

Aus der Klinik für Urologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss prognostischer Parameter und bestehender Komorbidität auf  
das postoperative Gesamtüberleben von Nierenzellkarzinompatienten

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Oliver Heidepriem

aus Hannover

Datum der Promotion: 1. März 2019

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>2</b>
<b>1. ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>2. EINLEITUNG.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1. Das Nierenzellkarzinom.....</b>	<b>7</b>
2.1.1. Epidemiologie.....	7
2.1.2. Ätiologie des Nierenzellkarzinoms .....	7
2.1.3. Klassifikation und Einteilung.....	9
2.1.4. Klinik und Diagnostik.....	11
2.1.5. Therapie.....	13
2.1.6. Nachsorge.....	15
2.1.7. Prognose.....	16
2.1.8. Charlson-Komorbiditätsindex.....	20
<b>2.2. Ziel und Fragestellung.....</b>	<b>21</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1. Stichprobe .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2. Datenbank und Datenerhebung .....</b>	<b>23</b>
<b>3.3. Erhobene Daten und Parameter .....</b>	<b>23</b>
3.3.1. Patientenstammdaten.....	24
3.3.2. Rauchen.....	24
3.3.3. Medikamenteneinnahme.....	24
3.3.4. Hypertonus.....	25
3.3.5. Postoperativ ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion .....	26
3.3.6. Übergewicht.....	27
3.3.7. Tumorstadium (TNM).....	27
3.3.8. Charlson-Komorbiditätsindex.....	28
3.3.9. Gesamtüberleben.....	29
<b>3.4. Statistische Auswertung und Methode.....</b>	<b>29</b>
<b>4. ERGEBNISSE.....</b>	<b>30</b>
<b>4.1. Eigenschaften der analysierten Stichprobe .....</b>	<b>30</b>
<b>4.2. Überlebensstatistiken in Abhängigkeit zu den untersuchten Faktoren .....</b>	<b>31</b>
4.2.1. Tumorstadium.....	31
4.2.2. Rauchen.....	34
4.2.3. Diuretika .....	35
4.2.4. Analgetika .....	37
4.2.5. Hypertonus.....	38
4.2.6. Postoperativ ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion .....	40
4.2.7. Übergewicht.....	41
4.2.8. Komorbidität.....	43
4.2.9. Multivariate Analyse: Cox Regressionsmodell.....	44
<b>4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>



<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>47</b>
5.1. Alters- und Geschlechtsverteilung.....	47
5.2. Postoperatives Gesamtüberleben .....	48
5.2.1. Tumorstadium.....	48
5.2.2. Rauchen.....	49
5.2.3. Diuretika .....	50
5.2.4. Analgetika .....	51
5.2.5. Hypertonus .....	52
5.2.6. Postoperativ ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion .....	53
5.2.7. Übergewicht .....	54
5.2.8. Komorbidität.....	56
5.2.9. Multivariate Analyse: Cox Regressionsmodell.....	57
<b>6. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>60</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>63</b>
<b>8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>74</b>
<b>9. LEBENSLAUF .....</b>	<b>75</b>
<b>10. DANKSAGUNG.....</b>	<b>76</b>

## 1. ABSTRACT

Zielsetzung der Arbeit war es, etablierte Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms und die Komorbidität auf eine mögliche Assoziation mit dem postoperativen Gesamtüberleben bei an einem Nierenzellkarzinom erkrankten Patienten zu untersuchen.

Hierzu wurden patienten- und gesundheitsbezogene Parameter von 152 Patienten, die aufgrund eines Nierenzellkarzinoms von 1995-2005 an der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin operativ behandelt wurden, retrospektiv erfasst und auf das Gesamtüberleben hin analysiert. Dabei wurden die Faktoren Rauchverhalten, Einnahme von Analgetika und Diuretika, Blutdruck, Nierenfunktion, Gewicht und der Charlson-Komorbiditätsindex in univariaten und multivariaten Modellen untersucht.

In der univariaten Analyse konnte für den Rauchstatus und eine Diuretikaeinnahme jeweils eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben bestätigt werden. Raucher wiesen mit einem medianen Überleben von 115 Monaten ein deutlich verkürztes Gesamtüberleben im Vergleich zu Nichtrauchern (144 Monate) auf. Für die Einnahme von Diuretika konnte ebenfalls eine signifikante Verkürzung des Gesamtüberlebens (113 Monate gegenüber 142 Monaten) beobachtet werden.

Die Faktoren Analgetikaeinnahme, Blutdruck, Nierenfunktion, Gewicht und der Charlson-Komorbiditätsindex waren demgegenüber in unserer Analyse nicht mit einem veränderten Gesamtüberleben assoziiert. Patienten mit ausgeprägter Komorbidität (Charlson-Komorbiditätsindex > 2) zeigten mit einem mittleren Gesamtüberleben von 109 Monaten ein geringeres Gesamtüberleben im Vergleich zu weniger schwer erkrankten Patienten (140 Monate). Diese Assoziation erreichte aber in der univariaten Analyse keine Signifikanz ( $p=0.09$ ).

In der multivariaten Analyse (Cox-Regression) konnte die Einnahme von Diuretika auch nach Korrektur für das Tumorstadium als unabhängig mit dem Gesamtüberleben assoziiert bestätigt werden. Für die Diuretikaeinnahme war das Risiko im Nachbeobachtungszeitraum zu versterben um das 2,5-fache erhöht (hazard ratio 2,547; 95% confidence intervall, 1,283-5,056). Für Raucher zeigte sich mit einer (hazard ratio 1,383; 95% confidence interval, 0,973-1,994) zwar keine Signifikanz ( $p=0,07$ ) aber Hinweise für ein verkürztes Gesamtüberleben.

Nach unserer Analyse könnten das Rauchverhalten und die Einnahme von Diuretika einen unabhängigen Einfluss auf das postoperative Gesamtüberleben haben. Da es sich dabei um modifizierbare Risikofaktoren handelt, könnten sich hier Ansätze für eine Tertiärprävention bei Patienten mit operativ behandeltem Nierenzellkarzinom ergeben. Bisherige Prognosemodelle berücksichtigen modifizierbare Faktoren nicht. Weitere Untersuchungen zur Klärung des möglichen Einflusses dieser modifizierbaren Risikofaktoren sind deshalb gerechtfertigt.

The objective of this study was to investigate well known risk factors of a renal cell carcinoma (RCC) and the Charlson-comorbidity-index on a possible influence on the postoperative overall survival (OS) of patients suffering from RCC.

For this reason, patient- and health-related parameters of 152 patients, which were contracted and surgically treated for RCC between 1995-2005 at the Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Department of Urology, have been investigated. The parameters pertaining to smoking, intake of analgesics, intake of diuretics, blood pressure, renal function, obesity and the Charlson-comorbidity-index with respect to the postoperative OS were reviewed retrospectively and analyzed employing univariate and multivariate analysis.

In the univariate analysis both, smoking and intake of diuretics, showed a significant influence on the postoperative OS.

With a median survival of 115 month compared to non-smokers with 144 month, smokers showed a nearly 2,5 years reduced median survival.

Similar results could be shown for intake of diuretics with a median survival of 113 month compared to the group without intake of diuretics with 142 month and a nearly 2,5 year reduced median survival.

No significant correlation to reduced postoperative OS could be demonstrated for patients with/without permanent intake of analgesics, with/without hypertension, with/without obesity, a remarkable worsening of renal function and the Charlson-comorbidity-index.

Analyzing the Charlson-comorbidity-index, the group with "heavy comorbidity" presents a clear decline of postoperative OS in comparison to "no/light comorbidity" but without a statistically significant correlation ( $p=0.09$ ).

After correcting for the tumorstage in the multivariate analysis (Cox regression), an independent association on the postoperative OS could be shown for the intake of diuretics. There is a 2,5-fold increased risk of dying during the follow up for the intake of diuretics (hazard ratio 2,547; 95% confidence interval, 1,283-5,056).

For smoking, a strong but not significant correlation ( $p=0,07$ ) could be shown in the multivariate analysis (hazard ratio 1,383 ; 95% confidence interval, 0,973-1,994).

Thus, smoking and the permanent intake of diuretics, seems to be associated with a reduced OS and may be used as a thorough tool to evaluate the prognosis. The modifiable risk factors such as smoking and intake of diuretics should therefore be considered in postoperative recommendation to the behavior after surgical therapy as possible tertiary prevention.

Present prognostic models don't take these modifiable risk factors into consideration. Further studies are recommended to investigate and validate the influence of these modifiable risk factors on the postoperative overall survival.

## **2. EINLEITUNG**

### **2.1. Das Nierenzellkarzinom**

#### ***2.1.1. Epidemiologie***

Das Nierenzellkarzinom (NZK) macht etwa 3% aller bösartigen Tumorerkrankungen aus und ist mit 86% unter allen Nierentumoren am häufigsten vertreten [1, 2]. Es handelt sich um den dritthäufigsten urologischen Tumor nach dem Prostata- und Blasenkarzinom.

Das NZK weist bezüglich seiner Inzidenz geschlechtliche, altersspezifische geographische und ethnische Unterschiede auf. So liegt sie in Deutschland bei ca. 9-18/100.000, wobei Männer ca. 2-3 mal häufiger erkranken als Frauen [1, 3, 4]. Die Zahl der Neuerkrankungen lag 2012 in Deutschland bei Männern mit rund 9.500 Fällen fast doppelt so hoch wie bei den Frauen mit insgesamt 5.530 Neuerkrankungen [4]. Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt im sechsten bis siebten Lebensjahrzehnt mit einem mittleren Erkrankungsalter von 68 Jahren bei Männern und 72 Jahren bei Frauen [1, 2, 4].

Innerhalb Europas variiert die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr für Männer zwischen 3/100.000 in Serbien und 15-34/100.000 in der Tschechischen Republik. In Nordamerika lässt sich eine unterschiedliche Inzidenz des Nierenzellkarzinoms innerhalb der verschiedenen ethnischen Herkünfte feststellen. Die Häufigkeit ist bei männlichen, asiatisch-pazifischen Amerikanern mit 4,7/100.000 am geringsten, bei Afroamerikaner mit 11,5/100.000 am höchsten. Es zeigt sich jedoch auch, dass die Inzidenz des NZK bei in den USA lebenden weißen Lateinamerikanern höher ist, als die Erkrankungshäufigkeit in Lateinamerika selbst, was vermuten lässt, dass Ernährungsverhalten und Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle in der Pathogenese des NZK spielen [5].

#### ***2.1.2. Ätiologie des Nierenzellkarzinoms***

Die Ursachen für die Entstehung des Nierenzellkarzinoms sind noch nicht vollständig geklärt. Sie lässt sich jedoch mit hereditären Faktoren, exogenen Noxen, hormonellen Veränderungen und Ernährungsgewohnheiten in Verbindung bringen.

Ein gehäuftes familiäres Auftreten ist beim von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) zu beobachten. Das hier von der Mutation betroffene Tumorsuppressorgen auf Chromosom 3 scheint ursächlich für die Entwicklung des Nierenzellkarzinoms zu sein [1, 6]. Bei 75% der über Sechzigjährigen mit einem VHL tritt ein Nierenzellkarzinom auf, wobei es sich meist bilateral und multifokal manifestiert [1, 7, 8]. Im Gegensatz dazu tritt das sporadische NZK meist einseitig auf. Auch beim sporadischen NZK zeigt sich eine familiäre Prädisposition. Verwandte ersten Grades von am NZK Erkrankten weisen ein mehr als zweifach höheres Erkrankungsrisiko auf [5, 9]. In 60% der Fälle konnte bei einem sporadischen NZK eine Mutation im VHL-Gen nachgewiesen werden. Dies unterstreicht die zentrale Bedeutung des VHL-Gens für die Genese des NZK [10].

Exogene Noxen wie das Rauchen sind gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung des NZK. In einer Metaanalyse von *Hunt et al.* mit insgesamt 24 Studien, die den Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und einem NZK untersucht, zeigt sich ein für Männer um 54% und für Frauen um 22% erhöhtes Risiko an einem NZK zu erkranken. Hierbei ist ein stark dosisabhängiges Entstehungsrisiko mit steigendem Zigarettenkonsum zu beobachten [11].

Übergewicht, dargestellt durch den BMI, ist ebenfalls mit einem gesteigerten Risiko für die Entwicklung eines NZK assoziiert, wie in einer Metaanalyse von *Rehnan et al.* ermittelt wurde. Bei einer Erhöhung des BMI um 5kg/m<sup>2</sup> steigt das Risiko für Männer um 24% und für Frauen um 34% [12]. Auch Bluthochdruck konnte in mehreren prospektiven Untersuchungen als Risikofaktor für ein NZK identifiziert werden. Dieser Risikofaktor lässt sich dabei unabhängig zur Einnahme von Antihypertensiva oder Diuretika bestimmen [13, 14, 15].

In mehreren Studien konnte darüber hinaus ein erhöhtes NZK-Risiko durch den Kontakt mit Trichlorethylen, einen in Reinigungs- und Entfettungsmitteln vorkommenden chemischen Zusatz, festgestellt werden [16, 17]. Der Anteil der durch chemische Noxen hervorgerufenen Erkrankungsfälle ist aber eher gering.

Ein gehäuftes Auftreten des Nierenzellkarzinoms ist zudem im Zusammenhang mit polyzystischen Nierenerkrankungen zu beobachten [18].

### 2.1.3. Klassifikation und Einteilung

Für die histopathologische Einteilung von Nierenzelltumoren wird durch die S3-Leitlinie zum NZK die WHO-Klassifikation der Nierentumoren von 2016 empfohlen. Hierbei sind verschiedene Tumorentitäten zu unterscheiden.

Tab. 2.1: WHO-Klassifikation der Nierentumoren von 2016 [19]

Typen epithelialer Nierenzelltumoren	
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	Succinat-Dehydrogenase-, Muzinöses-tubuläres und spindelzelliges Karzinom
Defizientes Nierenzellkarzinom	Papilläres Nierenzellkarzinom
Multilokuläre zystische Neoplasie mit niedrigem Malignitätspotenzial	Hereditäre-Leiomyomatose- und Nierenzellkarzinom-assoziiertes Nierenzellkarzinom
Onkozytom	Chromophobes Nierenzellkarzinom
Medulläres Karzinom der Niere	Sammelrohrkarzinom
Erworbene Zystennieren-assoziiertes Nierenzellkarzinom	MiT-Familie der Translokationskarzinome
Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom	Papilläres Adenom
Nierenkarzinom, nicht klassifiziert	

Bezüglich des histopathologischen Tumor-Gradings werden mehrere Grading-Klassifikationen verwendet, die als Prognosefaktor von Bedeutung sind. Es wird u. a. die Mainzer-Klassifikation genutzt, die in vereinfachter und abgewandelter Form durch die WHO übernommen wurde (Tab 1.2).

Tab. 2.2: WHO-Grading

Grad	Zellcharakteristika
G1	geringe zelluläre Anaplasie, die die Malignitätsdiagnose gerade erlaubt
G2	weder Kriterien von G1 noch von G3
G3	schwere zelluläre Aplasie

Das Tumorstaging erfolgt über die TNM-Klassifikation und die Einteilung in Tumorstadien nach der UICC (Tabellen 1.3, 1.4, 1.5 und 1.6). Die Anwendung der TNM-Klassifikation wird empfohlen, da sie als wichtiger Faktor für die Prognose und Therapieempfehlung des NZK gilt.

**Tab. 2.3: Tumorausdehnung nach TNM-Klassifikation entsprechend UICC [20]**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T1a	Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1b	Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T2a	Tumor mehr als 7 cm, aber nicht mehr als 10 cm in größter Ausdehnung
T2b	Tumor mehr als 10 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus
T3a	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenalen und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)

**Tab. 2.4: Lymphknotenbefall nach TNM-Klassifikation entsprechend UICC [20]**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten

**Tab. 2.5: Fernmetastasen nach TNM-Klassifikation entsprechend UICC [20]**

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Tab. 2.6: UICC-Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation [21, 22]**

UICC-Stadium	T-Gruppe	N-Gruppe	M-Gruppe	5-JÜR
I	T1	N0	M0	70-90%
II	T2	N0	M0	50-60%
III	T3	N0	M0	30-50%
	T1, T2	N1	M0	20-30%
	T3	N1	M0	10-20%
IV	T4	N0, N1	M0	≤10%
	Jedes T	jedes N	M1	

Im Vergleich zur TNM-Klassifikation von 2002 ergaben sich für die neue Auflage von 2010 einige Änderungen (Tab.1.7), die eine Verbesserung der Prognosegenauigkeit für das Gesamtüberleben des NZK anstreben.



Tab. 2.7: Änderungen der TNM-Klassifikation von 2002 zu 2010 [20, 23]

Stadium TNM 2002 (alt)	Stadium TNM 2010 (neu)
T2 Tumorausdehnung > 7cm	T2a Tumorausdehnung > 7cm - < 10cm T2b Tumorausdehnung > 10 cm
T3a Infiltration perirenales Fett Infiltration peripelvines Fett <i>Direkte NN-Infiltration</i>	T3a Infiltration perirenales Fett Infiltration peripelvines Fett <i>Infiltration V. renalis</i>
T3b V. cava unterhalb Zwerchfell oder <i>inkl. Wandinfiltration V. Cava</i> <i>Infiltration V. renalis</i>	T3b Infiltration V. cava unterhalb Zwerchfell
T3c Infiltration V. cava oberhalb Zwerchfell	T3c Infiltration V. cava oberhalb Zwerchfell oder <i>inkl. Wandinfiltration V. cava</i>
T4 Infiltration Gerota Faszie Nachbarorgane	T4 Infiltration Gerota Faszie Nachbarorgane <i>Direkte NN-Infiltration</i>

Die Robson-Klassifikation, die ihre Anwendung überwiegend in den USA findet, nimmt eine Einteilung in vier Stadien vor und ist in Europa größtenteils verlassen worden [24]. Problematisch erscheint hier die zu geringe Differenzierung innerhalb der einzelnen prognostischen Faktoren wie z. B. der Tumorgröße, die eng mit dem Metastasieverhalten des Tumors verknüpft ist und in der Robson-Klassifikation keine Anwendung findet [25, 26].

Tab. 2.8: Robson-Klassifikation [27]

Stadium	Beschreibung	5-JÜR
I	Tumor auf Niere begrenzt	66%
II	Tumor infiltriert perirenales Gewebe	64%
IIIa	Infiltration V. renalis oder V. cava	64%
IIIa	Infiltration hiliärer Lymphknoten	20%
IV	Infiltration Nachbarorgane (excl. NN) oder Fernmetastasen	11%

#### 2.1.4. Klinik und Diagnostik

Die klassische Trias des NZK, die sich jedoch nur noch in etwa 10 % der Fälle findet, ist schmerzlose Hämaturie, Flankenschmerz und ein tastbarer Tumor. Es handelt sich um Spätsymptome, die meist erst in fortgeschrittenen Stadien mit Metastasierung zu finden sind und wegen der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten in dieser Form immer

seltener auftreten [2, 3, 22, 28]. Häufig finden sich zu Beginn der Erkrankung nur geringgradige Beschwerden, häufig liegt sogar völlige Symptombefreiheit vor. Eine Mikrohämaturie kann hier auf ein NZK hindeuten, wobei das Tubulussystem dann bereits infiltriert ist [28].

In ca. 60% der Fälle sind es sonographische Zufallsbefunde bei Vorsorgeuntersuchungen oder im Rahmen von Untersuchungen anderer Erkrankungen, die hinweisgebend auf eine Raumforderung im Bereich der Niere sind [28]. Allgemeinsymptome wie Fieber, Kachexie, Nachschweiß (B-Symptomatik) und eine Anämie können ebenfalls auf einen Nierentumor hindeuten. Im Rahmen eines NZK können außerdem paraneoplastische Syndrome auftreten. Hierbei kommt es zu ektooper Hormonsynthese mit entsprechender Symptomatik [29].

Ein weiterer Hinweis auf ein NZK ist eine durch den Tumor verursacht venöse Einflusstauung mit daraus resultierender Varikozele. Im Gegensatz zu einer idiopathischen Varikozele mit insuffizienten Klappen der A. testicularis, ist diese Form der Varikozele auch im Liegen nicht reversibel [3]. Bei metastasiertem NZK kann es zudem zu Husten, Atemnot, Knochenschmerzen, Ikterus, Endokrinopathien und Neuropathien kommen. Die Häufigkeitsverteilung der hämatogenen Metastasierung in die entsprechenden Organe zeigt Tabelle 1.9.

**Tab. 2.9: hämatogene Metastasierung des NZK [1]**

<b>Organ</b>	<b>Häufigkeit</b>
Lunge	55%
Regionäre Lymphknoten	34%
Leber	33%
Skelett	32%
Nebennieren	19%
Kontralaterale Niere	11%
ZNS	6%
Herz, Milz, Darm, Haut	3%
Multiple Metastasen	97%
Solitäre Metastasen	3%

Die Diagnostik des NZK erfolgt nach der körperlicher Untersuchung (tastbarer Tumor, Lymphknoten, Varikozele) und Abnahme von Laborparametern mittels Sonographie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und ggf. Entnahme einer Probebiopsie [30].

Mit der Sonographie sind ein Großteil der Nierenzellkarzinome mit einem Durchmesser von  $> 2$  cm nachweisbar. Eine Dignitätsbeurteilung ist hiermit jedoch selten möglich. Insgesamt erlaubt die Sonographie kein sicheres Staging [19].

Zum präoperativen Staging und zur Operationsplanung kommt eine CT von der Leberkuppe bis zur Symphyse mit und ohne Kontrastmittel mit einer Schichtdicke von max. 2 mm zum Einsatz. Hiermit lassen sich die Tumorausdehnung, ein regionaler Lymphknotenbefall, eine Beteiligung der Nebennieren (NN) und der Leber sowie eine Infiltration venöser Gefäße nachweisen. Zudem ist eine Unterscheidung zwischen solider und zystischer Raumforderung möglich und die kontralaterale Niere kann mit beurteilt werden [19, 30].

Die MRT kann im Falle einer Kontrastmittelallergie und in der Schwangerschaft angewendet werden und ermöglicht die Darstellung von in die V. Cava inferior ragender venöser Thromben.

Bei unklarer Dignität und zur Therapieplanung kann eine Probebiopsie bei hoher Spezifität und Sensitivität hilfreich sein. Sie sollte vor ablativer und systemischer Therapie zum Einsatz kommen und kann auch vor einer zytoreduktiven Nephrektomie durchgeführt werden [19, 31].

Zur Komplettierung des Stagings und zum Ausschluss von Fernmetastasen sollte bei asymptomatischen Patienten mit einem malignen Nierenzelltumor  $> 3$  cm eine Thorax-CT als weitergehende Diagnostik erfolgen. Bei Verdacht auf Knochenmetastasen ist zudem eine Ganzkörper-CT (low-dose) oder -MRT angeraten [19, 30].

### **2.1.5. Therapie**

Die chirurgische Intervention gilt aktuell als der einzige kurative Therapieansatz im Rahmen eines NZK. Hierbei geht der Trend zur weniger radikalen, erhaltenden Chirurgie [19, 30].

Die Therapie des NZK richtet sich nach dem Stadium. Bei lokal begrenztem Tumorstadium stellt die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl dar. Nierenteil-

resektionen (NTR) zeigen im Falle von NZK < 7cm vergleichbare onkologische Ergebnisse wie eine radikale Nephrektomie bei gleichzeitigem Erhalt von funktionell relevantem gesundem Nierengewebe [32]. Auch bei primär metastasiertem Nierenzellkarzinom sollte der Primärtumor durch eine Nephrektomie bzw. NTR chirurgisch entfernt werden [53, 54, 55]. Bei älterem Patientenkontinuum mit kleinen Tumormassen und erhöhter Komorbidität gelten neben der chirurgischen Therapie die *active surveillance* bzw. ein *watchful waiting* als adäquate Therapieoptionen [19, 33, 34].

Die durch *Robson* 1969 erstmalig beschriebene radikale Nephrektomie galt lange als Goldstandard bei der Therapie des lokal begrenzten NZK. Neben der kontinuierliche Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken mit minimalinvasiven Zugängen (Laparoskopie, robotische Lobotomie und Minilobotomie) wird aktuell die organerhaltende chirurgische Therapie im Sinne einer partiellen Nephrektomie bei geringen Tumorausdehnungen (T1 und T2) empfohlen [31, 35, 36]. Sie hat die radikale Nephrektomie als Standardtherapie insbesondere aufgrund einer verbesserten erhaltenen Nierenfunktion und eines geringeren Risikos kardiovaskulärer Folgeerkrankungen abgelöst [30, 37, 38, 39, 40, 41]. Ist eine organerhaltende Therapie nicht möglich, wird für die Nephrektomie der minimalinvasive Zugang empfohlen [35, 36].

Hinsichtlich der chirurgischen Technik wurde bei der Nephrektomie zwischen laparoskopischem und offenem Zugangsweg kein Unterschied hinsichtlich des gesamten und tumorspezifischen Überlebens festgestellt [42, 43, 44]. Ein geringerer Blutverlust und eine kürzere Krankenhausverweildauer ließen sich allerdings bei der laparoskopischen Nephrektomie beobachten [43, 44]. Bei der organerhaltenden Operation gilt der offene Zugang als Standard, sie kann bei ausreichender Erfahrung jedoch auch minimalinvasiv durchgeführt werden [45, 46, 47, 48]. Ergibt das präoperative Staging keinen Hinweis auf eine Nebenniereninfiltration oder einen Metastasenbefall der NN, so ist die Adrenalectomie nicht indiziert.

Die Lymphknotenresektion erfolgt zum Zwecke des Stagings ausschließlich im Bereich des Hilus, da eine erhöhte Gesamtüberlebenszeit für eine radikale Lymphknotenentfernung nicht beschrieben wurde [15, 49]. Bei einem vergrößerten, verdächtigen Lymphknoten wird dieser selektiv ebenfalls im Rahmen der Primärtumorentfernung entnommen.

Alternative Therapiemethoden wie die Radiofrequenzablation (RFA) und die Cryotherapie (Cryo) können entsprechend der Indikation bei kleinen Tumormassen und hoher Komorbidität/geringer Lebenserwartung eingesetzt werden [19]. Vorteile sind geringe Komplikationsraten und ein geringer Blutverlust bei zufriedenstellender Effektivität. Fehlende Langzeitergebnisse und eine erhöhte Rezidivrate im Vergleich zur NTR erlauben diese Methoden jedoch nur nach strenger Indikationsstellung [50, 51, 52].

### **2.1.6. Nachsorge**

Nach der Behandlung eines NZK werden Nachsorgeuntersuchungen empfohlen, um postoperative Komplikationen zu vermeiden, die Nierenfunktion zu überwachen und Rezidive (lokal oder in der kontralateralen Niere) sowie Metastasen frühzeitig zu erkennen. Hierzu richtet sich das Nachsorgeschema nach einem präoperativ erstellten Risikoprofil, welches Alter, Symptome und TNM-Stadium beinhaltet [56]. Eine Übersicht der auf dieser Grundlage empfohlenen Maßnahmen entsprechend der S3-Leitlinie für NZK gibt Tabelle 1.10.

Tab. 2.10: Nachsorgeschema nach Behandlung eines NZK [19]

<b>Zeit post-OP</b>	<b>Geringes Rezidivrisiko</b>	<b>Mittleres Rezidivrisiko</b>	<b>Hohes Rezidivrisiko</b>
Zu jedem Nachsorgezeitpunkt und bei jedem Rezidivrisikotypen immer: - körperliche Untersuchung - Laborwertkontrolle			
3 Monate	Sonographie Abdomen oder CT-Abdomen	Sonographie Abdomen oder CT-Abdomen	Sonographie Abdomen oder CT-Abdomen
6 Monate	Sonographie Abdomen	Sonographie Abdomen und CT-Thorax	Sonographie Abdomen oder CT-Abdomen und CT-Thorax
12 Monate	Sonographie Abdomen oder CT-Thorax	CT-Thorax und CT-Abdomen	CT-Thorax und CT-Abdomen
18 Monate	Sonographie Abdomen	Sonographie Abdomen	Sonographie Abdomen und CT-Thorax
24 Monate	CT-Thorax und CT-Abdomen	Sonographie Abdomen und CT-Thorax	CT-Thorax und CT-Abdomen
36 Monate	Sonographie Abdomen	Sonographie Abdomen und CT-Thorax und CT-Abdomen	Sonographie Abdomen und CT-Thorax
48 Monate	CT-Thorax und CT-Abdomen	Sonographie Abdomen und CT-Thorax	Sonographie Abdomen und CT-Thorax
60 Monate	Sonographie Abdomen	CT-Thorax und CT-Abdomen	CT-Thorax und CT-Abdomen
84 und 108 Monate	Keine weitere Nachsorge	CT-Thorax und CT-Abdomen	CT-Thorax und CT-Abdomen

### 2.1.7. Prognose

Die Prognose des NZK zeigt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 76% bei Männern und 78% bei Frauen einen recht günstigen Verlauf, was sich unter anderem damit begründen lässt, dass ca. 75% der NZK in den frühen Tumorstadien T1 und T2 entdeckt werden. Dies führt insgesamt zu einem erhöhten Gesamtüberleben und einer geringeren Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv eines NZK [4, 57].

Die Prognose ergibt sich insgesamt aus einer Vielzahl verschiedener Faktoren. Grundsätzlich lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium nach UICC und Robson und der Überlebensrate feststellen (Tabellen 1.6 und 1.8). Von besonderer Bedeutung ist hier, wie bereits erwähnt, die Tumorausdehnung. Weiterhin zählen der Lymphknotenbefall und die Existenz von Fernmetastasen zu den wichtigen prognostischen Faktoren [58]. Einfluss hat zudem der histologische Typ des Tumors, wobei das

klarzellige NZK (ccRCC) eine schlechtere 5-JÜR hat als das chromophile (papilläre, pRCC) und das chromophobe (chRCC) NZK [59, 60].

**Tab. 2.11: Überlebenswahrscheinlichkeit nach histologischem Subtyp [60]**

hist. Subtyp	5 Jahre (%)	10 Jahre (%)	15 Jahre (%)	20 Jahre (%)
ccRCC	71 (69-73)	62 (60-64)	56 (53-58)	52 (49-55)
pRCC	91 (88-94)	86 (82-89)	85 (81-89)	83 (78-88)
chRCC	88 (83-94)	86 (80-92)	84 (77-91)	81 (72-90)

Die Prognose des NZK ist auch von einer Tumornekrose abhängig, wobei die Tumornekrose, im Falle des klarzelligem und des chromophoben NZK für ein aggressives Tumorverhalten spricht und mit einer schlechteren Prognose behaftet ist [61].

Laborparameter können ebenfalls als prognostische Marker verwendet werden. Eine erhöhte Erythrozytensedimentationsrate (ESR) ist bei einem klarzelligem NZK mit einer ungünstigeren Prognose verbunden, ebenso wie eine erhöhte Anzahl von Thrombozyten ( $> 450.000/\text{mm}^3$ ) [62, 63]. Weitere Laborparameter, die mit einer schlechteren Prognose verbunden sind, sind ein niedriges Hämoglobin sowie ein hohes Serumkalzium [58]. Neuere Untersuchungen bewerten die Carboanhydrase IX als wichtigen prognostischen Biomarker für das postoperative Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit bei nicht metastasiertem klarzelligem NZK [64].

Dass Rauchen, Hypertonus, die dauerhafte Einnahme von Analgetika und/oder Diuretika sowie ein hoher BMI als unabhängige Risikofaktoren die Entstehung eines NZK begünstigen, ist sehr wahrscheinlich [14, 17, 65]. Ob diese Risikofaktoren, eine vorhandene Komorbidität und eine verminderte Nierenfunktion auch im Zusammenhang mit einem verminderten postoperativen Gesamtüberleben stehen, ist nur unzureichend untersucht.

Die Wahl der Operationsmethode hat einen Einfluss auf die postoperative Entwicklung einer Niereninsuffizienz, wobei im Falle von Nephrektomien im Vergleich zu NTR ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz mit chronischem Nierenversagen zu beobachten ist [66, 67, 68, 69]. Einen Einfluss auf das postoperative Gesamtüberleben und damit auf die Prognose konnte jedoch in einer prospektiv randomisierten Studie nicht nachgewiesen werden. Der Vergleich zwischen radikaler Nephrektomie und NTR zeigte hier keinen Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit kleinen nicht metastasierten NZK der Stadien T1 und T2 [70].

Andere Studien, insbesondere Studien auf der Basis epidemiologischer Register, sprechen hier von einem besseren Gesamtüberleben nur für Tumoren < 4cm (T1a) bei der NTR [35], wobei sich grundsätzlich bei Patienten mit NTR eine bessere Lebensqualität zeigt [36]. Bei vergleichbaren Ergebnissen zum Gesamtüberleben wird bei kleinen nicht metastasierten Nierenzellkarzinomen deswegen dem organerhaltenden Operationsverfahren der Vorzug gegeben, da es bessere perioperative Ergebnisse aufweist [36, 71].

Wie bereits beschrieben hat das TNM-Stadium einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben und damit auf die Prognose. Die 2010 überarbeitete Version der TNM-Klassifikation der Nierenzellkarzinome zeigt im Vergleich zu der Version von 2002 insgesamt keine Verbesserung der Prognosegenauigkeit für das Gesamtüberleben, die Metastasenfreiheit und das krebsspezifische Überleben [72]. Hierauf basierend beschreibt die S3-Leitlinie für NZK einige Prognosemodelle, die entwickelt wurden, um eine verbesserte Vorhersagegenauigkeit zu ermöglichen. Der hier verwendete Concordance-Index (C-Index) beschreibt einen zeitabhängigen Endpunkt, welcher bei einem Wert von 1 eine einhundertprozentige Vorhersagegenauigkeit hätte. Werte von 0,5 beschreiben demnach eine fünfzigprozentige Genauigkeit, Werte um 0,5-0,7 sind „gering akkurat“, 0,7-0,9 „akzeptabel“, bei > 0,9 wird von einer hohen Präzision zur Vorhersagegenauigkeit gesprochen.

Zu unterscheiden sind prä- und postoperative Modelle, sowie Modelle vor Beginn einer systemischen Therapie. Die verschiedenen Modelle analysieren dabei anhand erhobener Variablen die Vorhersagegenauigkeit, welche sich meist auf das Gesamtüberleben (OS), krebsspezifische Überleben (CSS), metastasenfrees Überleben (MFS) oder die Progressionsfreiheit (PFS) bezieht.

Die Tabellen 1.12 und 1.13 zeigen einen Überblick über einige in der S3-Leitlinie des NZK beschriebenen und verwendeten Modelle mit entsprechendem C-Index und den zur Erhebung verwendeten Faktoren [19, 56, 61, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82]. Der in den Tabellen ausgewiesene C-Index bezieht sich hierbei, sofern vorhanden, immer auf den Entwicklungsdatensatz. Waren hierzu keine Daten vorhanden und wurde die Konkordanz anhand eines zweiten, externen Datensatzes beurteilt, so wird dieser aufgeführt.



Tab. 2.12: Prognosemodelle mit C-Index

Prognosemodell	Erhebungszeitpunkt	Concordance-Index für OS	Concordance-Index für CSS	Concordance-Index MFS	Concordance-Index PFS
Cindolo-Formel	präoperativ	0,615			
Yaycioglu-Formel	präoperativ	0,589			
Präoperatives Nomogramm	präoperativ		0,868		
UISS-Model	postoperativ	0,683	0,839 - 0,861		
Kattan-Nomogramm	postoperativ	0,706	0,771		0,74
Postoperatives Nomogramm	postoperativ		0,863 - 0,892		
SSIGN-Score	postoperativ		0,841		
Leibovich-Score	postoperativ			0,819	
Sorbellini-Nomogramm	postoperativ				0,82
Motzer-Score	vor system. Therapie	0,52-0,65			
International Kidney Cancer Working Group-Modell (IKCWG )	vor systemischer Therapie	0,712			
Heng-Kriterien	vor system. Therapie	0,73			

**Tab. 2.13: Prognosemodelle mit verwendeten Faktoren**

Prognosemodell	Verwendete Faktoren im Modell
Cindolo-Formel	- Tumordurchmesser - Symptompunkte
Yaycioglu-Formel	- Tumordurchmesser - Symptompunkte
Präoperatives Nomogramm	- Alter - Geschlecht - Symptome - klinisches T-Stadium - Vorhandensein einer Metastasierung - Tumordurchmesser
UISS-Modell	- T-Kategorie (1997), N-Kategorie und M-Kategorie - ECOG-Performance Status - Fuhrman-Grad
Kattan-Nomogramm	- T-Kategorie (1997) - Tumordurchmesser - histologischer Subtyp - Symptome
Postoperatives Nomogramm	- T-Stadium (2002), N- und M-Status - Symptome - Tumordurchmesser - Fuhrmann-Grad
SSIGN-Score	- T-Kategorie (1997) - Tumornekrose vorhanden - Tumordurchmesser - N-Status - M-Status - Fuhrmann-Grad
Leibovich-Score	- T-Stadium (2002) - Tumornekrose vorhanden - Tumordurchmesser - N-Status - Fuhrmann-Grad
Sorbellini-Nomogramm	- T-Stadium (2002) - Tumornekrose vorhanden - Tumordurchmesser - Gefäßinvasion - Fuhrmann-Grad - Symptome
Motzer-Score	- Karnofsky Performance Status (< 80 % ) - LDH (> 1,5 über dem Normwert) - Hämoglobin unter dem Normwert - Erhöhtes korrigiertes Serumkalzium (> 10 mg/dl) - Zeitraum von der Erstdiagnose bis Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr
International Kidney Cancer Working Group-Modell (IKCWG )	- Anzahl der Metastasenlokalisationen - Vorausgegangene Immuntherapie - Leukozytenzahl - Alkalische Phosphatase - Zeitraum von der Diagnose Nierenzellkarzinom bis zum Beginn der Therapie - Hämoglobin - ECOG - Serumkalzium - LDH
Heng-Kriterien	- Hämoglobin niedriger als Normwert - Korrigiertes Serumkalzium höher als Normwert - Karnofsky Performance Status < 80 % - Neutrophilen-Anzahl höher als Normwert - Thrombozyten höher als Normwert - Zeitraum von der Diagnose Nierenzellkarzinom bis Beginn Sunitinib (≤ 12 Monate)

### 2.1.8. Charlson-Komorbiditätsindex

Komorbidität bezeichnet eine oder mehrere Erkrankungen, die unabhängig von der Haupterkrankung, in diesem Fall dem NZK, vorliegen. Diese Erkrankungen können sowohl physischer als auch psychischer Natur sein.

Um die Komorbidität zu messen, entwickelte *Mary E. Charlson* 1987 den Charlson-Komorbiditäts-Index, welcher Nebenerkrankung nummerisch erfasst und so die Möglichkeit einer Vorhersage über das Risiko bietet, an Komorbiditätsfaktoren zu versterben [83]. In einer Untersuchung an 106 Patienten von *Miller et al.* zum Gesamtüberleben nach radikaler Zystektomie konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Charlson-Komorbiditätsindex mit einem signifikant geringeren Gesamtüberleben assoziiert ist [84].

Die postoperative Komplikationsrate im Zusammenhang mit dem Charlson-Komorbiditätsindex wurde von *Hennus et al.* in einer Studie untersucht. Diese konnte ein signifikant erhöhtes Auftreten postoperativer Komplikationen bei Patienten mit einem erhöhten Charlson-Score aufzeigen [85].

Auch *Kutikov et al.* analysierten den Einfluss des Charlson-Komorbiditätsindex auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Nierenzellkarzinom und konnten zeigen, dass der Charlson-Score in einem signifikanten Zusammenhang mit einem nicht krankheitsspezifischen Tod bei Patienten mit einem Nierenzellkarzinom steht [86].

Trotz der hier aufgeführten Studien scheint der Charlson-Komorbiditätsindex im Zusammenhang mit dem postoperativen Gesamtüberleben beim NZK nur unzureichend untersucht, da er bisher, im Gegensatz zum ECOG-Performance Status und dem Karnofsky-Index, in keinem der oben angegebenen Prognosescores zum NZK Anwendung findet.

### **2.2. Ziel und Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit ist es, patienten- und gesundheitsbezogene Parameter im Hinblick auf den Einfluss auf das postoperative Gesamtüberleben auszuwerten.

Folgende Parameter wurden korreliert:

- Rauchverhalten
- Einnahme von Analgetika
- Einnahme von Diuretika
- Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie
- Vorhandensein eines Übergewichts
- Einschränkung der postoperativen Nierenfunktion
- Charlson-Komorbiditätsindex

Zur Beantwortung wurden hierzu retrospektiv Daten von 152 Patienten, welche im Zeitraum von 1995-2005 aufgrund eines NZK an der Charité Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin – Klinik für Urologie) behandelt wurden, erfasst und analysiert.

### Fragestellungen:

1. Sind die oben genannten Parameter, wie Rauchen, Einnahme von Analgetika und Diuretika, Hypertonus, Niereninsuffizienz und Übergewicht unabhängige Prädiktoren des postoperativen Gesamtüberlebens von NZK-Patienten?
2. Ist der Charlson-Komorbiditätsindex als Maß für die Ausprägung der Komorbidität unabhängig mit dem postoperativen Gesamtüberleben assoziiert?

### **3. MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1. Stichprobe**

Die Stichprobe dieser retrospektiven Studie beinhaltet Patienten, die im Zeitraum vom 06.11.1995-15.11.2005 an der Urologischen Klinik der Charité Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin – Klinik für Urologie) aufgrund eines NZK primär operativ behandelt wurden. Die Stichprobe umfasst insgesamt 152 Patienten.

#### **3.2. Datenbank und Datenerhebung**

Die erhobenen Daten wurden in eine Excel-Tabelle eingegeben und gespeichert. Die Erhebung der Daten erfolgte anhand von Patientenakten mit Anamnesebögen, Anästhesieprotokollen, OP-Berichten, Krankenblättern, Laborausdrucken und Arztbriefen. Die entsprechenden Akten wurden über das Pegasus-System digital eingesehen oder über das Archiv des Campus Benjamin Franklin bestellt. Zudem wurden die Patienten selbst oder deren Hausärzte telefonisch kontaktiert. Die Erhebung und Aktualisierung der Daten fand im Zeitraum vom 21.02.2008-12.11.2010 statt.

#### **3.3. Erhobene Daten und Parameter**

Bei den erhobenen Daten handelt es sich um:

- Patientenstammdaten
- Raucherstatus
- Medikamenteneinnahme (Diuretika und Analgetika)
- Blutdruck
- Nierenfunktion
- Übergewicht
- Tumorstadium
- Charlson-Komorbiditätsindex
- Beobachtungszeitraum

### 3.3.1. *Patientenstammdaten*

Hierbei wurden folgende Daten von den Patienten erhoben:

- Patienten-ID bzw. die Fallnummer, die am Aufnahmetag vergeben wurde
- Vorname
- Nachname
- Geburtsdatum
- Alter in Jahren zum Zeitpunkt der OP
- Geschlecht
- Telefonnummer des Patienten oder der Angehörigen
- Nachbehandelnder Hausarzt/Urologe und Kontakt

### 3.3.2. *Rauchen*

Tab. 3.1: Rauchstatus

Variable	Kodierung
Rauchen	0=nein, 1=Ex-Raucher (min. 6 Monate Karenz) 2=ja (aktuell) 9=keine Angabe möglich
Packyears (Anzahl der tgl. konsumierten Zigarettenpackungen x der Raucherjahre)	Zahlenwert in Jahren 9=keine Angabe möglich

In der Gruppe „Nichtrauchen“ wurden alle Patienten der Kodierungen 0 und 1 zusammengefasst, also jene, die grundsätzlich Nichtraucher waren oder zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthaltes mindestens sechs Monate keine Zigarette mehr konsumiert hatten. Die Gruppe „Rauchen“ beinhaltet alle Patienten, die zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthaltes rauchten oder weniger als 6 Monate nicht geraucht hatten.

### 3.3.3. *Medikamenteneinnahme*

Tab. 3.2: Medikamenteneinnahme

Variable	Kodierung
Einnahme Diuretika	1=Ja, 0=Nein, 9=keine Angabe möglich
Diuretikagruppe	Wirkstoffname
Einnahme Analgetika	1=Ja, 0=Nein, 9=keine Angabe möglich
Analgetikagruppe	Wirkstoffname

Zur Gruppe von Patienten, welche Diuretika und/oder Analgetika einnahmen, wurden all diejenigen gezählt, welchen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme laut Anamnese oder Medikamentenplan diese Medikamente dauerhaft verordnet waren. Ausschlusskriterium war die ausschließlich während des stationären Aufenthaltes verordnete Einnahme von Diuretika und/oder Analgetika.

Bei den innerhalb der Stichprobe eingenommenen Diuretika handelt es sich um Hydrochlorthiazid, Furosemid, Torasemid, Spironolacton, Triamteren und Indapamid. Alle Diuretika wurden in den von den Arzneimittelherstellern empfohlenen Dosierungen verabreicht.

Bei den innerhalb der Stichprobe eingenommenen Analgetika handelt es sich um Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Novalminsulfon, Diclofenac, Indometacin und Tramadol. Acetylsalicylsäure wurde innerhalb dieser Stichprobe bereits ab einer Dosierung von 100 mg in die Gruppe der Analgetika aufgenommen, auch wenn die analgetische Wirkungskomponente erst ab einer Dosis von 500 mg beschrieben wird. Alle Analgetika wurden in den von den Arzneimittelherstellern empfohlenen Dosierungen verabreicht.

### 3.3.4. Hypertonus

Tab. 3.3: Messung des Blutdrucks

Variable	Kodierung
Blutdruck postoperativ	Blutdruck in mmHg 9=keine Angabe möglich
Zeitraum OP bis zur letzten Blutdruckmessung	Zahlenwert in Monaten

In die Auswertung wurden alle postoperativen Messungen einbezogen, die mindestens 14 Tage nach dem Operationsdatum lagen. Es wurde immer der zuletzt z. B. durch den Hausarzt gemessene Wert verwendet. Zudem wurde der Zeitraum von der Operation bis zur letzten vorgenommenen Messung (in Monaten) dokumentiert. Der Blutdruck wurde dann nach der aktuellen Klassifikation der WHO kategorisiert (Tab 2.4). Fielen bei einem Patienten systolischer und diastolischer Blutdruck in unterschiedliche Kategorien, fand die höhere Kategorie, entsprechend der Empfehlung der WHO, Anwendung. Für die Auswertung wurden die Patienten entsprechend ihrer Blutdruckwerte dichotomisiert: Hypertonus (systolischer Wert  $\geq 140$  mmHg und/oder diastolischer Wert  $\geq 90$  mmHg; Kodierung  $\geq 4$ ) vs. kein Hypertonus.

### 3.3.5. Postoperativ ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion

Tab. 3.4: Kreatinin

Variable	Kodierung
Kreatinin präoperativ	Zahlenwert in $\mu\text{mol/l}$ 9=keine Angabe möglich
Kreatinin-Clearance	Zahlenwert in ml/min 9=keine Angabe möglich
Kreatinin postoperativ	Zahlenwert in $\mu\text{mol/l}$ 9=keine Angabe möglich
Zeitraum OP bis zur letzten Kreatininmessung	Zahlenwert in Monaten 9=keine Angabe möglich
Kreatinin-Clearance	Zahlenwert in ml/min 9=keine Angabe möglich
Niereninsuffizienz postoperativ	1=Ja, 0=Nein, 9=keine Angabe möglich

Die Nierenfunktion wurde über die Kreatinin-Clearance bewertet. Der Kreatininwert wurde präoperativ bei der stationären Aufnahme sowie postoperativ gemessen. In die Gruppe der postoperativen Werte wurden alle Messungen eingeschlossen, die mindestens zwei Wochen nach dem Operationsdatum lagen. Es wurde immer der zuletzt z. B. bei der Nachsorgeuntersuchung gemessene Wert verwendet. Zudem wurde der Zeitraum von der Operation bis zur letzten Kreatininmessung (in Monaten) erhoben.

Die Einheit des Kreatininwertes wird entsprechend des internationalen Einheitssystems (SI-Einheit) in  $\mu\text{mol/l}$  angegeben. Alle Werte die in mg/dl angegeben waren, wurden nach etablierter Methodik in die international standardisierte SI-Einheit umgerechnet. Hierzu wurden sie mit dem Faktor 88,4 multipliziert. Die Kreatinin-Clearance wurde mittels der Cockcroft-Gault-Formel ermittelt:  $C_{cr} = \frac{140 - \text{Alter} \times \text{KG in kg}}{72} \times \text{Serumkreatinin } (\mu\text{mol/l})$ . Aus den erhobenen Werten wurden dann die postoperative Nierenfunktion ermittelt und schließlich die Patienten mit einer ausgeprägten Verschlechterung der postoperativen Nierenfunktion identifiziert. Zur verbesserten Klassifizierbarkeit der renalen Funktion erfolgte die Definition eines Cut-Off-Werts. Ein Abfall der postoperativen Kreatinin-Clearance um  $\geq 50\%$  im Vergleich zum präoperativen Wert und/oder das Absinken der Kreatinin-Clearance auf unter 60 ml/min (Chronische Niereninsuffizienz Stadium 3) definierten dabei die Patientengruppe „Ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“.



### 3.3.6. Übergewicht

Tab. 3.5: Übergewicht

Variable	Kodierung
Größe	Zahlenwert in cm 9=keine Angabe möglich
Gewicht	Zahlenwert in kg 9=keine Angabe möglich
Body-Mass-Index BMI = Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m) <sup>2</sup>	Zahlenwert in kg/m <sup>2</sup>
Übergewicht	1=Ja, 0=Nein, 9=keine Angabe möglich

Das Körpergewicht und die Körpergröße wurden im Rahmen der körperlichen Untersuchung bei der stationären Aufnahme erfasst. Mittels der Formel  $\text{Körpergewicht in kg}/(\text{Körpergröße in m})^2$  wurde der Body-Mass-Index (BMI) ermittelt.

Als Übergewicht wurde ein BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> definiert, Werte  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> entsprechend als kein Übergewicht bewertet. Auf eine Einteilung entsprechend der Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen nach WHO wurde aus Gründen der limitierten Patientenzahl verzichtet.

### 3.3.7. Tumorstadium (TNM)

Tab. 3.6: TNM-Tumorstadium

Variable	Kodierung
T-Stadium	T1a = 1   T2 = 3   T3a = 4   T4 = 6 T1b = 2                      T3b = 5
N- Stadium	N0 = 0   N1 = 1   Nx = 9
M-Stadium	M0 = 0   M1 = 1
Grading	G1 = 1   G2 = 2   G3 = 3

Die Daten zum Tumorstadium wurden anhand der präoperativen Diagnostik und der pathologischen Berichte erhoben. Bei den Werten wurde das TNM-Stadium nach der Klassifikation von 2002 ermittelt, da diese zum Zeitpunkt der Auswertung aktuell war.

Um die Tumorstadien miteinander zu vergleichen wurde der Tumorprogress hinsichtlich eines frühen und eines fortgeschrittenen Tumorstadiums kategorisiert sowie unter Zuhilfenahme der UICC-Stadien wie folgt zusammengefasst und kodiert:

Tab. 3.7: UICC-Stadium

Variable	Kodierung
Frühes Tumorstadium	UICC-Stadium I+II = 1
Fortgeschrittenes Tumorstadium	UICC-Stadium III+IV = 2

### 3.3.8. Charlson-Komorbiditätsindex

Tab. 3.8: Charlson-Komorbiditätsindex [83]

Komorbidität	Charlson-Score Punktwert
Myokardinfarkt Kongenitaler Herzfehler Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) Demenz Zerebrovaskuläre Erkrankungen Chronisch pulmonale Erkrankungen Kollagenosen Ulcerkrankungen Leichte Lebererkrankungen Diabetes mellitus ohne Endorganschäden	1
Hemiplegie Mäßige-schwere Nierenerkrankung Diabetes mellitus mit Endorganschäden Solider Tumor Leukämie Lymphom	2
Mittelmäßig bis schwere Lebererkrankungen	3
Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) Metastasierter solider Tumor	6

Tab. 3.9: Einteilung des Charlson-Score in Schweregrade

Charlson-Score	Analyse-Gruppe	Definition des Schweregrad	Kodierung
0-2	keine/leichte Komorbidität	gesund/leicht erkrankt	0
≥ 3	schwere Komorbidität	schwer erkrankt	1

Die Nebenerkrankungen wurden durch den Anamnesebogen, durch Vermerke in den Krankenakten und frühere Krankenhausaufenthalte ermittelt. Die Krankheiten wurden in der Excel-Tabelle festgehalten und der entsprechende Charlson-Komorbiditätsindex erhoben. Dem errechneten Score wurde dann der jeweilige Schweregrad zugeordnet.

### 3.3.9. Gesamtüberleben

Tab. 3.10: Beobachtungszeitraum

Variable	Kodierung
Tod	1=Ja, 0=Nein, 9=keine Angabe möglich
Beobachtungszeit	Zahlenwert in Monaten

Die Daten zum Beobachtungszeitraum der Patienten wurden den Krankenblättern entnommen und durch telefonischen Kontakt mit den Hausärzten und Familienangehörigen ermittelt. Die Beobachtungszeit ist in dieser Arbeit definiert als Zeitraum von der Operation bis zum Versterben bzw. bei Überleben bis zum letztmalig stattgefundenen Kontakt mit dem Patienten, den Angehörigen oder dem Hausarzt.

## 3.4. Statistische Auswertung und Methode

In dieser Arbeit wurde das Statistikprogramm SPSS (Version 16.0) zur statistischen Auswertung der Daten verwendet. Hierbei kamen deskriptive und komparative statistische Verfahren zur Anwendung.

Im Bereich der deskriptiven Statistik wurde die Stichprobe entsprechend der untersuchten Parameter in mehrere Gruppen eingeteilt und in Kreuztabellen dargestellt. Hierbei erfolgte die Darstellung der Häufigkeit der Ereignisse sowohl absolut in Zahlen als auch relativ in Prozent. Der Beobachtungszeitraum wird mit Konfidenzintervall und Medianwert beschrieben.

Der Zusammenhang zwischen den einzelnen untersuchten Faktoren und dem Gesamtüberleben wurde univariat mittels Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse und Log-Rank-Test untersucht. Es erfolgte weiterhin eine Prüfung auf Signifikanz, wobei ein Signifikanzniveau ab einem Wert von  $p < 0,05$  erreicht wurde.

Um auf eine unabhängige Assoziation einzelner Faktoren auf das Gesamtüberleben zu testen, wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse angewandt. Innerhalb der Hazard ratio wurden die Hazard rates mit einem 95% Konfidenzintervall beschrieben.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Eigenschaften der analysierten Stichprobe

Von den 152 im Rahmen der Stichprobe analysierten Patienten waren 65% männlich und 35% weiblich (Tab. 3.1.). Der Median des Alters der Probanden lag bei 61 Jahren (Tab. 3.2). Die Analyse der OP-Verfahren zeigte, dass in fast allen Fällen eine NTR erfolgte (Tab. 3.3).

**Tab. 4.1: Geschlechtsverteilung der Stichprobe**

<b>Geschlecht</b>	<b>Anzahl (Anteil in Prozent)</b>
männlich	99 (65%)
weiblich	53 (35%)
Gesamt	152 (100%)

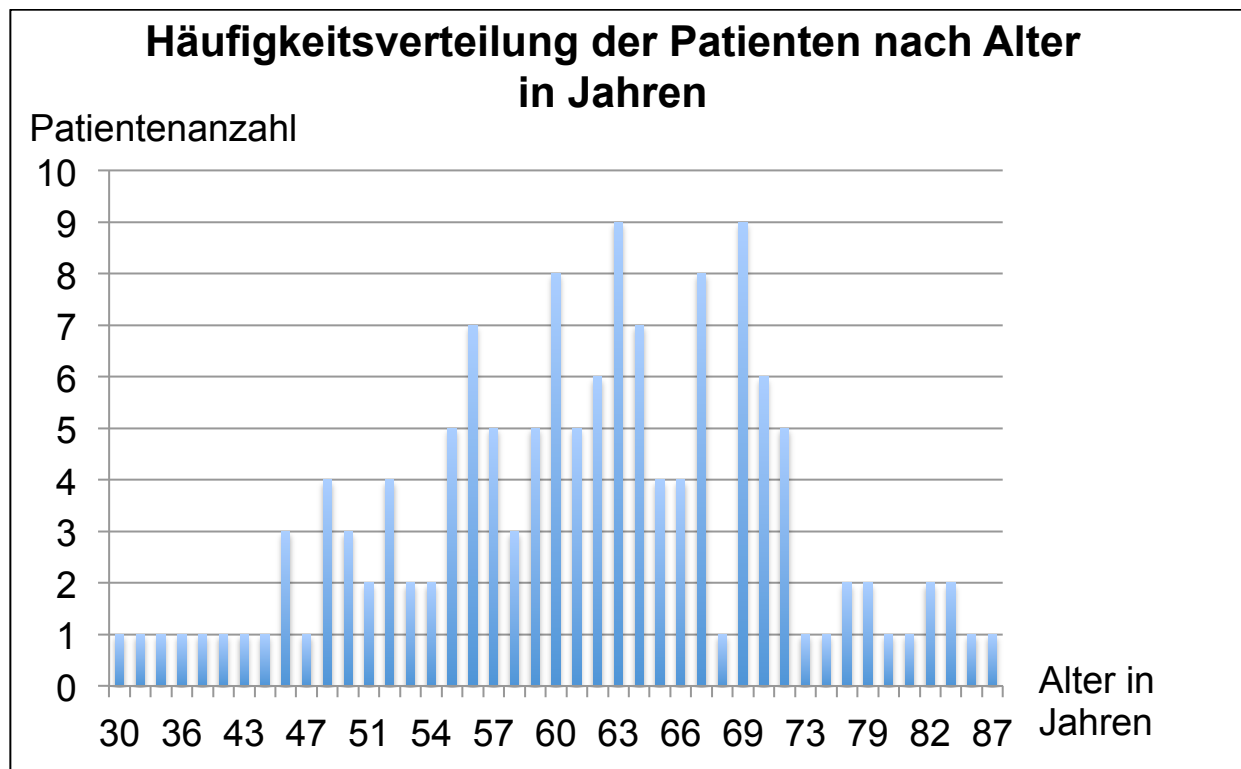
**Tab. 4.2: Altersverteilung der Stichprobe**

<b>Altersverteilung</b>	<b>Alter in Jahren</b>
Minimum	30
Maximum	87
Median	61

**Tab. 4.3: Verteilung der OP-Verfahren**

<b>OP-Verfahren</b>	<b>Anzahl (Anteil in Prozent)</b>
Nierenteilresektion	145 (95%)
Nephrektomie	4 (3%)
Nierenteilresektion und Nephrektomie bei beidseitigem NZK	3 (2%)

Abb. 4.1: Häufigkeitsverteilung des Alters innerhalb der Stichprobe



## 4.2. Überlebensstatistiken in Abhängigkeit zu den untersuchten Faktoren

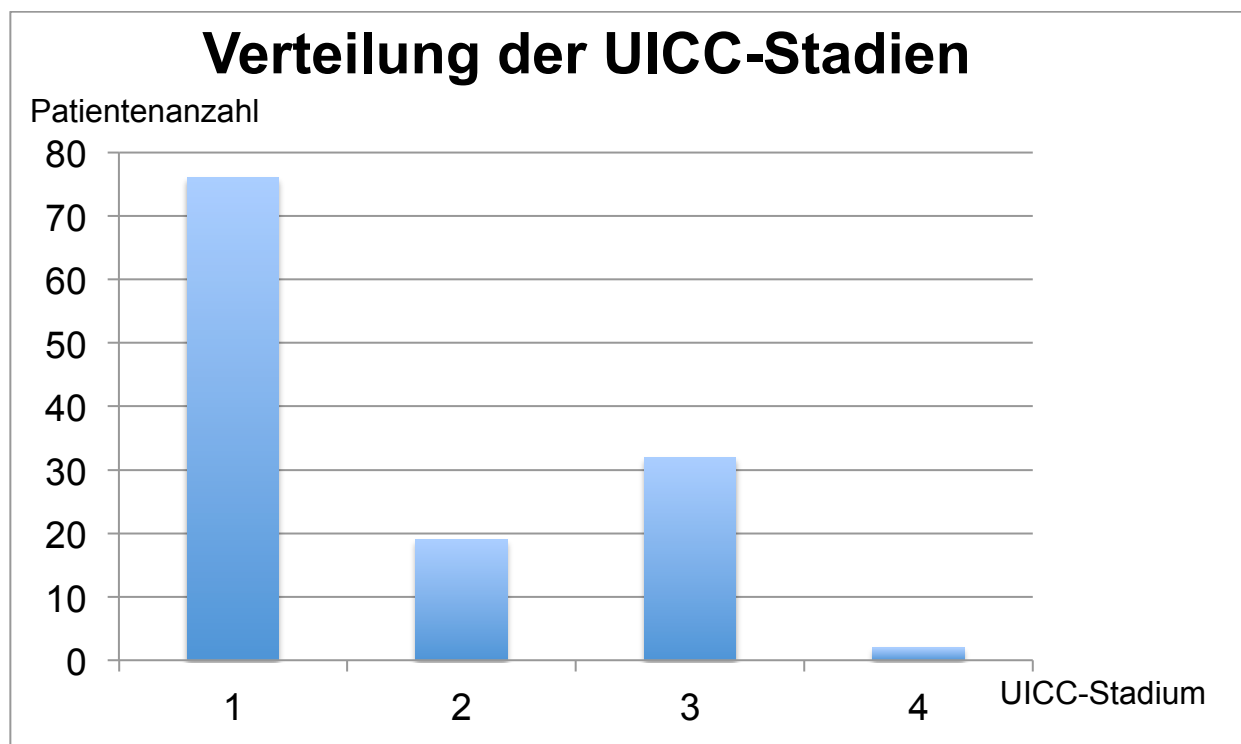
### 4.2.1. Tumorstadium

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgt nach der UICC-Klassifikation entsprechend dem TNM-System. In Tabelle 3.4 ist die Anzahl der Patienten mit entsprechendem UICC-Tumorstadium dargestellt.

Tab. 4.4: Verteilung der UICC-Stadien nach Patientenanzahl

UICC-Stadium	Tumor	Nodus	Metastasen	Patientenanzahl
I	T1	N0	M0	76
II	T2	N0	M0	19
III	T3	N0	M0	32
	T1, T2	N1	M0	
	T3	N1	M0	
IV	T4	N0, N1	M0	2
	Jedes T	N2	M0	
	Jedes T	jedes N	M1	

Abb. 4.2: Verteilung der UICC-Stadien



Aufgrund der zu geringen Patientenzahl in den einzelnen Untergruppen und einer damit verbundenen eingeschränkten Beurteilbarkeit wurde das Patientenkollektiv dichotomisiert. Hierbei erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen. Eine Gruppe mit „frühem Tumorstadium“ welche die UICC-Stadien I und II inkludiert, sowie eine Gruppe mit „fortgeschrittenem Tumorstadium“ mit den UICC-Stadien III und IV (vgl. Abschnitt 2.3.7).

Die folgenden Tabellen zeigen die Anzahl der eingetretenen Todesfälle im Beobachtungszeitraum. Der Begriff „Zensiert“ bezieht sich auf die Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums überlebt oder sich zu späteren Beobachtungszeitpunkten keiner weiteren Untersuchung unterzogen hatten. Hierbei wurde die Abhängigkeit der Überlebenszeit von den Merkmalen „frühes Tumorstadium“ und „fortgeschrittenes Tumorstadium“ untersucht.

Zu diesem Zweck wurden die Daten von 129 Patienten hinsichtlich des Tumorstadiums ausgewertet. Die Daten von 23 Patienten flossen nicht in die Auswertung ein.

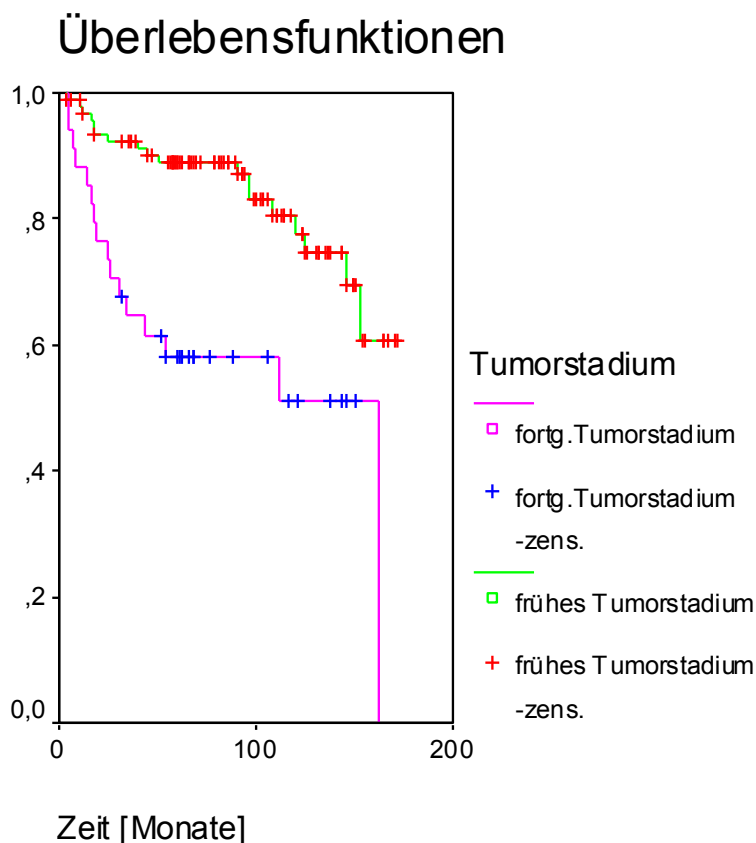
Das mittlere Überleben für das Merkmal „frühes Tumorstadium“ liegt bei 143 Monaten in einem Konfidenzintervall von 132 bis 155 Monaten, für das Merkmal „fortgeschrittenes Tumorstadium“ liegt es bei 100 Monaten in einem Konfidenzintervall von 76 bis 124 Monaten. Patienten mit frühem Tumorstadium lebten im Mittel mehr als 3,5 Jahre länger als Patienten mit spätem Tumorstadium.

Tab. 4.5: Eintretene Ereignisse (Tod) „frühes Tumorstadium“ und „fortgeschrittenes Tumorstadium“

	Gesamtzahl	Ereignisse	Zensiert	Ereignisse in Prozent
<b>frühes Tumorstadium</b>	95	18	77	18,95%
<b>fortgeschrittenes Tumorstadium</b>	34	16	18	47,06%
<b>Gesamt</b>	129	34	95	26,36%

In der untersuchten Stichprobe hat das Merkmal „fortgeschrittenes Tumorstadium“ im Vergleich zu „frühes Tumorstadium“ in der Überlebensverteilung des Log-Rank-Tests einen hoch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0,0003$ ).

Abb. 4.3: Überlebensverteilung für die Stichprobe „frühes Tumorstadium“ im Vergleich zu „fortgeschrittenes Tumorstadium“



Ein fortgeschrittenes Tumorstadium hat somit in unserer Stichprobe einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

**4.2.2. Rauchen**

Zur Analyse der Abhängigkeit der Überlebenszeit von den Merkmalen „Rauchen“ und „Nicht rauchen“ wurden die Daten von 140 Patienten mit Blick auf ihr Rauchverhalten ausgewertet. Die Daten von 12 Patienten wurden im Rahmen der Auswertung nicht berücksichtigt.

Das mittlere Überleben für das Merkmal „Nicht rauchen“ liegt bei 144 Monaten in einem Konfidenzintervall von 130 bis 158 Monaten. Das mittlere Überleben für das Merkmal „Rauchen“ liegt bei 115 Monaten in einem Konfidenzintervall von 95 bis 134 Monaten. Somit lebten Nichtraucher nach Behandlung des NZK im Mittel ca. 2,5 Jahre länger als Raucher.

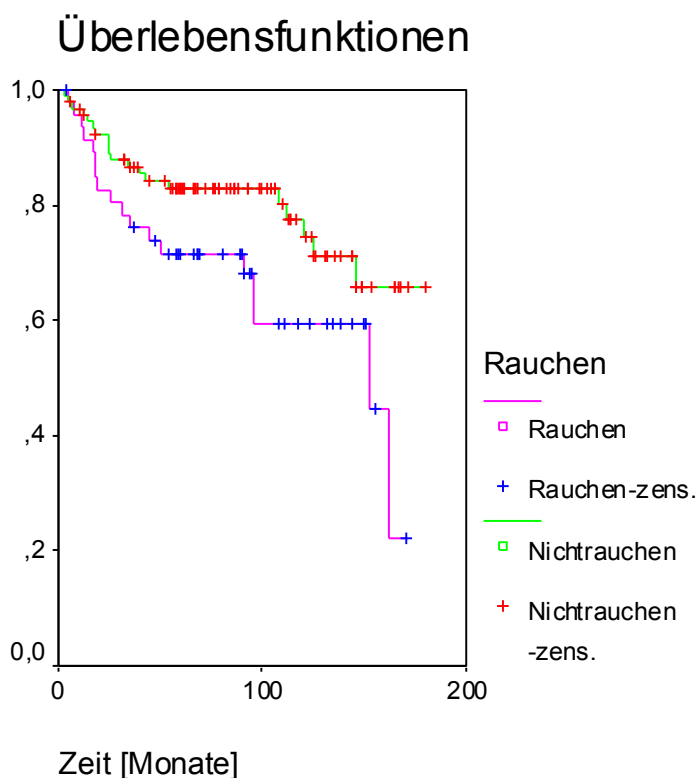
**Tab. 4.6: Eintretene Ereignisse (Tod) „Rauchen“ und „Nicht Rauchen“**

	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Ereignisse</b>	<b>Zensiert</b>	<b>Ereignisse in Prozent</b>
<b>Nicht rauchen</b>	93	20	73	21,51%
<b>Rauchen</b>	47	18	29	38,30%
<b>Gesamt</b>	140	38	102	27,14%

In der untersuchten Stichprobe zeigt das Merkmal „Rauchen“ im Vergleich zu „Nicht rauchen“ in der Überlebensverteilung des Log-Rank-Tests einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0,0436$ ).



Abb. 4.4: Überlebensverteilung für die Stichprobe „Rauchen“ im Vergleich zu „Nicht Rauchen“



Rauchen hat somit in unserer Stichprobe einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

#### 4.2.3. Diuretika

Die Merkmale „Diuretikaeinnahme“ und „keine Diuretikaeinnahme“ wurden ebenfalls hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Überlebenszeit untersucht. Hierzu wurden die Daten von 140 Patienten zur Einnahme von Diuretika ausgewertet. Die Daten von 12 Patienten gingen nicht in die Auswertung ein.

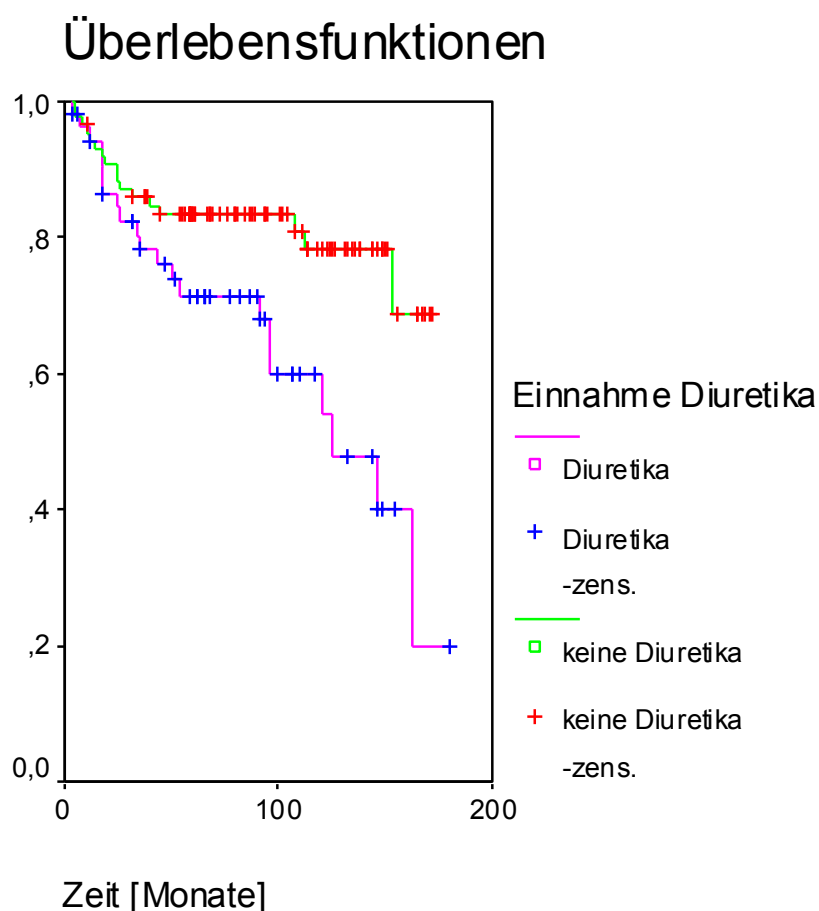
Das mittlere Überleben für das Merkmal „keine Diuretikaeinnahme“ liegt bei 142 Monaten in einem Konfidenzintervall von 129 bis 155 Monaten. Das mittlere Überleben für das Merkmal „keine Diuretikaeinnahme“ liegt bei 113 Monaten in einem Konfidenzintervall von 94 bis 133 Monaten. Es ließ sich für Patienten ohne Einnahme von Diuretika ein fast 2,5 Jahre längeres Überleben beobachten.

Tab. 4.7: Eintretene Ereignisse (Tod) „keine Diuretika-einnahme“ und „Diuretika-einnahme“

	Gesamtzahl	Ereignisse	Zensiert	Ereignisse in Prozent
keine Diuretika	86	17	69	19,77%
Diuretika	54	21	33	38,89%
Gesamt	140	38	102	27,14%

In der untersuchten Stichprobe zeigt das Merkmal „Diuretika-einnahme“ im Vergleich zu „keine Diuretika-einnahme“ in der Überlebensverteilung des Log-Rank-Tests einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0,0063$ ).

Abb. 4.5: Überlebensverteilung für die Stichprobe „Diuretika-einnahme“ im Vergleich zu „keine Diuretika-einnahme“



Die Einnahme von Diuretika hat somit in unserer Stichprobe einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

**4.2.4. Analgetika**

In einer weiteren Auswertung wurde die Überlebenszeit in Abhängigkeit von den Merkmalen „Analgetikaeinnahme“ und „keine Analgetikaeinnahme“ untersucht. Hierzu wurden die Daten von 140 Patienten hinsichtlich der dauerhaften Einnahme von Analgetika ausgewertet, die Daten von 12 Patienten fanden keinen Eingang in die Auswertung.

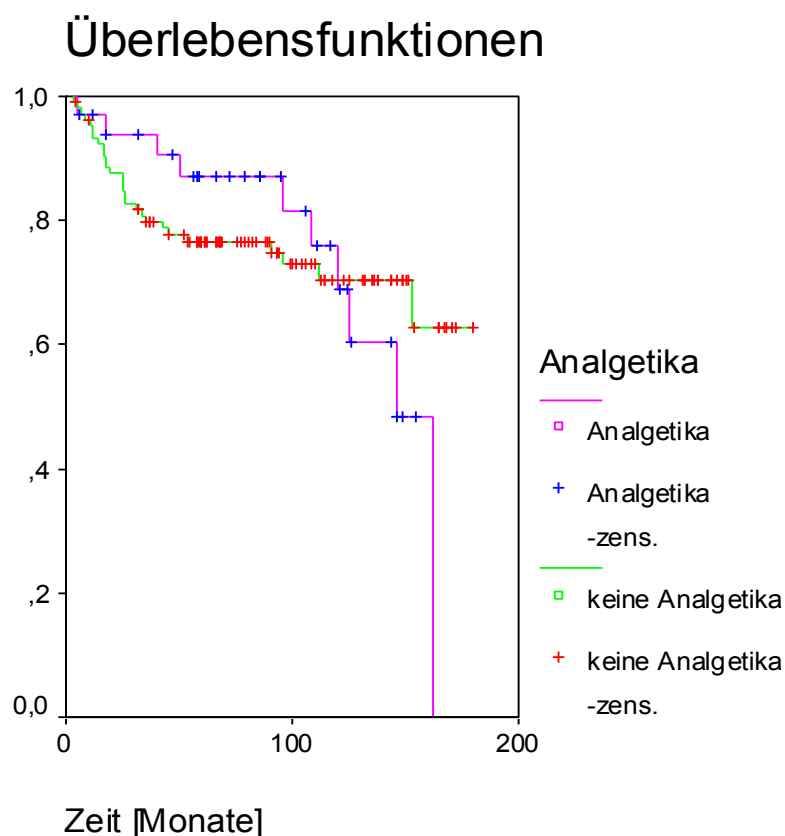
Das mittlere Überleben für das Merkmal „keine Analgetikaeinnahme“ liegt bei 136 Monaten in einem Konfidenzintervall von 122 bis 150 Monaten. Das mittlere Überleben für das Merkmal „Analgetikaeinnahme“ liegt bei 130 Monaten in einem Konfidenzintervall von 112 bis 148 Monaten.

**Tab. 4.8: Eintretene Ereignisse (Tod) „Analgetikaeinnahme“ und „keine Analgetikaeinnahme“**

	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Ereignisse</b>	<b>Zensiert</b>	<b>Ereignisse in Prozent</b>
<b>Analgetikaeinnahme</b>	34	10	24	29,41%
<b>keine Analgetikaeinnahme</b>	106	28	78	26,42%
<b>Gesamt</b>	140	38	102	27,14%

In der untersuchten Stichprobe zeigt das Merkmal „Analgetikaeinnahme“ im Vergleich zu „keine Analgetikaeinnahme“ in der Überlebensverteilung des Log-Rank-Tests keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0,86$ ).

Abb. 4.6: Überlebensverteilung für die Stichprobe „Analgetikaeinnahme“ im Vergleich zu „keine Analgetikaeinnahme“



Die Einnahme von Analgetika hat somit in unserer Stichprobe keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

#### 4.2.5. Hypertonus

Die Überlebenszeit wurde darüber hinaus in Abhängigkeit von den Merkmalen „Hypertonus“ und „kein Hypertonus“ untersucht. Ein Hypertonus ist definiert als systolisch  $\geq 140$  mmHg und/oder diastolisch  $\geq 90$  mmHg ( $\geq$  Grad 1 der WHO-Klassifikation; vgl. Abschnitt 2.3.4). Hierzu wurden die Daten von 120 Patienten mit normalem und erhöhtem Blutdruck ausgewertet. Die Daten von 32 Patienten flossen nicht in die Auswertung ein.

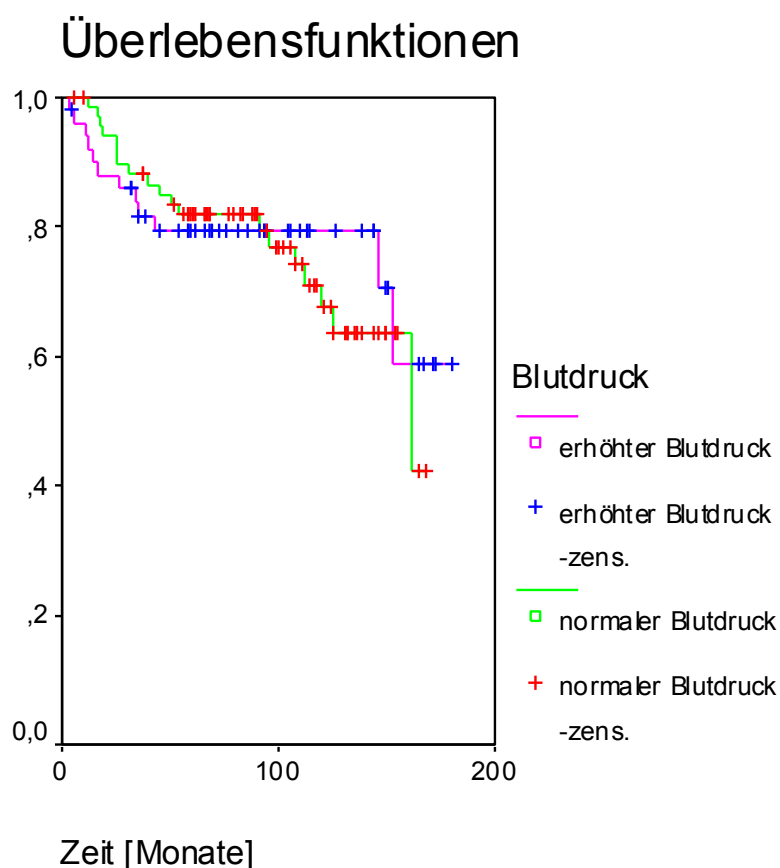
Das mittlere Überleben für die Gruppe mit dem Merkmal „Hypertonus“ liegt bei 141 Monaten in einem Konfidenzintervall von 122 bis 160 Monaten. Das mittlere Überleben mit dem Merkmal „kein Hypertonus“ liegt bei 131 Monaten in einem Konfidenzintervall von 117 bis 145 Monaten.

Tab. 4.9: Eintretene Ereignisse (Tod) „kein Hypertonus“ und „Hypertonus“

	Gesamtzahl	Ereignisse	Zensiert	Ereignisse in Prozent
<b>Kein Hypertonus</b>	69	19	50	27,54%
<b>Hypertonus</b>	51	12	39	23,53%
<b>Gesamt</b>	120	31	89	25,83%

In der untersuchten Stichprobe zeigt das Merkmal „Hypertonus“ im Vergleich zu „kein Hypertonus“ in der Überlebensverteilung des Log-Rank-Tests keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0,7238$ ).

Abb. 4.7: Überlebensverteilung für die Stichprobe „Hypertonus“ im Vergleich zu „kein Hypertonus“



Ein Hypertonus hatte somit in unserer Stichprobe keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

#### 4.2.6. Postoperativ ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion

Zudem wurde die Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Nierenfunktion analysiert. Hierbei wurde die postoperative Kreatininclearance gemessen und eine „ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“ als Merkmal aufgenommen (vgl. Abschnitt 2.3.5). Zu diesem Zweck wurden die Daten von 127 Patienten bezüglich der Nierenfunktion ausgewertet, 25 Patienten gingen nicht in die Auswertung ein.

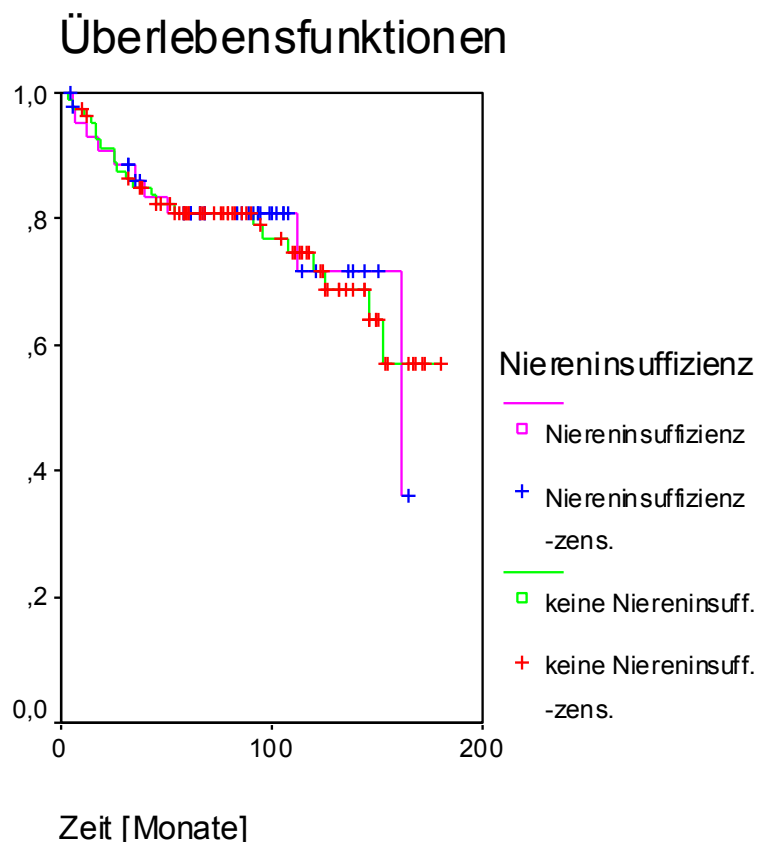
Das mittlere Überleben für das Merkmal „ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“ liegt bei 132 Monaten in einem Konfidenzintervall von 114 bis 150 Monaten. Das mittlere Überleben für das Merkmal „keine ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“ liegt bei 138 Monaten in einem Konfidenzintervall von 124 bis 153 Monaten.

**Tab. 4.10: Eintretene Ereignisse (Tod) „keine ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“ und „ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“**

	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Ereignisse</b>	<b>Zensiert</b>	<b>Ereignisse in Prozent</b>
<b>ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion</b>	82	22	60	26,83%
<b>keine ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion</b>	45	10	35	22,22%
<b>Gesamt</b>	127	32	95	25,2%

In der untersuchten Stichprobe hat das Merkmal „ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“ im Vergleich zu „keine ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“ in der Überlebensverteilung des Log-Rank-Tests keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0,9920$ ).

**Abb. 4.8:** Überlebensverteilung für die Stichprobe „ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“ im Vergleich zu „keine ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“



Ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 50% postoperativ oder die Entwicklung einer Niereninsuffizienz Grad 3 hatten somit in unserer Stichprobe keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

#### **4.2.7. Übergewicht**

Die Überlebenszeit wurde in Abhängigkeit von den Merkmalen „Übergewicht“ und „kein Übergewicht“ untersucht. Übergewicht ist definiert als ein BMI von  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  (vgl. Abschnitt 2.3.6). Hierzu wurden die Daten von 139 Patienten hinsichtlich des Gewichts ausgewertet, die Daten von 13 Patienten wurden nicht berücksichtigt.

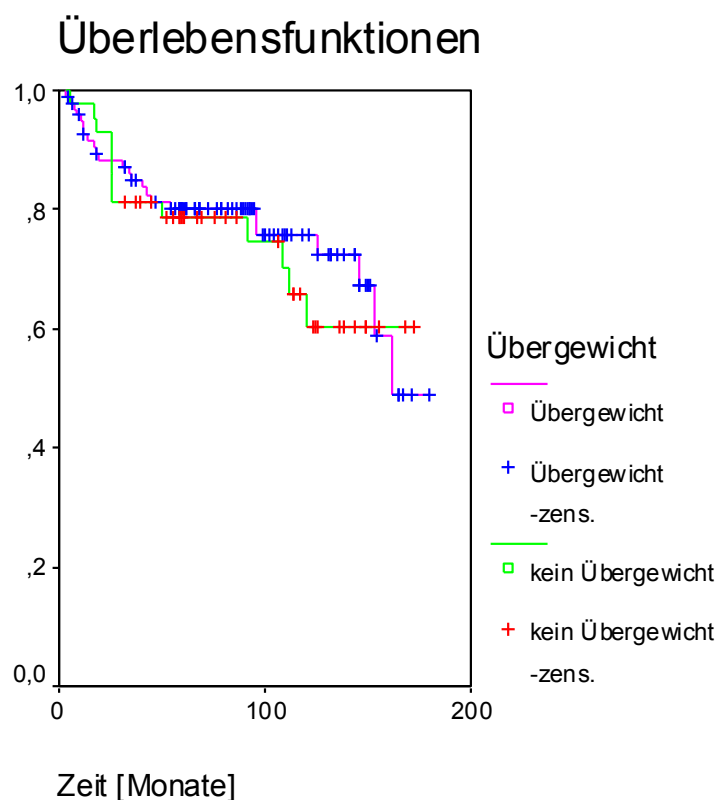
Das mittlere Überleben für das Merkmal „Übergewicht“ liegt bei 138 Monaten in einem Konfidenzintervall von 123 bis 152 Monaten. Das mittlere Überleben für das Merkmal „kein Übergewicht“ liegt bei 129 Monaten in einem Konfidenzintervall von 110 bis 148 Monaten.

Tab. 4.11: Eintretene Ereignisse (Tod) „Übergewicht“ und „kein Übergewicht“

	Gesamtzahl	Ereignisse	Zensiert	Ereignisse in Prozent
kein Übergewicht	43	13	30	30,23%
Übergewicht	96	24	72	25,00%
Gesamt	139	37	102	26,62%

In der untersuchten Stichprobe hat für das Merkmal „Übergewicht“ im Vergleich zu „kein Übergewicht“ in der Überlebensverteilung des Log-Rank-Tests keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0,6545$ ).

Abb. 4.9: Überlebensverteilung für die Stichprobe „Übergewicht“ im Vergleich zu „kein Übergewicht“



Übergewicht hatte somit in unserer Stichprobe keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.



**4.2.8. Komorbidität**

Die Merkmale „keine/leichte Komorbidität“ und „schwere Komorbidität“ des Charlson-Scores wurden ebenfalls mit Blick auf ihre Auswirkung hinsichtlich der Überlebenszeit untersucht (vgl. Abschnitt 2.3.8). Ausgewertet wurden die Daten von 140 Patienten, die Daten von 12 Patienten fanden keine Berücksichtigung.

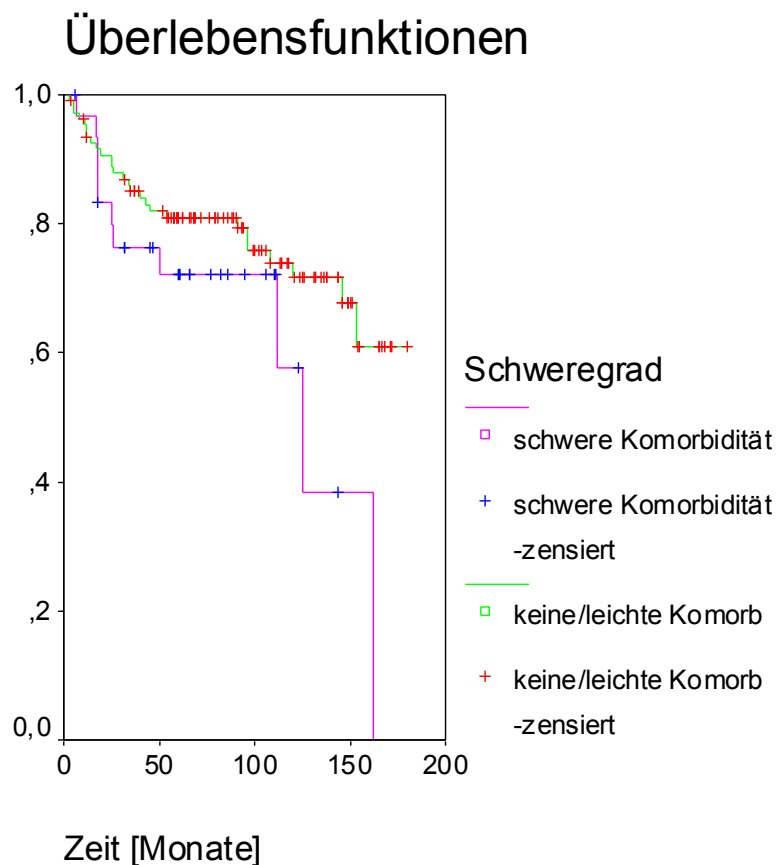
Das mittlere Überleben für das Merkmal „keine/leichte Komorbidität“ des Charlson-Scores liegt bei 140 Monaten in einem Konfidenzintervall von 127 bis 153 Monaten. Das mittlere Überleben für das Merkmal „schwere Komorbidität“ des Charlson-Scores liegt bei 109 Monaten in einem Konfidenzintervall von 83 bis 135 Monaten.

**Tab. 4.12: Eintretene Ereignisse (Tod) mit „Keine/leichte Komorbidität“ und „Schwere Komorbidität“ des Charlson-Score**

	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Ereignisse</b>	<b>Zensiert</b>	<b>Ereignisse in Prozent</b>
<b>Keine/leichte Komorbidität</b>	109	27	82	24,77%
<b>Schwere Komorbidität</b>	31	11	20	35,48%
<b>Gesamt</b>	140	38	102	27,14%

In der untersuchten Stichprobe hat das Merkmal „keine/leichte Komorbidität“ des Charlson-Score im Vergleich zu „schwere Komorbidität“ des Charlson-Score in der Überlebensverteilung des Log-Rank-Tests keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0,0904$ ).

**Abb. 4.10: Überlebensverteilungen für die Stichprobe Schweregrad des Charlson-Komorbidityindex: Vergleich des Merkmals „keine/leichte Komorbidity“ mit „schwere Komorbidity“**



Ein hoher Charlson-Score hatte somit in unserer Stichprobe keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

#### **4.2.9. Multivariate Analyse: Cox Regressionsmodell**

Mittels des Cox-Regressionsmodells wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Untersucht wurden die signifikanten Einzelmerkmale Rauchen, Einnahme von Diuretika und Tumorstadium. Hierzu wurden die Daten von 129 Patienten auf die vorgenannten Einzelmerkmale hin ausgewertet. Die Daten von 23 Patienten wurden im Rahmen dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der Analyse zeigt die Tabelle 3.12

Tab. 4.13: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse

Einzelmerkmal	Signifikanz p-Wert	Hazard Ratio (CI 95%)
nicht Rauchen	0,07	1 (Referenz)
Rauchen		1,383 (0,973 - 1,994)
keine Diuretika	0,008	1 (Referenz)
Diuretika		2,547 (1,283 - 5,056)
frühes Tumorstadium	0,001	1 (Referenz)
fortgeschrittenes Tumorstadium		3,067 (1,550 - 6,067)

#### 4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Für das Merkmal „Rauchen“ im Vergleich zum „Nichtrauchen“ zeigt die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Ebenso konnte für die Einnahme von Diuretika im Vergleich zu keiner Einnahme von Diuretika und für das fortgeschrittene Tumorstadium im Vergleich zum frühen Tumorstadium eine Signifikanz beim Gesamtüberleben in der Kaplan-Meier-Analyse beobachtet werden.

Bei dem dichotomen Vergleich zwischen keiner/leichter Komorbidität und schwerer Komorbidität konnte in der Kaplan-Meier-Analyse mit  $p=0,09$  keine signifikante Auswirkung auf das postoperative Gesamtüberleben abgebildet werden. Mit Blick auf die Einnahme von Analgetika, einen Hypertonus, eine ausgeprägte postoperative Verschlechterung der Nierenfunktion und Übergewicht ließen sich ebenfalls keine signifikanten Einflüsse nachweisen.

In der multivariaten Analyse mit dem Cox-Regressionsmodells konnten der signifikante Einfluss der Einnahme der Diuretika und des fortgeschrittenen Tumorstadiums auf ein verringertes postoperatives Gesamtüberleben bestätigt werden. Für das Rauchen bestätigte sich eine Signifikanz in dieser Analyse jedoch nicht. Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 3.14 dargestellt.

**Tab. 4.14: Zusammenfassung der Überlebensstatistiken in Abhängigkeit zu den untersuchten Merkmalen**

Analysierter Parameter	Risiko für ein verringertes postoperatives Gesamtüberleben	
	Kaplan-Meier-Analyse / Log Rank Test	Cox Regression
frühes vs. fortgeschrittenes Tumorstadium	signifikanter Einfluss	signifikanter Einfluss
Rauchen vs. nicht Rauchen	signifikanter Einfluss	kein Einfluss
Einnahme Diuretika vs. keine Einnahme	signifikanter Einfluss	signifikanter Einfluss
Einnahme Analgetika vs. keine Einnahme	kein Einfluss	nicht angewandt
Hypertonus vs. kein Hypertonus	kein Einfluss	nicht angewandt
ausgeprägte Verschlechterung vs. normale Nierenfunktion	kein Einfluss	nicht angewandt
Übergewicht vs. kein Übergewicht	kein Einfluss	nicht angewandt
keine/leichte vs. schwere Komorbidität	kein Einfluss	nicht angewandt

## 5. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen möglichen Einfluss von Komorbidität und ausgewählten Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben von Patienten mit einem Nierenzellkarzinom (NZK) zu überprüfen. Der Einfluss von Tumorcharakteristika wie etwa Tumorstadium und Grading ist beim Nierenzellkarzinom gut belegt. Demgegenüber sind andere potentielle Risikofaktoren, die für die Ätiologie, aber auch den Verlauf einer Nierentumorerkrankung eine Rolle spielen könnten, hinsichtlich ihres Einflusses auf die Prognose von behandelten Patienten mit NZK weniger gut untersucht. Die Kenntnis modifizierbarer Risikofaktoren wie z. B. des Rauchens oder der Einnahme bestimmter Medikamente könnte aber für die Beratung der Patienten nach Therapie der Erkrankung von Bedeutung sein.

Die Anwendung bereits vorhandener, in der Einleitung beschriebenen Prognosescores war größtenteils aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Bei den etablierten Prognosemodellen werden zudem Lebensstilfaktoren bzw. die Komorbidität der Patienten bisher nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund sollten solche Faktoren explorativ in univariaten und multivariaten Modellen untersucht werden. Dazu wählten wir bekannte Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms und den Charlson-Komorbiditätsindex als Maß für die Komorbidität aus und untersuchten diese als potentielle Prädiktoren des postoperativen Gesamtüberlebens von NZK-Patienten.

### 5.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Daten des Tumorregisters München können zur Überprüfung der Repräsentativität der Stichprobe hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung herangezogen werden. Der Altersmedian der vorliegenden Arbeit liegt bei 61 Jahren und damit deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter der im Tumorregister München gespeicherten Patienten, das bei 68 Jahren liegt. Dabei ist zu beachten, dass die vorliegende Stichprobe chirurgisch behandelte Patienten betrifft, während in Tumorregistern auch nicht chirurgisch therapierte Patienten registriert werden. Hierin könnte die Abweichung begründet sein.

Bei der Geschlechtsverteilung wurde für diese Stichprobe ein Wert von 35 % weiblicher und 65% männlicher Patienten ermittelt. Das Tumorregister München weist hier einen Anteil von 37% weiblicher und 63 % männlicher Patienten auf. Die

Geschlechtsverteilung weiblich zu männlich von ca. 1 zu 2 entspricht dem in der Literatur beschriebenen Verhältnis [1, 3].

## **5.2. Postoperatives Gesamtüberleben**

### **5.2.1. Tumorstadium**

In dieser Arbeit wurde die Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation unter Zuhilfenahme der UICC-Stadien in ein frühes Tumorstadium (UICC I+II) und in ein fortgeschrittenes Tumorstadium eingeteilt. Hierbei bestätigte sich eine Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Tumorstadium. Das fortgeschrittene Tumorstadium zeigte dabei einen hochsignifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu der Stichprobe mit frühem Tumorstadium. Das mittlere Überleben betrug 143 Monate bei Patienten mit frühem Tumorstadium und im Vergleich dazu nur 100 Monate bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium, was ein verkürztes mittleres Überleben von mehr als 3,5 Jahren für Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium bedeutet.

Ein höheres T-Stadium, ein Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen gehen mit einer schlechteren Prognose und einem verringerten Gesamtüberleben einher.

Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass die TNM-Klassifikation ein bedeutender unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ist [24, 87, 88, 89]. Als eine Schwäche der TNM-Klassifikation von 2002 heben *Volpe et al.* in ihrer Arbeit die in Tumorstadium T3 fehlende Unterscheidung zwischen perirenal und pelviner Fettgewebsinfiltration hervor, wobei beide Infiltrationen in der Subkategorie T3a zusammengefasst werden. In einer Studie von *Thompson et al.* konnte jedoch gezeigt werden, dass die pelvine Fettgewebsinfiltration mit einer schlechteren Prognose korreliert [90, 91]. Auch in der aktuellen TNM-Klassifikation von 2010 wird diese Unterscheidung nicht getroffen. Hier sind weiteren Studien notwendig, um dieses Ergebnis zu bestätigen in der folgenden Auflage der TNM-Klassifikation eine Änderung der aktuellen Einteilung vornehmen zu können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen in Übereinstimmung mit bereits vorhandenen Studien und der aktuellen Literatur die außerordentliche Bedeutung, die dem Tumorstadium für die Prognose des Gesamtüberlebens zukommt. Das Tumorstadium wurde als wichtiger Confounder in die Analyse einbezogen, um die unabhängige Bedeutung der untersuchten Faktoren zu überprüfen.

### 5.2.2. Rauchen

In der Gruppe der Raucher wurde ein mittleres Überleben von 115 Monaten beobachtet. Im Vergleich dazu zeigte die Gruppe der Nichtraucher ein mittleres Überleben von 144 Monaten. Damit ist die postoperative mittlere Überlebenszeit in der Gruppe der Raucher um 2 Jahre und 5 Monate verkürzt und zeigt damit in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Gesamtüberleben.

Rauchen ist als Risikofaktor für das NZK gut belegt. In einer Metaanalyse konnten *Hunt et al.* bestätigen, dass Zigarettenrauchen einen Einfluss auf die Entstehung eines NZK hat. Dabei konnte nicht nur nachgewiesen werden, dass das Rauchen mit einem erhöhten relativen Risiko für ein NZK einhergeht, sondern dass eine Dosis-Wirkungs-Relation zwischen dem Rauchen und der Entstehung eines NZK besteht [11]. Bei Nichtrauchern, die mehr als 10 Jahre Nikotinabstinent lebten, konnte ein Rückgang des Risikos für ein NZK beobachtet werden. *Theis et al.* berichten in einer Fall-Kontroll-Studie sogar von einem Zusammenhang zwischen Passivrauchen und einem erhöhten Risiko für ein NZK [92]. In epidemiologischen Studien konnte darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der NZK-abhängigen Mortalität aufgedeckt werden. Bei nicht metastasierten Nierenzellkarzinompatienten konnten *Oh et al.* in ihrer retrospektiven Studie mit 148 Patienten eine erhöhte postoperative NZK-abhängige Mortalität bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern feststellen [93, 94].

*Trasher et al.* konnten in ihrer Untersuchung eine postoperative erhöhte Mortalität bei Rauchern bestätigen [95]. *Parker et al.* erfassten, dass bei Rauchern häufig ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium vorliegt, welches Einfluss auf ein tumorspezifisches Überleben hat [96].

In einer prospektiven Studie von *Ehdaie et al.* mit 1.625 Patienten zeigte sich in einer multivariaten Risikoanalyse kein signifikanter Einfluss des Rauchens in Bezug auf das postoperative tumorspezifische Überleben. Hier wurde allerdings für Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein signifikant erhöhtes Risiko, an anderen Todesursachen zu versterben, festgestellt [93].

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Studie von *Ehdaie et al.* konnte auch in der vorliegenden Arbeit in der multivariaten Analyse keine Signifikanz zwischen Rauchen und einem postoperativ verringerten Gesamtüberleben beschrieben werden. Es steht

zu vermuten, dass Kofaktoren wie z. B. kardiovaskuläre Grunderkrankungen einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben auszuüben scheinen.

Die fehlende Erhebung dieser Kofaktoren und die geringe Stichprobengröße müssen so zu einer insgesamt kritischen Betrachtung des geringeren postoperativen Gesamtüberlebens bei Rauchern führen. Die Studienergebnisse und die Ergebnisse dieser Arbeit sind insoweit uneindeutig.

Aufgrund der außerordentlichen Bedeutung des Rauchens als kardiovaskulärer und cancerogener Risikofaktor sollten Patienten mit NZK dennoch über die mögliche Bedeutung für die Heilungsaussichten aufgeklärt werden. Gerade im Kontext von Diagnose und Therapie einer Krebserkrankung sind viele betroffene Patienten zu Verhaltensänderungen bereit.

### **5.2.3. Diuretika**

Diuretika werden zur Behandlung von hypertensiven Erkrankungen eingesetzt. Sie senken das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und der kardiovaskulären Mortalität. In der Stichprobe dieser Arbeit wurde der Diuretikagebrauch erfasst und das postoperative Gesamtüberleben mit dem der Gruppe ohne Diuretikaeinnahme verglichen. In der Gruppe ohne dauerhafte Einnahme von Diuretika ließ sich eine mittlere Überlebenszeit von 142 Monaten beobachten.

In der Gruppe mit Diuretikaeinnahme hingegen lag das mittlere Überleben bei nur 113 Monaten, was eine Verkürzung des mittleren Überlebens von zwei Jahren und fünf Monaten bei Diuretikaeinnahme bedeutet. Hieraus ergibt sich, dass die Einnahme von Diuretika in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Gesamtüberleben aufzeigt.

In einer umfassenden Studie von *Grossmann et al.* wurde der Zusammenhang zwischen Diuretikagebrauch und der Entstehung eines NZK untersucht. Dazu wurden insgesamt neun Fall-Kontroll-Studien und drei Kohortenstudien zu diesem Thema zusammengefasst und ausgewertet. Hierbei beschrieben die Autoren, dass der Langzeitgebrauch von Diuretika mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entstehung eines NZK verbunden ist. So zeigt die Zusammenfassung der Fall-Kontroll-Studien ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines NZK. Die Kohorten-Studien weisen ein zweifach erhöhtes Risiko für Frauen und ein 1,7-fach erhöhtes Risiko für Männer auf, bei der Einnahme von Diuretika ein NZK zu entwickeln. Insgesamt ist



hierbei also ein geschlechtsspezifischer Unterschied zu beobachten, wobei der Anteil der Frauen mit NZK, im Gegensatz zur Geschlechterverteilung in dieser Arbeit, höher ist [97]. Auch *Corrao et al.* beschreiben hierzu eine Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten, wobei ebenfalls Frauen einen höheren signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Diuretika und der Entwicklung eines NZK aufweisen [98].

Die Datenlage deutet somit nicht nur auf ein erhöhtes Risiko zur Entstehung eines NZK bei der Einnahme von Diuretika hin, entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit könnte damit auch ein verringertes postoperatives Gesamtüberleben verbunden sein.

Es muss jedoch auch auf den Nutzen der Diuretikaeinnahme hingewiesen werden. *Messerli et al.* beschreiben in einer Schätzung, dass auf ein NZK, welches durch die Einnahme von Diuretika entsteht, ca. 17-30 Schlaganfälle und ca. 3-20 Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden [99]. Dies zeigt eine eindruckliche Kosten-Nutzen-Relation zugunsten der Einnahme von Diuretika. Auch *Schmieder et al.* sprechen sich, trotz des erhöhten Risikos für ein NZK, für die Einnahme von Diuretika aus, von der aber im Einzelfall durch Umstellung auf eine andere Medikamentenklasse abgewichen werden kann [100].

Insgesamt ist bei Patienten mit einem behandelten Nierenzellkarzinom die anscheinend erhöhte postoperative Sterblichkeit bei Diuretikaeinnahme ein beträchtenswerter Befund. Dies könnte darauf hinweisen, dass eine Umstellung der Therapie auf eine alternative Medikation bei dieser Patientengruppe überprüft werden sollte. Allerdings lässt sich nicht mit letzter Sicherheit ausschließen, dass die Diuretikaeinnahme nur ein Surrogatmarker für einen anderen unbekanntem Risikofaktor darstellt und somit ein Absetzen der Medikation ohne Effekt bliebe. Dieser Zusammenhang sollte in weiteren Patientenserien überprüft werden.

#### **5.2.4. Analgetika**

In der Gruppe ohne dauerhafte Einnahme von Analgetika wurde eine mittlere postoperative Überlebenszeit von 136 Monaten festgestellt. Das mittlere Überleben in der Gruppe, die Analgetika einnahmen, lag bei 130 Monaten. Obwohl die Gruppe mit Einnahme von Analgetika einen höheren relativen Wert in Bezug auf die Anzahl der Todesfälle aufweist, zeigt die Kaplan-Meier-Analyse statistisch keinen signifikanten

Zusammenhang zwischen einer dauerhaften Einnahme von Analgetika und einem veränderten Gesamtüberleben.

Die vorhandene Literatur zeigt widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Assoziation eines NZK mit der Einnahme von Analgetika. In einer Fall-Kontroll-Studie mit 1.204 Nierenzellkarzinompatienten konnten *Gago-Dominguez et al.* aufzeigen, dass der Gebrauch von Analgetika mit einem bis 2,5-fach erhöhten Risiko für ein NZK assoziiert ist. Diese Assoziation konnte für Acetylsalicylsäure, NSAID, acetaminophen- und phenactinhaltige Analgetika nachgewiesen werden [101]. Ebenso konnte in einer Meta-Analyse von *Choueiri et al.* mit 8.420 Nierenzellkarzinompatienten ein signifikant erhöhtes Risiko für ein NZK bei der Einnahme von acetaminophenhaltigen Analgetika und nicht aspirinhaltigen NSAID festgestellt werden. Für die Einnahme von Acetylsalicylsäure konnten dieses Risiko nicht beobachtet werden [102].

Andere Studien widerlegen hingegen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines NZK bei der Einnahme von Analgetika. In einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie von *McCredie et al.* mit 1.732 Fällen eines Nierenzellkarzinoms konnte für keine der Analgetikagruppen eine Assoziation zwischen der Einnahme und der Entstehung eines NZK hergestellt werden [103]. Auch *McLaughlin et al.* beschreiben kein erhöhtes Risiko für ein NZK [17].

Die postoperative Mortalität wurde in diesen Studien nicht untersucht. Studien die das Gesamtüberleben bei Nierenzellkarzinompatienten mit Einnahme von Analgetika nach chirurgischer Therapie untersuchen, existieren bis heute nicht, so dass ein expliziter Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit nicht möglich ist.

Insgesamt zeigt sich die Datenlage uneindeutig. Zwar zeigen einige Untersuchungen Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms und der Einnahme von Analgetika auf, die aber in anderen Studien widerlegt werden können. Auch in dieser Arbeit existiert eine leichte Tendenz zu einer erhöhten Mortalität bei Nierenzellkarzinompatienten mit Einnahme von Analgetika. Diese erweist sich jedoch als nicht signifikant.

### **5.2.5. Hypertonus**

Die mittlere postoperative Überlebenszeit nach einem NZK für die Gruppe mit dem Merkmal „Hypertonus“ lag bei 141 Monaten. In der Gruppe mit dem Merkmal „kein Hypertonus“ wurde eine mittlere Überlebenszeit von 131 Monaten beobachtet. Bei dem

Vergleich dieser beiden Werte in der Überlebenszeitanalyse ergibt sich, dass für einen postoperativen Hypertonus im Rahmen dieser Arbeit kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben angenommen werden kann.

In einer multizentrischen prospektiven Studie von *Weikert et al.* beschrieben diese einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und dem Risiko der Entstehung eines NZK. Diese Assoziation mit einem 2-3-fach erhöhten Risiko konnte geschlechtsunabhängig und unabhängig von weiteren Faktoren wie Rauchen, Übergewicht und der Einnahme von Antihypertensiva beobachtet werden [14]. Eine Kohortenstudie von *Setiawan et al.* zeigte ähnliche Daten und konnte einen erhöhten Blutdruck als unabhängigen Risikofaktor für ein NZK darstellen [104].

Auch wenn die vorhandene Literatur einen eindeutigen Hinweis darauf gibt, dass ein erhöhter Blutdruck ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines NZK darstellt, zeigt sich in dieser Arbeit zumindest kein Zusammenhang zu einem verringerten Gesamtüberleben nach chirurgischer Therapie. Damit scheint ein postoperativer Hypertonus in unserer Patientenkohorte keinen Einfluss auf die Prognose zu haben. Allerdings wurden aufgrund der limitierten Stichprobe die einzelnen Schweregrade der Hypertonie nicht detailliert in ihrem Einfluss untersucht.

#### **5.2.6. Postoperativ ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion**

In der Gruppe „ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“ wurde eine mittlere Überlebenszeit von 132 Monaten beobachtet, in der Gruppe ohne Niereninsuffizienz lag diese hingegen bei 138 Monaten. Die Untersuchung der Nierenfunktion zeigt in dieser Arbeit, dass der Faktor Niereninsuffizienz die Prognose für das postoperative Gesamtüberleben nicht beeinflusst, da statistisch nur geringfügige Unterschiede ohne signifikantes Niveau auszumachen sind.

Die postoperative Nierenfunktion hängt jedoch entscheidend von der gewählten Operationsmethode ab. Eine Studie von *McKiernan et al.* zeigt, dass bei einer Nephrektomie im Vergleich zu einer NTR der mittlere postoperative Kreatininwert 1,5 mg/dl (132,6 µmol/l) nach der Nephrektomie und 1,0 mg/dl (88,4 µmol/l) nach der NTR beträgt. Somit ergibt sich ein signifikant höheres Risiko für eine Niereninsuffizienz nach Nephrektomie [66]. Auch wenn eine kompensatorische Hyperfunktion der kontralateralen Niere nach Nephrektomie hier für ca. ein Jahr die Funktion der

entfernten Niere zu übernehmen scheint, wird nach der Nephrektomie übereinstimmend über ein höheres Risiko für ein chronisches Nierenversagen berichtet [67, 68, 69].

Dieser Parameter scheint nach der Analyse der Daten im Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch im Vergleich zu anderen prognostischen Faktoren wie etwa dem Tumorstadium eine eher untergeordnete Rolle für das postoperative Gesamtüberleben zu spielen. Dieses Ergebnis erstaunt und erscheint auf Grundlage einer Studie von *Daugherty et al.* nicht ganz nachvollziehbar. Die auf Basis der SEER Database erhobene Studie zeigt ein signifikant erhöhtes postoperatives Gesamtüberleben nach NTR im Vergleich zur radikalen Nephrektomie und unterstreicht damit die Bedeutung einer langfristigen guten Nierenfunktion. Limitierend innerhalb der Studie von *Daugherty et al.* ist jedoch die fehlende Erhebung der Komorbidität [105]. Eine Untersuchung von *van Poppel et al.* zeigt hingegen keine negativen Auswirkungen einer radikalen Nephrektomie im Vergleich zu einer NTR bei Patienten mit kleinen nicht metastasierten NZK der Stadien T1 und T2, so dass die Ergebnisse von *van Poppel et al.* mit denen dieser Arbeit übereinstimmen [70].

Insgesamt muss das diesbezügliche Ergebnis der vorliegenden Arbeit aufgrund der limitierten Stichprobe und der uneindeutigen Datenlage vorsichtig gedeutet werden. Eine Studie mit größerer Stichprobe und höherer Wichtung weiterer bedeutender Faktoren wie z. B. Komorbiditäten, Tumorstadium etc. könnten mehr Hinweise auf die Bedeutung der postoperativen Nierenfunktion für das Gesamtüberleben geben.

### **5.2.7. Übergewicht**

In der untersuchten Stichprobe zeigt sich, dass ein erhöhter BMI keinen negativen Einfluss auf das tumorspezifische postoperative Gesamtüberleben hat. In der Gruppe ohne Übergewicht ( $BMI < 25$ ) zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 129 Monaten. Im Vergleich dazu ließ sich bei der Gruppe mit Übergewicht ( $BMI \geq 25$ ) eine mittlere Überlebenszeit von 138 Monaten feststellen, wobei in der Überlebenszeitanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang auftritt.

Dennoch zeigt sich ein verlängertes mittleres Überleben von einem Dreivierteljahr. Dieses verlängerte Überleben lässt sich auch in weiteren Studien finden. Auf das postoperative Gesamtüberleben scheint Übergewicht erstaunlicherweise einen positiven Einfluss zu haben. In einer Metanalyse von *Choi et al.* konnte bei einer Patientenzahl von 6.518 ein signifikant verlängertes postoperatives Gesamtüberleben

für Patienten mit einem BMI > 25 im Vergleich zu denen mit einem BMI < 18,5 beobachtet werden [106]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen *Choi et al.* auch in ihrer Kohortenstudie mit 1.543 Patienten. Hier zeigte sich für Patienten mit einem BMI > 25 im Vergleich zu normgewichtigen Patienten (BMI 18,5 - 23) ein um fast zwei Drittel geringeres Risiko, innerhalb von 5 Jahren an einem NZK zu versterben [106]. Bestätigen konnte diese Beobachtung auch eine Untersuchung von *Hyung et al.* Diese berichteten in einer retrospektiven Analyse mit 2.329 Patienten nach chirurgischer Therapie von einem signifikant erhöhten Gesamtüberleben innerhalb der Gruppe mit einem erhöhten BMI > 25 im Vergleich zu normgewichtigen Patienten mit einem BMI < 23 und schlussfolgerten daraus ein verbessertes Outcome für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Übergewicht [107]. Der Mechanismus scheint noch nicht verstanden. Es wird vermutet, dass durch größeren Appetit und den damit verbundenen Erhalt von Fett- und Muskelmasse eine verbesserte Nährstoffversorgung gewährleistet wird, die sich vorteilhaft auf das Gesamtüberleben auswirken [106].

Dieses Ergebnis erstaunt insoweit, als in einer Untersuchung von *Pischoon et al.* ein Zusammenhang zwischen Übergewicht, das ebenfalls mittels des BMI erhoben wurde, und der Entstehung eines NZK bei Frauen beobachtet wurde [108]. Diese Assoziation beschrieben *Setiawan et al.* geschlechtsunabhängig [104]. Auch in der „Vitamin and Lifestyle study“ von *Macleod et al.* konnte ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines NZK bei Patienten mit einem BMI  $\geq$  35 im Vergleich zu normgewichtigen Patienten mit einem BMI < 25 beobachtet werden [109]. Obwohl also Übergewicht ein Risikofaktor für die Entstehung des NZK zu sein scheint, wirkt sich dies jedoch offensichtlich positiv auf das postoperative Gesamtüberleben aus.

Der Zusammenhang zwischen dem BMI und dem postoperativen Gesamtüberleben ist in der vorliegenden Arbeit aufgrund der Fallzahl allerdings nur sehr eingeschränkt aussagefähig. Zudem basieren die Ergebnisse in unserer Arbeit auf einem Vergleich dichotomisierter Gruppen (BMI < 25 und > 25). Ein Vergleich mit anderen Studien fällt insofern schwer, als die Festlegung der Gruppen unterschiedlich erfolgt und somit Übergewicht anhand des BMI häufig mit einem anderen Wert definiert wird. Eine international verwendete standardisierte Gewichtsklassifikation, etwa nach der WHO-Klassifikation, könnte die Ergebnisse vergleichbar machen.

### 5.2.8. Komorbidität

Zur Untersuchung des Einflusses der Komorbidität auf das postoperative Gesamtüberleben erfolgte eine Dichotomisierung in Form der beiden Merkmale „keine/leichte Komorbidität“ und „schwere Komorbidität“ anhand des Charlson-Scores. Das Merkmal „keine/leichte Komorbidität“ zeigte eine mittlere Überlebenszeit von 140 Monaten. Für das Merkmal „schwere Komorbidität“ wurde eine mittlere Überlebenszeit von 109 Monaten ausgewiesen. Somit zeigt sich im Vergleich statistisch zwar kein signifikant abweichendes Gesamtüberleben, allerdings lässt sich eine eindeutige Tendenz eines verringerten postoperativen Gesamtüberlebens für das Merkmal „schwere Komorbidität“ beobachten.

Wichtige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben sind der aktuelle Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit. Diese können z. B. mittels des Karnofsky-Index und des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status erhoben werden können. Sie beschreiben den Krankheitsfortschritt und haben Einfluss auf die zu wählende Therapie. Ein hoher Grad des ECOG-Performance Status und ein niedriger Karnofsky-Index mit verminderter selbstständiger Aktivität sind hierbei mit einer schlechteren Prognose im Sinne eines verminderten Gesamtüberlebens verbunden [9, 80, 110, 111, 112, 113]. Ein weiterer Index, welcher die Begleiterkrankungen erfasst und diese numerisch darstellt, ist der Charlson-Komorbiditätsindex (Tabellen 2.8, 2.9). Dieser gibt eine objektive Information über die Komorbidität.

Um herauszufinden, ob eine vorhandene Komorbidität Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, untersuchten *Miller et al.* 106 Patienten nach radikaler Zystektomie und erfassten hierzu den Charlson-Komorbiditätsindex. Hierbei zeigte sich in der Gruppe mit einem Charlson-Komorbiditätsindex  $\geq 2$  ein signifikant geringeres Gesamtüberleben im Vergleich zu der Gruppe mit einem Charlson-Komorbiditätsindex  $< 2$  [84].

*Kutikov et al.* untersuchten die Auswirkung des Charlson-Komorbiditätsindex auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem NZK und kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem hohen Charlson-Score nur ein geringes Risiko aufweisen, an einem krebsspezifischen Tod zu versterben. Es zeigte sich jedoch, dass der Charlson-Score in einem signifikanten Zusammenhang mit einem nicht krankheitsspezifischen Tod bei Patienten mit einem NZK steht [86].

Weitere Studien untersuchten den Einfluss des Charlson-Komorbiditätsindex auf die postoperative Komplikationsrate nach Nephrektomie. *Hennus et al.* beschrieben dabei ein erheblich erhöhtes Auftreten postoperativer Komplikationen, die mittels der Clavien Classification of Surgical Complications (CCSC) erfasst wurden, bei Patienten mit einem Charlson-Komorbiditätsindex  $\geq 2$  im Vergleich zu Patienten mit einem Charlson-Komorbiditätsindex  $< 2$  [85].

Auch in die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen ein verringertes postoperatives Gesamtüberleben für „schwere Komorbidität“ im Vergleich zu „keine/leichte Komorbidität“ des Charlson-Komorbiditätsindex durch ein statistisch zwar nicht signifikantes, aber dennoch deutliches Ergebnis. Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass bei Zunahme der Komorbidität mit einem verringerten postoperativen Gesamtüberleben gerechnet werden muss. Die geringe Stichprobengröße, die Untersuchung mehrerer Risikofaktoren und eine damit eingeschränkte Beurteilbarkeit limitieren die Aussagekraft des Ergebnisses der vorliegenden Arbeit in diesem Zusammenhang.

### **5.2.9. Multivariate Analyse: Cox Regressionsmodell**

Bei der univariaten Untersuchung der einzelnen Merkmale durch die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse wurde eine Signifikanz bei den Merkmalen Rauchen, Einnahme von Diuretika und Tumorstadium festgestellt. Bei der Auswertung dieser Merkmale in der multivariaten Analyse bestätigte sich die Signifikanz bei den Merkmalen Einnahme von Diuretika und Tumorstadium ( $p=0,008$  und  $p=0,001$ ) im Zusammenhang zu einem verringerten postoperativen Gesamtüberleben.

Das Merkmal Rauchen zeigte auch in der multivariaten Analyse einen Zusammenhang zu einem verminderten postoperativen Gesamtüberleben. Hier lag der Wert ( $p=0,07$ ) jedoch knapp außerhalb der statistischen Signifikanzschwelle für ein postoperativ eingeschränktes Gesamtüberleben, weshalb Kofaktoren eine bedeutende Rolle zu spielen scheinen. Es wird geschätzt, dass Rauchen in Industrieländern für ca. 30% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich ist [114] und gilt als ursächlich für zahlreiche maligne Erkrankungen, unter anderem der Lunge, des oberer Aerodigestivtraktes, des Magens, der Harnblase, der Nieren, des Pankreas, des Gebärmutterhalses und des Gastrointestinaltraktes [115]. Ähnlich gravierend beschreibt eine Studie von *Ezatti et al.*

die Folgen des Rauchens für kardiovaskuläre Erkrankungen: Rauchen war demnach im Jahr 2000 für einen von zehn kardiovaskulär bedingten Todesfällen verantwortlich [116].

Auch wenn aufgrund der geringen Fallzahl eine Interpretation in dieser Arbeit schwierig erscheint, muss der Blick auf die möglichen Kofaktoren gerichtet werden, die es zu identifizieren gilt und die in der Bewertung der Ergebnisse nicht außer Acht gelassen werden dürfen.

Bezüglich des Tumorstadiums besteht zwischen der univariaten und der multivariaten Analyse eine weitgehende Übereinstimmung. In beiden Untersuchungen zeigt sich ein verringertes postoperatives Gesamtüberleben in einem signifikanten Zusammenhang mit einem höheren Tumorstadium. Dieser Zusammenhang lässt sich auch in der Literatur nachweisen [87, 88, 89].

Die Einnahme von Diuretika zeigt sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse als auch im Cox-Regressionsmodell einen signifikanten Zusammenhang zu einem postoperativ verringerten Gesamtüberleben. Möglicherweise liegen diesem Ergebnis jedoch nicht die Diuretikaeinnahme selbst, sondern andere pathologische Mechanismen zugrunde. Diuretika finden Anwendung bei Ödemen, bei arterieller Hypertonie und auch bei Herzinsuffizienz.

Bei einer Niereninsuffizienz kommt es ab einem Ausfall von mehr als 60% des funktionstüchtigen Nierengewebes zu einer Erhöhung der Retentionswerte im Serum und damit zum Anstieg der Plasmakonzentration körpereigener und körperfremder Substanzen. Dies beinhaltet auch eine Retention toxischer harnpflichtiger Substanzen, die bei unzureichender Ausscheidung zu einem Urämiesyndrom führt. Dies hat Auswirkungen auf zahlreiche Organe. Unter anderem führt es bei abnehmender Nierenfunktion zu einer proportionalen Steigerung des kardiovaskulären Risikos durch Verkalkungen der Arterien. Hierbei kommt es zum einen zu einer Ablagerung eines Calcium-Phosphat-Produktes in der Media mit erhöhter Steifigkeit und zum anderen durch Cholesterinablagerung zu einer entzündlichen Verkalkung der Intima mit daraus resultierender Gefäßokklusion. Ein akutes Koronarsyndrom ist eine gefährliche Folge, wobei 40% der Patienten die ersten beiden Postinfarktstage nicht überleben [117].

Die Einnahme von Diuretika könnte also hinweisgebend für eine bereits bestehende Komorbidität im Sinne eines diagnostizierten Bluthochdrucks oder einer Herzinsuffizienz sein, welche dann nach Entfernung von Nierengewebe mit daraus resultierender Verminderung der Nierenfunktion noch verstärkt wird. So könnte die Einnahme von



Diuretika selbst unerheblich für ein vermindertes postoperatives Gesamtüberleben sein. Die zugrundeliegende Komorbidität und der Pathomechanismus einer Herzinsuffizienz, welcher durch die Entwicklung einer Niereninsuffizienz noch verstärkt wird, wären Erklärungsansätze für ein verringertes postoperatives Gesamtüberleben nach chirurgischer Therapie eines NZK. Demzufolge würde das Absetzen des Diuretikums das Gesamtüberleben dieser bereits vorerkrankten Patienten weiter verringern, da Diuretika der Entwicklung einer Herzinsuffizienz entgegenwirken und auch bei der Niereninsuffizienz einen wichtigen Bestandteil der Therapie darstellen. Auch bei diesem Ergebnis gilt zu berücksichtigen, dass auf Basis der geringen Fallzahl die vorliegende Datenlage keine eindeutige Aussage erlaubt.

## 6. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

### Einleitung

Tab. 1.1:	WHO-Klassifikation der Nierentumoren von 2016 .....	9
Tab. 1.2:	WHO-Grading .....	9
Tab. 1.3:	Tumorausdehnung nach TNM-Klassifikation entsprechend UICC .....	10
Tab. 1.4:	Lymphknotenbefall nach TNM-Klassifikation entsprechend UICC .....	10
Tab. 1.5:	Fernmetastasen nach TNM-Klassifikation entsprechend UICC .....	10
Tab. 1.6:	UICC-Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation .....	10
Tab. 1.7:	Änderungen der TNM-Klassifikation von 2002 zu 2010 .....	11
Tab. 1.8:	Robson-Klassifikation .....	11
Tab. 1.9:	hämatogene Metastasierung des NZK .....	12
Tab. 1.10:	Nachsorgeschema nach Behandlung eines NZK .....	16
Tab. 1.11:	Überlebenswahrscheinlichkeit nach histologischem Subtyp .....	17
Tab. 1.12:	Prognosemodelle mit C-Index .....	19
Tab. 1.13:	Prognosemodelle mit verwendeten Faktoren .....	20

### Material und Methoden

Tab. 2.1:	Rauchstatus .....	24
Tab. 2.2:	Medikamenteneinnahme .....	24
Tab. 2.3:	Messung des Blutdrucks .....	25
Tab. 2.4:	Kreatinin .....	26
Tab. 2.5:	Übergewicht .....	27
Tab. 2.6:	TNM-Tumorstadium .....	27
Tab. 2.7:	UICC-Stadium .....	28
Tab. 2.8:	Charlson-Komorbiditätsindex .....	28
Tab. 2.9:	Einteilung des Charlson-Score in Schweregrade .....	28
Tab. 2.10:	Beobachtungszeitraum .....	29

### Ergebnisse

Tab. 3.1:	Geschlechtsverteilung der Stichprobe .....	30
Tab. 3.2:	Altersverteilung der Stichprobe .....	30
Tab. 3.3:	Verteilung der OP-Verfahren .....	30
Abb. 3.1:	Häufigkeitsverteilung des Alters innerhalb der Stichprobe .....	31
Tab. 3.4:	Verteilung der UICC-Stadien nach Patientenzahl .....	31
Abb. 3.2:	Verteilung der UICC-Stadien .....	32

Tab. 3.5:	Eingetretene Ereignisse (Tod) „frühes Tumorstadium“ und „fortgeschrittenes Tumorstadium“ .....	33
Abb. 3.3:	Überlebensverteilung für die Stichprobe „frühes Tumorstadium“ im Vergleich zu „fortgeschrittenes Tumorstadium“ .....	33
Tab. 3.6:	Eingetretene Ereignisse (Tod) „Rauchen“ und „Nicht Rauchen“ .....	34
Abb. 3.4:	Überlebensverteilung für die Stichprobe „Rauchen“ im Vergleich zu „Nicht Rauchen“ .....	35
Tab. 3.7:	Eingetretene Ereignisse (Tod) „keine Diuretikaeneinnahme“ und „Diuretikaeneinnahme“ .....	36
Abb. 3.5:	Überlebensverteilung für die Stichprobe „Diuretikaeneinnahme“ im Vergleich zu „keine Diuretikaeneinnahme“ .....	36
Tab. 3.8:	Eingetretene Ereignisse (Tod) „Analgetikaeneinnahme“ und „keine Analgetikaeneinnahme“ .....	37
Abb. 3.6:	Überlebensverteilung für die Stichprobe „Analgetikaeneinnahme“ im Vergleich zu „keine Analgetikaeneinnahme“ .....	38
Tab. 3.9:	Eingetretene Ereignisse (Tod) „kein Hypertonus“ und „Hypertonus“ .....	39
Abb. 3.7:	Überlebensverteilung für die Stichprobe „Hypertonus“ im Vergleich zu „kein Hypertonus“ .....	39
Tab. 3.10:	Eingetretene Ereignisse (Tod) „keine ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“ und „ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“ .....	40
Abb. 3.8:	Überlebensverteilung für die Stichprobe „ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“ im Vergleich zu „keine ausgeprägte Verschlechterung der Nierenfunktion“ .....	41
Tab. 3.11:	Eingetretene Ereignisse (Tod) „Übergewicht“ und „kein Übergewicht“ .....	42
Abb. 3.9:	Überlebensverteilung für die Stichprobe „Übergewicht“ im Vergleich zu „kein Übergewicht“ .....	42
Tab. 3.12:	Eingetretene Ereignisse (Tod) mit „Keine/leichte Komorbidität“ und „Schwere Komorbidität“ des Charlson Score .....	43
Abb. 3.10:	Überlebensverteilungen für die Stichprobe Schweregrad des Charlson-Komorbiditätsindex: Vergleich des Merkmals „keine/leichte Komorbidität“ mit „schwere Komorbidität“ .....	44
Tab. 3.13:	Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse .....	45
Tab. 3.14:	Zusammenfassung der Überlebensstatistiken in Abhängigkeit zu den untersuchten Merkmalen .....	46



## 7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Hautmann R, Huland H. Urologie. *Springer Verlag* 2006: p 187-197.
- 2 Kath R. Nierenzellkarzinom.  
[http://www.onkodin.de/e2/e7434/e7465/index\\_gerhtml](http://www.onkodin.de/e2/e7434/e7465/index_gerhtml) 2003.
- 3 Sökeland J. Urologie. *Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York* 2004 p. 284.
- 4 Zentrum für Krebsregisterdaten; Robert Koch Institut.  
[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/kid\\_2015\\_c64\\_nierepdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c64_nierepdf?__blob=publicationFile) 2015.
- 5 Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7: 245-257.
- 6 Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, Latif F, Liu S, Chen F, Duh FM. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7: 85-90.
- 7 Roigas J. Nierenbeteiligung bei der VHL Erkrankung. *VHL-Rundbrief 2009 Nov: Berlin* 2009.
- 8 Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361: 2059-2067.
- 9 Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, Wood CG, Wu X. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18: 801-807.
- 10 Ashida S, Okuda H, Chikazawa M, Tanimura M, Sugita O, Yamamoto Y, Nakamura S, Moriyama M, Shuin T. Detection of circulating cancer cells with von hippel-lindau gene mutation in peripheral blood of patients with renal cell carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2000;6: 3817-3822.
- 11 Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *International journal of cancer* 2005;114: 101-108.
- 12 Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371: 569-578.
- 13 Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jr., Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343: 1305-1311.
- 14 Weikert S, Boeing H, Pischon T, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Becker N, Linseisen J, Trichopoulou A, Moutokalakis T, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Verschuren

- WM, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, González CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Allen N, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Ferrari P, Norat T, Riboli E. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167: 438-446.
- 15 Blom JH<sup>1</sup>, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *European urology* 2009;55: 28-34.
  - 16 Brüning T, Pesch B, Wiesenhütter B, Rabstein S, Lammert M, Baumüller A, Bolt HM. Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany. *Am J Ind Med* 2003;43: 274-285.
  - 17 McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006;33: 527-533.
  - 18 Gregoire JR, Torres VE, Holley KE, Farrow GM. Renal epithelial hyperplastic and neoplastic proliferation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1987;9: 27-38.
  - 19 Doehn C. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinom. 09/2015: 203.
  - 20 Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. *Wiley-Blackwell* 2009: p.255-257.
  - 21 Gumpp V, Henß H. Klinisches Krebsregister Kodierhilfe. *Comprehensive Cancer Center Freiburg* 2010: p. 6.
  - 22 Fischer C, Oberneder R. Nierenzellkarzinom. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien. *Deutsche Krebsgesellschaft, W Zuckschwerdt Verlag* 2008.: p. 103-112.
  - 23 Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. TNM Klassifikation maligner Tumoren (UICC International Union Against Cancer). *Springer Verlag* 2005: p.181-183.
  - 24 Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World journal of urology* 2010;28: 319-327.
  - 25 Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988;61: 1639-1651.
  - 26 Holzgraefe M. Langzeitprognose des Nierenzellkarzinoms in Abhängigkeit von Staging, Grading und Art der Therapie. *Philipps-Universität Marburg, Dissertation* 2005.: p.80-81.
  - 27 Scher HI, Motzer RJ. Bladder and Renal Cell Carcinomas. *Harrison's principals of internal medicine* 2005: p. 540-541.

- 28 Keller C, Burkarth C, Geberth SK. Praxis der Nephrologie. *Springer Verlag* 2002: p.165-180.
- 29 Grabensee B. Checkliste Nephrologie. *Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York* 2002: p.158-161.
- 30 Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology* 2010: p.5-44.
- 31 Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology* 2015;67: 913-924.
- 32 Antonelli A, Ficarra V, Bertini R, Carini M, Carmignani G, Corti S, Longo N, Martorana G, Minervini A, Mirone V, Novara G, Serni S, Simeone C, Simonato A, Siracusano S, Volpe A, Zattoni F, Cunico SC. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU international* 2012;109: 1013-1018.
- 33 Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, Wagner AA, McKiernan JM, Allaf ME.. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *European urology* 2015;68: 408-415.
- 34 Patel N, Cranston D, Akhtar MZ, George C, Jones A, Leiblich A, Protheroe A, Sullivan M. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU international* 2012;110: 1270-1275.
- 35 MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ, Dahm P, Canfield SE, McClinton S, Griffiths TR, Ljungberg B, N'Dow J. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *European urology* 2012;61: 972-993.
- 36 MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ, Dahm P, Canfield SE, McClinton S, Griffiths TR, Ljungberg B, N'Dow J. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *European urology* 2012;62: 1097-1117.
- 37 Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Conort P, Bitker MO, Chartier-Kastler E, Richard F, Rouprêt M. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *The Journal of urology* 2009;181: 35-41.
- 38 Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *The Journal of urology* 2009;182: 1271-1279.

- 39 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. *The Lancet Oncology* 2006;7: 735-740.
- 40 Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *European urology* 2014;65: 372-377.
- 41 Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *The Journal of urology* 2009;181: 55-61; discussion 61-52.
- 42 Tait C, Tandon S, Baker L, Goodman C, Townell N, Nabi G. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies. *Surgical endoscopy* 2011;25: 3154-3161.
- 43 Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, Bader M, Tilki D, Roosen A, Karl A, Reich O, Khoder WY, Wyler S, Stief CG, Staehler M, Bachmann A. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU international* 2009;104: 470-475.
- 44 Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *The Journal of urology* 2007;177: 862-866.
- 45 Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *The Journal of urology* 2007;178: 41-46.
- 46 Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *Journal of endourology* 2008;22: 953-957.
- 47 Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, Laguna MP, Marberger M, Montorsi F, Polascik TJ, Ukimura O, Zhu G. Treatment of localised renal cell carcinoma. *European urology* 2011;60: 662-672.
- 48 Merseburger AS, Herrmann TR, Shariat SF, Kyriazis I, Nagele U, Traxer O, Liatsikos EN. EAU guidelines on robotic and single-site surgery in urology. *European urology* 2013;64: 277-291.
- 49 Culp SH, Wood CG. Should patients undergoing surgery for renal cell carcinoma have a lymph node dissection? *Nat Clin Pract Urol* 2009;6: 126-127.



- 50 Bird VG, Carey RI, Ayyathurai R, Bird VY. Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. *Journal of endourology* 2009;23: 81-88.
- 51 Hui GC, Tuncali K, Tatli S, Morrison PR, Silverman SG. Comparison of percutaneous and surgical approaches to renal tumor ablation: metaanalysis of effectiveness and complication rates. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19: 1311-1320.
- 52 O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU international* 2007;99: 395-398.
- 53 Krambeck AE, Leibovich BC, Lohse CM, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma. *The Journal of urology* 2006;176: 1990-1995; discussion 1995.
- 54 Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *The Journal of urology* 2004;171: 1071-1076.
- 55 Spiess PE, Fishman MN. Cytoreductive nephrectomy vs medical therapy as initial treatment: a rational approach to the sequence question in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2010;17: 269-278.
- 56 Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, Tostain J, Mulders PF, Bensalah K, Artibani W, Salomon L, Zigeuner R, Valéri A, Descotes JL, Rambeaud JJ, Méjean A, Montorsi F, Bertini R, Patard JJ. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *European urology* 2009;55: 287-295.
- 57 Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *The Journal of urology* 2000;163: 426-430.
- 58 Ficarra V, Galfano A, Novara G, Iafrate M, Brunelli M, Secco S, Cavalleri S, Martignoni G, Artibani W. Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. *World journal of urology* 2008;26: 115-125.
- 59 Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27: 612-624.
- 60 Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, Cheville JC. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology* 2010;183: 1309-1315.

- 61 Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *The Journal of urology* 2002;168: 2395-2400.
- 62 Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guillé F, Patard JJ. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *The Journal of urology* 2006;175: 859-863.
- 63 Sengupta S, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, Thompson RH, Webster WS, Frank I, Zincke H, Blute ML, Kwon ED. The preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Cancer* 2006;106: 304-312.
- 64 Chamie K, Klopfer P, Bevan P, Störkel S, Said J, Fall B, Beldegrun AS, Pantuck AJ. Carbonic anhydrase-IX score is a novel biomarker that predicts recurrence and survival for high-risk, nonmetastatic renal cell carcinoma: Data from the phase III ARISER clinical trial. *Urologic oncology* 2015;33: 204 e225-233.
- 65 Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85: 984-990.
- 66 McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002;59: 816-820.
- 67 Shirasaki Y, Tsushima T, Saika T, Nasu Y, Kumon H. Kidney function after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 2004;64: 43-47; discussion 48.
- 68 Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *European urology* 2007;51: 614-620.
- 69 Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75: 1236-1242.
- 70 Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Marechal JM, Klotz L, Skinner E, Keane T, Claessens I, Sylvester R. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *European urology* 2011;59: 543-552.
- 71 Kim SP, Thompson RH. Kidney function after partial nephrectomy: current thinking. *Current opinion in urology* 2013;23: 105-111.

- 72 Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Groselj-Strele A, Pummer K, Zigeuner R. Predictive ability of the 2002 and 2010 versions of the Tumour-Node-Metastasis classification system regarding metastasis-free, cancer-specific and overall survival in a European renal cell carcinoma single-centre series. *BJU international* 2013;111: E191-195.
- 73 Cindolo L, de la Taille A, Romis L, Abbou CC, Altieri V, Rodriguez A, Patard JJ. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU international* 2003;92: 901-905.
- 74 Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T, Epstein JI, Marshall FF, Kavoussi LR. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology* 2001;58: 141-145.
- 75 Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001;19: 1649-1657.
- 76 Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *The Journal of urology* 2001;166: 63-67.
- 77 Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, Cindolo L, De la Taille A, Tostain J, Mulders PF, Salomon L, Zigeuner R, Prayer-Galetti T, Chautard D, Valeri A, Lechevallier E, Descotes JL, Lang H, Mejean A, Patard JJ. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25: 1316-1322.
- 78 Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97: 1663-1671.
- 79 Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, McKiernan J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *The Journal of urology* 2005;173: 48-51.
- 80 Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999;17: 2530-2540.
- 81 Manola J, Royston P, Elson P, McCormack JB, Mazumdar M, Négrier S, Escudier B, Eisen T, Dutcher J, Atkins M, Heng DY, Choueiri TK, Motzer R, Bukowski R. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. *Clinical cancer*

*research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2011;17: 5443-5450.

- 82 Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigl BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27: 5794-5799.
- 83 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 1987;40: 373-383.
- 84 Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *The Journal of urology* 2003;169: 105-109.
- 85 Hennis PM, Kroeze SG, Bosch JL, Jans JJ. Impact of comorbidity on complications after nephrectomy: use of the Clavien Classification of Surgical Complications. *BJU international* 2012;110: 682-687.
- 86 Kutikov A, Egleston BL, Canter D, Smaldone MC, Wong YN, Uzzo RG. Competing risks of death in patients with localized renal cell carcinoma: a comorbidity based model. *The Journal of urology* 2012;188: 2077-2083.
- 87 Delahunt B, Kittelson JM, McCredie MR, Reeve AE, Stewart JH, Bilous AM. Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters. *Cancer* 2002;94: 658-664.
- 88 Lau WK, Cheville JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology* 2002;59: 532-537.
- 89 Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000;89: 604-614.
- 90 Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED, Frank I, Zincke H, Blute ML. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *The Journal of urology* 2005;174: 1218-1221.

- 91 Bedke J, Buse S, Pritsch M, Macher-Goeppinger S, Schirmacher P, Haferkamp A, Hohenfellner M. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU international* 2009;103: 1349-1354.
- 92 Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2008;8: 387.
- 93 Ehdaie B, Furberg H, Zabor EC, Hakimi AA, Russo P. Comprehensive assessment of the impact of cigarette smoking on survival of clear cell kidney cancer. *The Journal of urology* 2014;191: 597-602.
- 94 Oh WK, Manola J, Renshaw AA, Brodtkin D, Loughlin KR, Richie JP, Shapiro CL, Kantoff PW. Smoking and alcohol use may be risk factors for poorer outcome in patients with clear cell renal carcinoma. *Urology* 2000;55: 31-35.
- 95 Thrasher JB, Robertson JE, Paulson DF. Expanding indications for conservative renal surgery in renal cell carcinoma. *Urology* 1994;43: 160-168.
- 96 Parker A, Lohse C, Cheville J, Leibovich B, Igel T, Blute M. Evaluation of the association of current cigarette smoking and outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2008;15: 304-308.
- 97 Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Does diuretic therapy increase the risk of renal cell carcinoma? *Am J Cardiol* 1999;83: 1090-1093.
- 98 Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Sega R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. *Curr Drug Saf* 2007;2: 125-133.
- 99 Grossman E, Messerli FH. Diuretics and renal cell carcinoma--What is the risk/benefit ration? *Kidney Int* 1999;56: 1603-1604.
- 100 Schmieder RE, Delles C, Messerli FH. Diuretic therapy and the risk for renal cell carcinoma. *Journal of nephrology* 2000;13: 343-346.
- 101 Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, Yu MC. Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1999;81: 542-548.
- 102 Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *International journal of cancer* 2014;134: 384-396.
- 103 McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, Mellemegaard A, Schlehofer B, Niwa S. International renal-cell cancer study. II. Analgesics. *International journal of cancer* 1995;60: 345-349.
- 104 Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2007;166: 932-940.

- 105 Daugherty M, Bratslavsky G. Compared with radical nephrectomy, nephron-sparing surgery offers a long-term survival advantage in patients between the ages of 20 and 44 years with renal cell carcinomas ( $\leq 4$  cm): an analysis of the SEER database. *Urologic oncology* 2014;32: 549-554.
- 106 Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, Adami HO, Lee JE, Lee HM. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *International journal of cancer* 2013;132: 625-634.
- 107 Hyung SK, Chang WJ, Cheol K, Ja HK, Hyeon HK, Hae WL. The prognostic implication of body mass index on postoperative survival outcomes in Non-metastatic renal cell carcinoma *The Journal of urology* 2017;Vol. 197: 958.
- 108 Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Klipstein-Grobusch K, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Monninkhof E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Gurrea AB, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Kaaks R, Norat T, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer* 2006;118: 728-738.
- 109 Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, White E. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *The Journal of urology* 2013;190: 1657-1661.
- 110 Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M.. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22: 454-463.
- 111 Citterio G, Bertuzzi A, Tresoldi M, Galli L, Di Lucca G, Scaglietti U, Rugarli C. Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: retrospective analysis from 109 consecutive patients. *European urology* 1997;31: 286-291.
- 112 Chen ZF, Wu P, Zheng SB, Zhang P, Tan WL, Mao XM. Patient outcome and prognostic factors of renal cell carcinoma in clinical stage T(1-3)N(1-2)M(0): a single-institution analysis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011;31: 749-754.
- 113 Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Guillé F, Chopin DK, Lobel B. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *The Journal of urology* 2004;172: 858-862.
- 114 Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, Gupta PC, Hackshaw A, Matos E, Samet J, Sitas F, Smith J, Stayner L, Straif K, Thun MJ,

- Wichmann HE, Wu AH, Zaridze D, Peto R, Doll R. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96: 99-106.
- 115 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Tobacco smoking and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *IARC In press* 2002;83.
- 116 Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation* 2005;112: 489-497.
- 117 Herold G, Kindler J, Mellweg KP. *Innere Medizin*. 2010: 237-242; 609-612.

## 8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Oliver Heidepriem, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Einfluss prognostischer Parameter und bestehender Komorbidität auf das postoperative Gesamtüberleben von Nierenzellkarzinompatienten*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift



## **9. LEBENSLAUF**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **10. DANKSAGUNG**

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Steffen Weikert für seine außerordentliche Geduld bei den Korrekturen und seinen konstruktiven Kritiken die in erheblichem Maße zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen haben.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Roggensack für seine hilfreichen Anmerkungen zur Auswertung der Statistiken und Herrn Andreas Huss für seinen ausgeprägten Beitrag zum Lektorat dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich meiner Mutter Christine Heidepriem und meinen Geschwister Sebastian Heidepriem und Gitta Kölpin für ihre immerwährende Unterstützung danken.

Meinen langjährigen Freunden Dr. Seyavash Amini und Dr. Ehsan Khaljani danke ich für ihre motivierenden Ratschläge, ebenso wie meinem Schulfreund Chidobe Ogbukagu und meinem Studienfreund Hanno Jaoulak.

Ein großer Dank gilt meiner Partnerin Isabella Hase für Rückhalt und Verständnis während der beschwerlichen Perioden dieser Arbeit.

In Dankbarkeit möchte ich diese Arbeit meinem Vater Stefan Kölpin widmen.