97. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, Butler K, McRoberts W. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology*. 1990 Oct;36(4):300-2.
98. Medeiros LJ, Palmedo G, Krigman HR, Kovacs G, Beckwith JB. Oncocytoid renal cell carcinoma after neuroblastoma: a report of four cases of a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol*. 1999 Jul;23(7):772-80
99. Mejean A, Oudard S, Thiounn N. Prognostic factors of renal cell carcinoma. *J Urol* 2003; 169:821-27
100. Mellempgaard A, Lindblad P, Schlehofer B, Bergstrom R, Mandel JS, McCredie M, McLaughlin JK, Niwa S, Odaka N, Pommer W, et al. International renal-cell cancer study III. Role of weight, height, physical activity and use of amphetamines. *Int J Cancer* 1995; 60:350-354
101. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):966-70.
102. Mickisch GH. Chemoresistance of renal cell carcinoma: 1986-1994. *World J Urol*. 1994;12(4):214-23.
103. Miki K, Shimomura T, Yamada H, Kishimoto K, Ohishi Y, Harada J, Egawa S. Percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma guided by horizontal open magnetic resonance imaging. *Int J Urol*. 2006 Jul;13(7):880-4
104. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335:865-75
105. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 10;24(35):5601-8.
106. Motzer RJ, Hudes GR, Curti BD, McDermott DF, Escudier BJ, Negrier S, Duclos B, Moore L, O'Toole T, Boni JP, Dutcher JP. Phase I/II trial of temsirolimus combined with interferon alfa for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007a Sep 1;25(25):3958-64.
107. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007b Jan 11;356(2):115-24.

108. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530-40.
109. Motzer, R.J., Figlin, R.A., Hutson, T.E., Tomczak, P. Bukowski, R.M., Rixe, O., Bjarnason, G.A., Kim, S.T., Chen, I., Michaelson, D. Sunitinib versus interferon-alfa (IFN-a) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 2007b, Vol 25, Issue 18S, abstract 5024
110. Moyad MA. Obesity, interrelated mechanisms, and exposures and kidney cancer. *Semin Urol Oncol*. 2001 Nov;19(4):270-9.
111. Nese N, Paner GP, Mallin K, Ritchey J, Stewart A, Amin MB. Renal cell carcinoma: assessment of key pathologic prognostic parameters and patient characteristics in 47,909 cases using the National Cancer Data Base. *Ann Diagn Pathol*. 2009 Feb;13(1):1-8. Epub 2008 Dec 12.
112. Oberling C, Riviere M, Haguenu F. Ultrastructure of clear cell epitheliomas of the kidney (hypernephroma or Grawitz tumor) and its implication for the histogenesis of these tumors. *Bull Assoc Fr Etud Cancer*. 1959 Apr-Jun;46:356-81.
113. Oberneder R, Wagner H, Siebels M, Stieber P, Busch M, Weiss M. 2003. Nierenzellkarzinom. In Urologische Tumoren – Manual des Tumorzentrums München. T. München – Wien-New York: W. Zuckschwerdt Verlag. 79-97
114. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Targeting adiponectin for cardioprotection. *Expert Opin Ther Targets*. 2006 Aug;10(4):573-81.
115. Pack SD, Zbar B, Pak E, Ault DO, Humphrey JS, Pham T, Hurley K, Weil RJ, Park WS, Kuzmin I, Stolle C, Glenn G, Liotta LA, Lerman MI, Klausner RD, Linehan WM, Zhuang Z. Constitutional von Hippel-Lindau (VHL) gene deletions detected in VHL families by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res*. 1999 Nov 1;59(21):5560-4.
116. Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, Wen SW, Mao Y; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol*. 2004 Feb 1;159(3):259-68.
117. Pantuck AJ, Zisman A, Beldegrun AS. The changing natural history of renal carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 1611-1623
118. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, Gitlitz BJ, Figlin RA, Beldegrun AS. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2076-83.

119. Parker AS, Lohse CM, Cheville JC, Thiel DD, Leibovich BC, Blute ML. Greater body mass index is associated with better pathologic features and improved outcome among patients treated surgically for clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. 2006 Oct;68(4):741-6.
120. Parwani AV, Husain AN, Epstein JI, Beckwith JB, Argani P. Low-grade myxoid renal epithelial neoplasms with distal nephron differentiation. *Hum Pathol*. 2001 May;32(5):506-12.
121. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guill e F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2763-71.
122. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 1995 Jul 28;269(5223):540-3
123. Permpongkosol S, Bagga HS, Romero FR, Sroka M, Jarrett TW, Kavoussi LR. Laparoscopic versus open partial nephrectomy for the treatment of pathological T1N0M0 renal cell carcinoma: a 5-year survival rate. *J Urol*. 2006 Nov;176(5):1984-8
124. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg*. 2002 Apr;73(4):1082-7.
125. Pinthus JH, Kleinmann N, Tisdale B, Chatterjee S, Lu JP, Gillis A, Hamlet T, Singh G, Farrokhyar F, Kapoor A. Lower plasma adiponectin levels are associated with larger tumor size and metastasis in clear-cell carcinoma of the kidney. *Eur Urol* 2008 Oct; 54(4):866-74.
126. Rasmuson T, Grankvist K, Jacobsen J, Olsson T, Ljungberg B. Serum insulin-like growth factor-1 is an independent predictor of prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Act Oncol* 2004; 43(8):744-8.
127. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA*. 1997 May 21;277(19):1539-45.
128. Ritchie AW, Chisholm GD. The natural history of renal carcinoma. *Semin Oncol*. 1983 Dec;10(4):390-400.
129. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. Results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101: 297-301.

130. Rodriguez-Rubio FI; Dietz-Caballero F, Martin-Marquina A, Abad JI, Berian JM. Incidentally detected renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1996; 78:29-32.
131. Rübber H. Uroonkologie, 3. überarbeitete Auflage, 2001
132. Saglam K, Aydur E, Yilmaz M, Göktaş S. Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *J Urol*. 2003 Apr;169(4):1308-11.
133. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma: role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. *Urology*. 1997 Jan;49(1):28-31.
134. Schafhauser W, Ebert A, Brod J, Petsch S, Schrott KM. Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. *Anticancer Res*. 1999 Mar-Apr;19(2C):1573-8.
135. Schips L, Lipsky K, Zigeuner R, Gidaro S, Salfellner M, Rehak P, Pummer K, Hubmer G. Does overweight impact on the prognosis of patients with renal cell carcinoma ? A single center experience of 683 patients. *J Surg Oncol* 2004;88:57-62.
136. Schips L, Zigeuner R, Lipsky K, Quehenberger F, Salfellner M, Winkler S, Pummer K, Hubmer G. Do patients with a higher body mass index have a greater risk of advanced-stage renal cell carcinoma ? *Urology* 2003; 62(3):437-41.
137. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, Scherer SW, Zhuang Z, Lubensky I, Dean M, Allikmets R, Chidambaram A, Bergerheim UR, Feltis JT, Casadevall C, Zamarron A, Bernues M, Richard S, Lips CJ, Walther MM, Tsui LC, Geil L, Orcutt ML, Stackhouse T, Lipan J, Slife L, Brauch H, Decker J, Niehans G, Hughson MD, Moch H, Storkel S, Lerman MI, Linehan WM, Zbar B. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*. 1997 May;16:68-73
138. Schrader AJ, Hofmann R. Metastatic renal cell carcinoma: recent advances and current therapeutic options. *Anticancer Drugs*. 2008b Mar;19(3):235-45
139. Schrader AJ, Rauer-Bruening S, Olbert PJ, Hegele A, Rustemeier J, Timmesfeld N, Varga Z, Hofmann R. Incidence and long-term prognosis of papillary renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008a Nov 21.
140. Schrader AJ, Varga Z, Pfoertner S, Goelden U, Buer J, Hofmann R. Treatment targeted at vascular endothelial growth factor: a promising approach to managing metastatic kidney cancer. *BJU Int*. 2006 Mar;97(3):461-5
141. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest*. 1996 Sep 1;98(5):1101-6.

142. Sobin LH, Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edition. New York: Wiley-Liss; 2003.
143. Spyridopoulos TN, Petridou ET, Skalkidou A, Dessypris N, Chrousos GP, Mantzoros CS; Obesity and Cancer Oncology Group. Low adiponectin levels are associated with renal cell carcinoma: a case-control study. *Int J Cancer* 2007 Apr 1; 120(7):1573-8.
144. Staehler M, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Karl A, Bruns C, Graeb C, Jauch K, Stief CG. Effect of metastasectomy on survival in patients with metastatic Renal Cell Cancer: 10 years experience in 240 patients. *J Clin Oncol* 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings 26;15S:5107.
145. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992 Mar;55(3):652-8.
146. Stattin P, Lukanova A, Biessy C, Söderberg S, Palmqvist R, Kaaks R, Olsson T, Jellum E. Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer* 2004;109:149-52.
147. Stauffer. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology* 1961, 40:694
148. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1997 Sep 1;80(5):987-9.
149. Strohmaier WL, Bichler KH. Paraneoplastic syndrome in kidney cancer. *Med Klin (Munich).* 1989 Feb 15;84(2):86-9.
150. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med.* 1990 May 24;322(21):1483-7.
151. Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med.* 1986 Jan 23;314(4):193-8.
152. Stürmer T, Günther KP, Brenner H. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. *J Clin Epidemiol.* 2000 Mar 1;53(3):307-13.
153. Sweeney P, El-Naggar AK, Lin SH, Pisters LL. Biological significance of c-met over expression in papillary renal cell carcinoma. *J Urol.* 2002 Jul;168(1):51-5.

154. Taccoen X, Valeri A, Descotes JL, Morin V, Stindel E, Doucet L, Joulin V, Bocqueraz F, Coulange C, Rambeaud JJ, Fournier G, Mejean A; Oncology Committee of the Association Française d'Urologie. Renal cell carcinoma in adults 40 years old or less: young age is an independent prognostic factor for cancer-specific survival. *Eur Urol.* 2007 Apr;51(4):980-7.
155. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA.* 2005 Jan 26;293(4):455-62.
156. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract.* 1986 May;181(2):125-43.
157. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:215-24.
158. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol.* 2000 Feb;163(2):437-41.
159. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol.* 2000 Feb;163(2):426-30.
160. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1090-5
161. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Yanase M. Interleukin-6 in renal cell carcinoma. *J Urol.* 1992 Dec;148(6):1778-81
162. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001 Jul;166(1):6-18
163. van Poppel H, Bamelis B, Baert L. Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *European Urol Update Series* 1997;6(1):8-12
164. van Poppel H, Deroo F, Joniau S. Open surgical treatment of localized Renal Cell Cancer. *EAU Update Series* 2003;1:220-225
165. Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet.* 1998 Nov 21;352(9141):1691-6.

166. von Knobloch R, Schrader AJ, Walthers EM, Hofmann R. Simultaneous Adrenalectomy During Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma Will Not Cure Patients With Adrenal Metastasis. *Urology*. 2008 Nov 25
167. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Nov 16;97(22):1688-94.
168. Whelan, P. The Medical Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *EAU Update Series* 2003; 1:237-46.
169. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006 May;8(3):264-80.
170. Wirth A. Adipositas. Äthiologie, Folgekrankheiten, Diagnose, Therapie. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. 2008 Springer Medizin Verlag Heidelberg.
171. World Health Organisation (WHO), Fact Sheet No. 311; September 2006, Onlineabfrage vom 16.04.2008
172. Yakar S, Leroith D, Brodt P. The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: Lessons from animal models. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005 Aug-Oct;16(4-5):407-20.
173. Yu ML, Asal NR, Geyer JR. Later recurrence and longer survival among obese patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 1991 Oct 1;68(7):1648-55
174. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994 Dec 1;372(6505):425-32.
175. Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny MO, van Gansbeke D, Noel JC, Schulman CC. Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. *J Endourol*. 1997 Aug;11(4):251-8.

7 Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: WHO-Klassifikation von Nierentumoren 2004	13
Tabelle 1-2: Tumorgrading nach Fuhrman	14
Tabelle 1-3: Klinische Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms	16
Tabelle 1-4: MSKCC-Score Stand 1999.....	21
Tabelle 1-5: MSKCC-Score Stand 2002.....	22
Tabelle 1-6: BMI-Einteilung für Erwachsene > 20 Jahre (WHO, 2000).....	28
Tabelle 1-7: Altersangepasstes Idealgewicht nach Andres et al., 1985.....	29
Tabelle 2-1: Häufigkeitsverteilung der Schweregrade der Adipositas nach WHO im Gesamtkollektiv (n=771)	37
Tabelle 2-2: Häufigkeitsverteilung anhand des altersangepassten BMI.....	39
Tabelle 2-3: Häufigkeiten und prozentuale Verteilung des Überlebensstatus zum Auswertungszeitpunkt	42
Tabelle 3-1: Mittleres und medianes Patientenalter innerhalb der BMI-Gruppen nach WHO	43
Tabelle 3-2: Mittlere Rangverteilung in den BMI-Gruppen im Kruskal-Wallis-Test	43
Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische BMI-Verteilung im Gesamtkollektiv	44
Tabelle 3-4: Verteilung der Patienten in die BMI-Gruppen (WHO) getrennt nach Geschlecht.....	45
Tabelle 3-5: BMI-Verteilung (WHO) innerhalb der histologischen Subtypen.....	46
Tabelle 3-6: Verteilung der BMI-Gruppen nach WHO innerhalb der G-Stadien.....	48
Tabelle 3-7: Verteilung der BMI-Gruppen nach WHO innerhalb der Patienten mit und ohne synchrone Lymphknotenmetastasierung	49
Tabelle 3-8: Verteilung der BMI-Gruppen nach WHO innerhalb der Patienten mit und ohne Fernmetastasierung.....	51
Tabelle 3-9: Verteilung der BMI-Gruppen nach WHO innerhalb der einzelnen T-Stadien	52
Tabelle 3-10: Häufigkeitsverteilung der BMI-Gruppen nach WHO unterschieden nach Überlebensstatus.....	54
Tabelle 3-11: Multivariatanalyse zur Überprüfung des BMI nach WHO als unabhängiges Prognosekriterium	58
Tabelle 3-12: Mittleres und medianes Patientenalter innerhalb der altersnormierten BMI-Gruppen...60	
Tabelle 3-13: Verteilung der mittleren Ränge des Patientenalters im Kruskal-Wallis-Test unterschieden nach altersnormierten BMI-Gruppen	60
Tabelle 3-14: Verteilung der Patienten in die altersnormierten BMI-Gruppen getrennt nach Geschlecht	62
Tabelle 3-15: Verteilung der altersnormierten BMI-Gruppen unterschieden nach histologischem Subtyp	63
Tabelle 3-16: Verteilung der altersnormierten BMI-Gruppen innerhalb der G-Stadien	65
Tabelle 3-17: Verteilung der altersnormierten BMI-Gruppen innerhalb der Patienten mit und ohne synchrone Lymphknotenmetastasierung.....	67
Tabelle 3-18: Verteilung der altersnormierten BMI-Gruppen innerhalb der Patienten mit und ohne Fernmetastasierung.....	69
Tabelle 3-19: Verteilung der altersnormierten BMI-Gruppen innerhalb der einzelnen T-Stadien.....	71
Tabelle 3-20: Häufigkeitsverteilung der altersnormierten BMI-Gruppen unterschieden nach Überlebensstatus.....	73
Tabelle 3-21: Multivariatanalyse zur Überprüfung des altersnormierten BMI als unabhängiges Prognosekriterium	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Benutzeroberfläche der Datenbank Nierenzellkarzinom Marburg.....	35
Abbildung 2: Prozentuale Verteilung des Gesamtkollektivs auf die einzelnen BMI-Gruppen (WHO) ...	38
Abbildung 3: Prozentuale Verteilung des Gesamtkollektivs in das altersabhängige Normalgewicht	39
Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der histologischen Subtypen im Gesamtkollektiv.....	41
Abbildung 5: Prozentuale Verteilung beider Geschlechter in die BMI-Gruppen der WHO.....	45
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb der BMI-Gruppen nach WHO.....	46
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der G-Stadien innerhalb der BMI-Gruppen (WHO).....	48
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung des N-Stadiums innerhalb der BMI-Gruppen (WHO).....	49
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung des M-Stadiums innerhalb der BMI-Gruppen (WHO).....	51
Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der T-Stadien innerhalb der BMI-Gruppen nach WHO.....	53
Abbildung 11: Prozentuale Verteilung des Überlebensstatus („survival code“) innerhalb der BMI-Gruppen nach WHO.....	55
Abbildung 12: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für die BMI-Gruppen (WHO)	56
Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für BMI-Subgruppen (WHO).....	57
Abbildung 14: Altersverteilung in den BMI-Gruppen Unter-, Normal- und Übergewicht (altersnormiert)	61
Abbildung 15: Prozentuale Verteilung beider Geschlechter in die altersnormierten BMI-Gruppen.....	62
Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb der altersnormierten BMI-Gruppen.....	64
Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der G-Stadien in den alternormierten BMI-Gruppen.....	66
Abbildung 18: Prozentuale Verteilung des N-Stadiums innerhalb der BMI-Gruppen (altersnormiert)...	68
Abbildung 19: Prozentuale Verteilung des M-Stadiums innerhalb der BMI-Gruppen (altersnormiert) ..	70
Abbildung 20: Prozentuale Verteilung der T-Stadien innerhalb der altersnormierten BMI-Gruppen.....	72
Abbildung 21: Prozentuale Verteilung des Überlebensstatus („survival code“) innerhalb der altersnormierten BMI-Gruppen.....	74
Abbildung 22: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für die Gruppen Unter-, Norm- und Übergewicht (altersnormiert).....	75
Abbildung 23: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für die Subgruppen Normal- und Übergewicht (altersnormiert).....	76
Abbildung 24: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für die Subgruppen Unter- und Normalgewicht (altersnormiert).....	77
Abbildung 25: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für die Subgruppen Unter- und Übergewicht (altersnormiert).....	78
Abbildung 26: Tumorspezifisches Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für übergewichtige Patienten im Vergleich zum Restkollektiv (altersnormiert).....	79

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropin
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
EAU	European Association of Urology
FU	Fluorouracil
GEKID	Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland e.V.
G-Stadium	Tumorgrading
HDL	high density lipoprotein
IFN	Interferon
IGF	insulin-like growth factor
IL	Interleukin
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	low density lipoprotein
MDR	multi drug resistance
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
M-Stadium	Fernmetastasierung
mTOR	mammalian target of rapamycin
N-Stadium	Lymphknotenmetastasierung
PDGF	platelet-derived growth factor
TKI	Rezeptortyrosinkinaseinhibitor
TNM	Tumor Node Metastasis
T-Stadium	Tumorstadium
UICC	Union International Contre le Cancer
V.	Vena
VEGF	vascular endothelial growth factor
vHL	von Hippel Lindau
WHO	World Health Organization
ZNS	zentrales Nervensystem

Danksagungen

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rainer Hofmann als Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie und seinen Mitarbeitern für die Unterstützung und Bereitstellung aller nötigen Ressourcen während der Erstellung der „Datenbank Nierenzellkarzinom Marburg“.

Herrn Dr. Zoltan Varga danke ich für die Ideengebung und maßgebliche Gestaltung der Datenbank, die stetige Unterstützung im Prozess der Roh- und Verlaufsdatenerhebung sowie anregende fachliche Diskussionen.

Ich danke Herrn PD Dr. Andres J. Schrader für die Betreuung der Arbeit, die Unterstützung in der Auswertung und Erarbeitung der wesentlichen Aspekte im Hinblick auf die Fragestellung sowie die stets rasche Durchsicht und konstruktive Kritik im Entstehungsprozess der Arbeit.

Ich danke meinen Eltern, Schwiegereltern und meiner Frau Julia für die moralische Unterstützung.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Prof. Dr. T. Bach, Dr. B. Feuser, Prof. Dr. H. F. Kern, Prof. Dr. E. Weihe, Prof. Dr. J. Seitz, Prof. Dr. Dr. H. D. Basler, Prof. Dr. A. Geus, Prof. Dr. E. Baum, Prof. Dr. R. Westermann, Prof. Dr. G. Suske, Prof. Dr. Dr. J. Daut, Prof. Dr. R. E. Lang, Prof. Dr. M. Eilers, Prof. Dr. F. Czubayko, Prof. Dr. H.-D. Klenk, Prof. Dr. L. Gotzen, PD Dr. M. Schnabel, Prof. Dr. S. Ruchholz, PD Dr. L. Hesse, Prof. Dr. J. A. Werner, PD Dr. H. Christiansen, Prof. Dr. P. Griss, PD Dr. H. Becker, Prof. Dr. W. H. Oertel, Prof. Dr. H. Schäfer, Prof. Dr. H. Renz, Prof. Dr. H. Jungclas, Prof. Dr. R. Moll, Prof. Dr. C. Vogelmeier, Prof. Dr. R. Hofmann, Prof. Dr. H. Wulf, Prof. Dr. R. Mutters, Prof. Dr. Dr. H. Remschmidt, Prof. Dr. J.-C. Krieg, Prof. Dr. P. Kroll, Prof. Dr. M. Rothmund, Prof. Dr. S. Schmidt, Prof. Dr. U. Wagner, Prof. Dr. R. Happle, Prof. Dr. R. Arnold, Prof. Dr. P. J. Barth