

Aus der Klinik für Urologie und Urologische Onkologie
der Medizinischen Hochschule Hannover
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Markus A. Kuczyk

**Der Body Mass-Index als Prognosefaktor für Patienten mit
klarzelligem Nierenzellkarzinom**



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin in der
Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von

Sandra Waalkes
geboren in Kairo, Ägypten

Hannover 2010

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover am 21.06.2011

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Prof. Dr. med. Dieter Bitter-Suermann
Betreuer der Arbeit: Prof. Dr. med. Markus Antonius Kuczyk
Referent: Prof. Dr. med. Christoph Reuter
Koreferent: Prof. Dr. med. Thomas Buhr

Tag der mündlichen Prüfung: 21.06.2011

Promotionsausschussmitglieder:
Prof. Dr. med. Michael Peter Manns
Prof. Dr. med. Karsten Knobloch
Prof. Dr. med. Anibh Das

Diese Arbeit widme ich meinem Vater und meiner Großmutter als Andenken.

Meiner Mutter als Zeichen der Hochachtung vor Ihrer Lebensleistung.

1. Originalarbeit.....	1
2. Zusammenfassung.....	7
3. Literaturverzeichnis.....	15
4. Lebenslauf.....	19
5. Veröffentlichungen.....	22
6. Danksagung.....	27
7. Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nr. 5 und 6 PromO.....	28

2. Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom (NZK) stellt europaweit 2-3% aller humanen Malignome und ist somit nach dem Prostatakarzinom und dem Urothelkarzinom der Harnblase der dritthäufigste urologische Tumor. In Relation zur Gesamtheit urologischer Malignome zeigt das Nierenzellkarzinom dabei mit über 40% die höchste tumorbedingte Sterblichkeit (GEKID, 2008). Mit 6-11 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner ist die Inzidenz in den westlichen Industrieländern unter Einschluss der USA um etwa das Fünffache innerhalb der letzten 20 Jahre angestiegen. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 67 und 71 Jahre für Männer bzw. Frauen (GEKID, 2008), Männer sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen als das weibliche Geschlecht (Vogelzang et al., 1998). Mit einem Anteil von ca. 70-80% gegenüber anderen histologischen Differenzierungen ist das klarzellige Nierenzellkarzinom der häufigste feingewebliche Subtyp (Heidelberg-Rochester-Klassifikation; Kovacs et al., 1997; Störkel et al., 1997):

Klarzelliges Nierenkarzinom (etwa 70-80%)	<ul style="list-style-type: none">• weisen zumeist klarzelliges oder eosinophiles Zytoplasma auf• Ursprung: Zellen proximales Tubulussystem
Papilläres Nierenkarzinom (etwa 10-15%)	<ul style="list-style-type: none">• entspricht dem chromophilen Nierenkarzinom• häufig multifokal und/oder bilateral• Männer sind häufiger betroffen• Ursprung: Zellen proximales Tubulussystem
Chromophobes Nierenkarzinom (etwa 5-7%)	<ul style="list-style-type: none">• Ursprung: Schaltzellen kortikaler Sammelrohranteil
Sammelrohr- / Duct-Bellini-Karzinom (< 1%)	<ul style="list-style-type: none">• klinisch aggressiv wachsender Tumor mit früher Metastasierungsneigung• Ursprung: Hauptzellen kortikaler Sammelrohranteil
Unklassifizierbares Nierenkarzinom (etwa 3-5%)	<ul style="list-style-type: none">• können nicht eindeutig einer der oben genannten Gruppen zugeordnet werden

Das Nierenzellkarzinom ist eine Erkrankung mit zum Teil unvorhersehbaren klinischen Verläufen. Während Patienten mit initial kurativ intentionierter Tumoresektion noch nach über 10 Jahren Spätrezidive entwickeln können, werden im Gegensatz hierzu Langzeitverläufe metastasierter Nierenzellkarzinome mit einem über Jahre stabilen klinischen Verlauf berichtet. Aus diesen unterschiedlichen Krankheitsverläufen ergibt sich vor dem Hintergrund der steigenden Inzidenz die Notwendigkeit, solche Prognosefaktoren zu identifizieren, die es erlauben, den im Einzelfall zu erwartenden klinischen Verlauf vorherzusagen, um so an den jeweiligen Patienten individuell adaptierte Therapiebeziehungsweise Nachsorgekonzepte zu etablieren. Bisher identifizierte Parameter von prognostischer Relevanz umfassen:

- **genetische Prädisposition** (Vogelzang et al., 1998; Lonser et al., 2003)
- **dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz** (Brennan et al., 1991)
- **polyzystische Nierendegeneration** (Vogelzang et al., 1998)
- **Adipositas** (Cow et al., 2000; Calle et al., 2003)
- **arterielle Hypertonie** (Flaherty et al., 2005; Chow et al., 2000)
- **Diabetes mellitus** (Lindblad et al., 1999)
- **Nikotinabusus** (Dhote et al., 2000; Flaherty et al., 2005)
- **Diuretika** (insbesondere Thiazidpräparate) (Dhote et al., 2000)
- **Toxizide** (Asbest, Cadmium, Petroleum, Schwermetallen, Arsen, Trichlorethylen) (Mandel et al., 1995)

Die Adipositas stellt einen wichtigen Risikofaktor im Rahmen der Pathogenese des Nierenzellkarzinoms dar. Als mögliche Ursache für die höhere Tumorzinzidenz bei adipösen Patienten wurden hormonelle Veränderungen (erhöhter Östrogenspiegel, hohe Insulinspiegel, hohe Konzentrationen durch im Fettgewebe gebildeter Wachstumsfaktoren wie TGF (transforming growth factor)), Veränderungen des Cholesterinstoffwechsels, sowie Alterationen des Immunsystems diskutiert (Cow et al., 2000; Moyad, 2001; Calle et al., 2003; Pischon et al., 2006). Neben dem Nierenzellkarzinom wurde für verschiedene andere Karzinomentitäten ein Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und dem individuell zu erwartenden klinischen Verlauf postuliert. So konnte für das Mammakarzinom gezeigt werden, dass ein hoher BMI ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) mit einem

erhöhten Risiko für karzinomassoziiertes bzw. tumorspezifisches Versterben einhergeht (Dal Maso et al., 2008). So fanden Dawood et al. (Dawood et al., 2008) für Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom und einem hohen BMI ein, im Vergleich mit normal- oder untergewichtigen Patienten, signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben beziehungsweise Gesamtüberleben. Analog hierzu konnten Efstathiou et al. (Efstathiou et al., 2007) für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom einen Zusammenhang zwischen dem BMI bei Diagnosestellung und der klinischen Prognose herstellen. Für das Nierenzellkarzinom, einem nur teilweise hormonabhängigen Tumor, ist der mögliche Zusammenhang zwischen Adipositas und der zur Tumorinduktion bzw. stabilen malignen Transformation renaler Epithelzellen führenden pathogenetischen Mechanismen weitgehend unverstanden.

Neben der Identifizierung an der Tumorentstehung substantiell beteiligter Mechanismen zielen gegenwärtige Bemühungen also auch auf die Identifizierung prognostisch relevanter Parameter ab. Neben den bislang beschriebenen „klassischen“ Prognosefaktoren, die beispielsweise die TNM-Klassifizierung (Histologischer Subtyp, Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Metastasierungsstatus, Veneninvasion) umfassen, werden genetische Alterationen hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit für Patienten mit Nierenzellkarzinom diskutiert (Kovacs et al., 1997; Störkel et al., 1997). Die Identifizierung zusätzlicher Prognosefaktoren wäre insofern hilfreich, als sich hieraus Konsequenzen im Sinne eines individualisierten Konzeptes für die Nachsorge oder die Indikationsstellung zu einem adjuvanten Behandlungsansatz nach operativer Primärtherapie ergeben könnten. Trotz solcher Bemühungen gelingt es aber bisher nicht, den Krankheitsverlauf unter Berücksichtigung der beschriebenen „klassischen“ oder auch zusätzlicher genetischer Charakteristika so zu präzisieren, als dass vor diesem Hintergrund beispielsweise die Etablierung einer an den einzelnen Patienten angepassten, also individualisierten therapeutischen Strategie gelänge.

Konnte einerseits gezeigt werden, dass bei adipösen Patienten eine klarzellige Differenzierung, die im allgemeinen mit einer limitierten klinischen Prognose korreliert wird, überrepräsentiert ist, wiesen andererseits einzelne bisher verfügbare Serien paradoxerweise auf eine bei adipösen Patienten bessere klinische Prognose im Vergleich mit der von normalgewichtigen Patienten hin (Yu et al., 1991; Kamat et al., 2004; Schips et al., 2004; Parker et al., 2006). Darüber hinaus fand sich eine schlechtere Prognose für

Patienten mit Untergewicht zum Zeitpunkt der operativen Primärbehandlung (Haferkamp et al., 2008). Andere Autoren konnten demgegenüber keinen Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und dem klinischen Verlauf nach Resektion des Primärtumors aufzeigen (Donat et al., 2006). Aufgrund dieser bisher kontroversen Ergebnisse war es Gegenstand der vorliegenden Arbeit die Korrelation zwischen dem über den Body Mass-Index erfassten Körpergewicht und der klinischen Prognose von Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom systematisch zu untersuchen.

In die vorliegende Untersuchung wurden 1338 Patienten, die in der Klinik für Urologie und Urologische Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover, sowie in der Klinik für Urologie des Universitäts-Klinikums Marburg zwischen 1991 und 2005 wegen der Diagnose eines klarzelliges Nierenzellkarzinoms operativ behandelt wurden, eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten [855 (63,9%) Männer und 483 (36,1%) Frauen] betrug 62,6 (19-89) Jahre. Der primäre Endpunkt der Studie war das tumorspezifische Überleben.

Die verschiedenen BMI-Subgruppen (in kg/m^2) wurden mit weiteren Tumor- und Patientencharakteristika, sowie den nach operativer Therapie beobachteten klinischen Verläufen mittels uni- und multivariater statistischer Analyse korreliert. Die Klassifikation des BMI erfolgte entsprechend der aktuellen WHO-Definition (<http://www.who.int/bmi; 2000>):

BMI (kg/m^2)	Ernährungszustand
< 18,5	Untergewichtig
18,5-24,99	Normalgewichtig
25-29,99	Übergewichtig
30-34,99	Adipositas Grad I
35-39,99	Adipositas Grad II
> 40	Adipositas Grad III

Insgesamt waren nach WHO-Kriterien lediglich 14 (1,0%) bzw. 444 (33,2%) aller Patienten unter- oder normalgewichtig. Demgegenüber wurden 593 (44,3%) / 287 (21,4%) Patienten als prä-adipös/adipös eingestuft. Aufgrund der geringen Fallzahl untergewichtiger Patienten wurden diese in den weiteren statistischen Analysen nicht mehr

als eigenständiges Kollektiv betrachtet, weshalb die Klassifikation der Patienten entsprechend dem BMI in vier verschiedene Gruppen erfolgte: normalgewichtig, $< 25 \text{ kg/m}^2$; übergewichtig, $25\text{-}29,99 \text{ kg/m}^2$; adipös Grad I, $30\text{-}34,99 \text{ kg/m}^2$; adipös Grad II–III, $> 35 \text{ kg/m}^2$.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit für die Gesamtgruppe ($n=1338$) betrug 5,1 Jahre. Innerhalb dieses Zeitraumes verstarben 509 Patienten aufgrund eines Tumorprogresses [421 (31,5%)] oder einer anderen Ursache [88 (6,6%)]. Der mittlere BMI für die Gesamtgruppe betrug $27,1$ ($SD\pm 4,6$), wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern ($27,0\pm 4,1$) und Frauen ($27,2\pm 5,4$) identifizieren ließ ($p = 0,4$; t-Test). Patienten, die jünger waren als der Durchschnitt wiesen demgegenüber signifikant höhere BMI-Werte auf als die Patienten, deren Alter über dem berechneten Mittel von 62,6 Jahren lag ($27,4\pm 4,9$ vs. $26,8\pm 4,3$; $p = 0,03$; t-Test).

In der Kaplan-Meier-Analyse fand sich im Hinblick auf das tumorspezifische Langzeitüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der vier entsprechend dem BMI gebildeten Subgruppen ($p < 0,001$; Abb. 1a). Dabei wiesen adipöse Patienten (Grad II-III) mit einem BMI von $> 35 \text{ kg/m}^2$ die höchste Überlebensrate (85,6%) innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von 5,1 Jahren auf.

In einer nachfolgenden Subgruppenanalyse fand sich zwar eine Korrelation zwischen dem BMI im Sinne einer Adipositas und dem Langzeitüberleben von Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum ($pT1\text{-}2$, $N/M0$) ($p < 0,001$; Abb. 1b), jedoch konnte dies nicht für Patienten mit lokal fortgeschrittenem ($pT \geq 3$) oder zum Zeitpunkt der Primärdiagnose metastasiertem Tumor ($N/M+$) gezeigt werden ($p = 0,58$; Abb. 1c). In einer im Anschluss durchgeführten multivariaten Analyse unter Einschluss zusätzlicher, etablierter Parameter von prognostischer Relevanz, die das Tumorstadium, den Differenzierungsgrad, eine lymphogene oder viszerale Metastasierung, sowie das Geschlecht als Kovariablen umfassten, konnte die Bedeutung der Adipositas ($BMI \geq 25$) für Patienten mit lokal begrenztem Tumorwachstum ($pT1\text{-}2$, $N/M0$) im Sinne eines unabhängigen Prognosefaktors bestätigt werden (Hazard Ratio 0,93; $p = 0,001$, Cox-Regressionsanalyse; Tabelle 2). Demgegenüber erwies sich die Adipositas für Patienten mit lokal bzw. systemisch fortgeschrittener Erkrankung ($pT \geq 3$ und/oder $N/M+$) auch in der multivariaten statistischen Analyse nicht als Variable von unabhängiger prognostischer Bedeutung ($p = 0,864$; Cox-Regressionsanalyse; Tabelle 2).

Mehrere epidemiologische Untersuchungen konnten Adipositas als Risikofaktor für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms identifizieren, wobei adipöse Patienten eine übermäßige Tendenz zur Entwicklung einer klarzelligen Differenzierung aufwiesen (Calle et al., 2003; Dhote et al., 2000; Wolk et al., 2001; Pan et al., 2004). Die diesbezüglich größte Serie, die mehr als 900.000 U.S. - Amerikaner über einen Zeitraum von mehr als 16 Jahren einschloss, wurde im Jahre 2003 vorgestellt (Calle et al., 2003). Adipöse zeigten dabei ein signifikant erhöhtes generelles Risiko für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms (Hazard Ratio für Männer: 1,7; Frauen: 4,7). Lowrance et al. (Lowrance et al., 2009) wiesen unter Berücksichtigung von 1600 Patienten auf den BMI im Sinne eines unabhängigen Prognosefaktors für die Entwicklung eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms hin. Obwohl einer klarzelligen Differenzierung ein, im Vergleich mit anderen Tumorentitäten, wie beispielsweise den papillären oder chromophoben Tumoren, ausgeprägteres biologisches Aggressivitätsverhalten zugeschrieben wird, postulierten demgegenüber mehrere Arbeiten eine für Patienten mit klarzelligem Karzinom, aber hohem BMI, bessere klinische Prognose im Vergleich mit normal- oder gar untergewichtigen Patienten. Innerhalb dieser Serien ergaben sich aber deutliche Limitationen aus teilweise kleinen und hinsichtlich des histologischen Subtyps inhomogenen Patientenkollektiven (Kamat et al., 2004; Yu et al., 1991), kurzen Nachbeobachtungszeiten (Kamat et al., 2004; Donat et al., 2006), dem Ausschluss höherer Tumorstadien (Kamat et al., 2004), einer unkonventionellen Definition der Adipositas (Yu et al., 1991), sowie der Berechnung des Gesamt- statt des tumorspezifischen Überlebens (Yu et al., 1991; Donat et al., 2006). Zudem konnte ein erhöhter BMI lediglich im Rahmen univariater Analysen mit einer kompromittierten klinischen Prognose korreliert werden (Schips et al., 2004; Donat et al., 2006; Parker et al., 2006; Haferkamp et al., 2008). Lediglich in der Serie von Kamat et al. (Kamat et al., 2004), die ausschließlich Patienten mit nicht metastasierter Erkrankung (pT1-3, N/M0) einschloss, wurde in Übereinstimmung mit den eigenen Daten ein hoher BMI als Variable von unabhängiger prognostischer Bedeutung identifiziert. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigten adipöse Patienten 5 Jahre nach Primärtherapie ein im Vergleich mit normal- oder untergewichtigen Patienten signifikant längeres tumorspezifisches Langzeitüberleben. In Ergänzung zu Kamat et al. (Kamat et al., 2004) konnte jedoch die eigene Subgruppenanalyse den BMI insbesondere für Patienten mit frühem bzw. noch lokal begrenztem Tumorstadium (pT1-2, N/M0) als Variable von unabhängigem prognostischen Wert identifizieren. Für Patienten mit lokal

fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung fand sich die Adipositas demgegenüber nicht mit einer besseren klinischen Prognose korreliert.

Die Ursache für den positiven Einfluss des Übergewichtes auf das tumorspezifische Überleben von Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom ist ungeklärt. Entsprechend der Annahme von Yu et al. (Yu et al., 1991), dass die bei adipösen Patienten größere perirenale Fettmasse eine Barriere für die weitere lokale Ausdehnung des Tumors darstellt, müssten nach Nierenteilresektion mit Erhalt der Fettkapsel im Vergleich mit den mittels radikaler Nephrektomie behandelten Patienten häufiger Lokalrezidive beobachtet werden, was aber nicht der allgemeinen klinischen Erfahrung entspricht (Kirkali, 2007; Olbert et al., 2006). Es ist daher eher zu vermuten, dass noch nicht näher identifizierte Faktoren im Sinne eines multifaktoriellen Geschehens unter Einschluss auch hormoneller/endokriner Veränderungen für den positiven Effekt des Übergewichtes auf die Prognose von Patienten mit organbegrenztem Nierenzellkarzinom verantwortlich sind. Es konnte gezeigt werden, dass adipöse Patienten ein höheres Risiko für die Entwicklung eines klarzelligen Karzinoms aufweisen und diesem ein im Vergleich mit papillären oder chromophoben Tumoren ausgeprägteres biologisches Aggressivitätsverhalten zugeschrieben wird. Dass adipöse Patienten mit klarzelligem Karzinom eine dennoch günstigere klinische Prognose aufweisen, könnte auf einen im Vergleich mit normal- oder untergewichtigen Patienten divergierenden genetischen Phänotyp des Tumors zurückzuführen sein.

Im Gegensatz zu Kamat et al. (Kamat et al., 2004) und Donat et al. (Donat et al., 2006), jedoch im Einklang mit Parker et al. (Parker et al., 2006), konnte für unser Patientenkollektiv gezeigt werden, dass die adipösen Patienten jünger waren als solche mit einem BMI von weniger als 25 kg/m². Ursächlich hierfür könnte die Tatsache sein, dass Übergewicht bereits in jüngerem Lebensalter die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms im Sinne eines pathogenetisch relevanten Faktors begünstigt (Asal et al., 1988; Yu et al., 1986).

In die Mechanismen der Tumorentstehung und Tumorprogression sind multiple molekulare Veränderungen involviert, wobei epigenetischen Phänomenen eine zentrale Rolle zugeschrieben wird. Daher werden zukünftige Untersuchungen darauf abzielen, funktionell wirksame Alterationen, deren Grundlage Faktoren wie Alter und Adipositas sein könnten, als molekulare Ursache für die Entwicklung und Progression des

Nierenzellkarzinoms zu untersuchen. Beispielsweise konnte unsere eigene Arbeitsgruppe zeigen, dass die Methylierung des RASSF1A-Tumorsuppressorgens bereits in normalem Nierengewebe durch Adipositas beeinflusst werden kann (Peters et al., 2007; Serth et al., 2008; Tezval et al., 2008).

Eine Limitation unserer Studie ist die Verwendung des Body Mass-Index als Gradmesser zur Bestimmung des Körperfettanteils. Ein durchtrainierter Athlet kann den gleichen BMI haben wie ein gleich großer übergewichtiger Mann. Es ist mittlerweile bekannt, dass nicht der quantitative Anteil, sondern die Verteilung des Körperfettes maßgebliche Bedeutung für die Entstehung anderer Krankheiten, wie z.B. kardiovaskulärer Erkrankungen, zukommt. Unter Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes könnten die von uns erhobenen Ergebnisse auf eine unter Umständen noch deutlichere Korrelation zwischen dem Anteil der Körperfettmasse und der Prognose von Patienten mit Nierenzellkarzinom hinweisen.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Untersuchung die Adipositas als unabhängige prognostisch relevante Variable für Patienten mit einem klarzelligen Nierenzellkarzinom in einem noch frühen Tumorstadium identifizieren. Der scheinbare Widerspruch zwischen der Tatsache, dass adipöse Patienten häufiger an einem Nierenzellkarzinom erkranken, sie aber eine im Vergleich mit nicht adipösen Patienten bessere klinische Prognose aufweisen, wird vermutlich nur durch weitere grundlagenbasierte Arbeiten auf molekularer Ebene zu klären sein.

3. Literaturverzeichnis

- Asal NR, Risser DR, Kadamani S, Geyer JR, Lee ET, Cherng N.
Risk factors in renal cell carcinoma: I. Methodology, demographics, tobacco, beverage use, and obesity.
Cancer Detect Prev 1988; 11:359-377.
- Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB.
Acquired renal cystic disease. Implications for the urologist.
Br J Urol 1991; 67:342.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ.
Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.
N Engl J Med 2003; 348:1625-38.
- 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.
- Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, Vercelli M, Falcini F, Franceschi S.
Prospective Analysis of Case-control studies on Environmental factors and health (PACE) study group. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer.
Int J Cancer 2008; 123:2188-94.
- Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, Kau SW, Islam R, Hortobagyi GN, Cristofanilli M.
Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer.
Clin Cancer Res 2008; 14:1718-25.
- Donat SM, Salzhauer EW, Mitra N, Yanke BV, Snyder ME, Russo P.
Impact of Body Mass-Index on survival of patients with surgically treated renal cell carcinoma.
J Urol 2006; 175:46-52.
- Dhote R, Pellicer-Coeuret M, Thiounn N, Debre B, Vidal-Trecan G.
Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention.
BJU Int 2000; 86:20-27.
- Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, Smith MR.
Obesity and mortality in men with locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 85-31.
Cancer 2007; 110:2691-9.
- Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Curhan GC.
A prospective study of Body Mass-Index, hypertension and smoking and the risk of renal cell carcinoma.
Cancer Causes Control 2005; 16:1099-1106.

GEKID-Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
Krebs in Deutschland.
Online Auskunft unter www.GEKID.de.

Haferkamp A, Pritsch M, Bedke J, Wagener N, Pfitzenmaier J, Buse S, Hohenfellner M.
The influence of Body Mass-Index on the long-term survival of patients with renal cell carcinoma after tumour nephrectomy.
BJU Int 2008; 101:1243-6.

Kamat AM, Shock RP, Naya Y, Rosser CJ, Slaton JW, Pisters LL.
Prognostic value of Body Mass-Index in patients undergoing nephrectomy for localized renal tumors.
Urology 2004; 63:46-50.

Kirkali Z.
The motion: open partial nephrectomy is the standard of care for small resectable solid renal masses.
Eur Urol 2007; 51:561-562.

Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Störkel S, van den Berg E, Zbar B.
The Heidelberg classification of renal cell tumours.
J Pathol 1997; 183:131-3.

Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergstrom A, Wolk A, Gridley G, McLaughlin JK, Nyren O, Adami HO.
The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer.
Diabetologia 1999; 42:107-12.

Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH.
Von Hippel-Lindau disease.
Lancet 2003; 361:2059-67.

Lowrance WT, Thompson RH, Yee DS, Kaag M, Donat SM, Russo P.
Obesity is associated with a higher risk of clear-cell renal cell carcinoma than with other histologies.
BJU Int 2009; 105:16-20.

Moyad MA.
Obesity, interrelated mechanisms, and exposures and kidney cancer.
Semin Urol Oncol 2001; 19:270-9.

Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Møller H, Møller A, Helmert U, Lindblad P, McCredie M, Adami HO.
International renal-cell cancer study. IV. Occupation.
Int J Cancer 1995; 61:601-5.

Olbert P, Hegele A, Schrader AJ.

DGU, EAU, AUA, ASCO 2006: Relevantes und Innovatives für die Urologische Onkologie in Klinik und Praxis.

Aktuelle Urol 2006; 37:401-410.

Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, Wen SW, Mao Y.

Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Association of obesity and cancer risk in Canada.

Am J Epidemiol 2004; 159:259-68.

Pantuck AJ, Klatte T, Patard JJ.

The impact of gender and age in renal cell carcinoma: age is an independent prognostic factor in women but not in men.

J Clin Oncol. 2008; 26: abstract 5091.

Parker AS, Lohse CM, Chevillie JC, Thiel DD, Leibovich BC, Blute ML.

Greater Body Mass-Index is associated with better pathologic features and improved outcome among patients treated surgically for clear cell renal cell carcinoma.

Urology 2006; 68:741-6.

Peters I, Vaske B, Albrecht K, Kuczyk MA, Jonas U, Serth J.

Adiposity and age are statistically related to enhanced RASSF1A tumor suppressor gene promoter methylation in normal autopsy kidney tissue.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16:2526-32.

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, Dorransoro 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).

Int J Cancer 2006; 118:728-38.

Schips L, Lipsky K, Zigeuner R, Gidaro S, Salfellner M, Rehak P, Pummer K, Hubmer G.
Does overweight impact on the prognosis of patients with renal cell carcinoma? A single center experience of 683 patients.

J Surg Oncol 2004; 88:57-62.

Serth J, Tezval H, Peters I, Atschekzei F, Rehm K, Jurk S, Albrecht K, Kuczyk MA, Merseburger AS.

Methylation of the RASSF1A tumor suppressor gene promoter. Risk factor for carcinogenesis of urological tumors.

Urologe A 2008; 47:1117-8.

Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K.

Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No.1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Cancer 1997; 80:987-9.

Tezval H, Merseburger AS, Matuschek I, Machtens S, Kuczyk MA, Serth J.
RASSF1A protein expression and correlation with clinicopathological parameters in renal cell carcinoma.
BMC Urol 2008; 8:12.

Vogelzang NJ, Stadler WM.
Kidney cancer.
Lancet 1998; 352:1691-6.

Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyren O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO.
A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden).
Cancer Causes Control 2001; 12:13-21.

World Health Organisation (WHO).
Fact Sheet No. 311.
September 2006; Onlineabfrage.

Yu MC, Mack TM, Hanisch R, Cicioni C, Henderson BE.
Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma.
J Natl Cancer Inst 1986; 77:351-356.

Yu ML, Asal NR, Geyer JR.
Later recurrence and longer survival among obese patients with renal cell carcinoma.
Cancer 1991; 68:1648-55.

4. Lebenslauf

Sandra Waalkes

Geburtsdatum: 21.09.1980
Geburtsort: Kairo, Ägypten
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Wohnort: Am Taubenfelde 12, 30159 Hannover

Schulbildung

1985 – 1988 Vorschule und Grundschule in der Deutschen Evangelischen Oberschule (DEO) Kairo, Ägypten
1988 – 1993 Grundschule Edemissen
1993 – 1994 Ratsgymnasium Peine
1994 – 1995 Oberstufe, DEO Kairo, Ägypten
1995 – 2000 Ratsgymnasium Peine, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

2000 – 2006 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover

Praktika und Famulaturen

1998 Allgemeinchirurgie, Kreiskrankenhaus Peine
2000 Pädiatrie, Praxis Dr. Zeller, Peine
2000 Anästhesie, Anglo American Hospital, Kairo, Ägypten
2001 Radiologie, Good Shepards Hospital, Kairo, Ägypten
2003 Allgemeinchirurgie, General Hospital, Victoria, Seychellen
2004 Diagnostische Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover
2004 Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Haaßengier, Edemissen
2004 Allgemeinchirurgie, Praxis Frau Burkart, Peine

Praktisches Jahr

Oktober 2005 - Januar 2006	Chirurgische Klinik, Spital Zöllikerberg, Schweiz
Februar - Mai 2006	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeines Krankenhaus, Celle
Juni 2006	Division of General Internal Medicine, Toronto General Hospital, Toronto, Kanada
Juli 2006	Division of Nephrology Sunnybrook Health Science Centre, Toronto, Kanada
August - September 2006	Abteilung Kardiologie, Allgemeines Krankenhaus, Celle

Berufliche Tätigkeit

November 2006 – August 2008	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für angewandte und funktionelle Anatomie (Dozentin im Präparierkurs), Medizinische Hochschule Hannover
Januar 2007 – Dezember 2007	Assistenzärztin in der Abteilung für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Allgemeines Krankenhaus, Celle
Januar 2008 – Oktober 2008	Assistenzärztin im Institut für Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover
Seit November 2008	Assistenzärztin in der Klinik für Urologie und Urologische Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover

Stipendium

2003	International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) Educational Grant
2008	European Society of Cardiac Radiology – ESCR 2008 Porto/Portugal – Young Abstract Presenter Programme (YAPP)

Zusatzqualifikationen

2003/2006	EKG- Kurse in der Abteilung für Kardiologie, Medizinische Hochschule Hannover / Allgemeines Krankenhaus, Celle
2004	Magnetresonanztomographie –Workshop, Medizinische Hochschule Hannover
2005	Teilnahme an der ISMRM Konferenz, Miami, USA
2006	Ärztetraining für Auslandseinsätze bei „humedica e.V.“
2007	Teilnahme am GeSRU-Assistenten-Seminar, Garmisch-Partenkirchen
2008	MRT- Herz Workshop, Medizinische Hochschule Hannover
2009	GCP-Kurs Charité, Berlin

Engagement und besondere Kenntnisse

Muttersprachen:	Deutsch, Arabisch
Fremdsprachen:	Englisch, Französisch
Organisation und Projektmanagement:	Leitung der Gruppe Erstsemesterarbeit (GEA), Medizinische Hochschule Hannover (2001 - 2003)
	Organisation von bundesweiten Konferenzen der Arbeitsgemeinschaft Christlicher Mediziner in Deutschland (ACM) für Medizinstudenten (2002 - 2006)
	Planung der Berufseinsteigertagung für Mediziner der ACM (2005 - 2006)
	Organisation des MRT-Arbeitskreises, Institut für Radiologie Medizinische Hochschule Hannover (2008)
	Mitglied im „Deutschen Netzwerk Nierenzelltumoren“ (seit 2009)
Medizinische Hilfseinsätze:	Medizinischer Hilfseinsatz und Assessment in Garissa/Kenia mit „humedica e.V.“ (2006)

5. Veröffentlichungen

Originalarbeiten (Peer reviewed)

Waalkes S, Simon P, Hennenlotter J, Knapp J, Tezval H, Serth J, Stenzl A, Kuczyk MA, Merseburger AS.

Altered expression of Akt signaling pathway parameters in prostate needle biopsies derived from benign, adjacent and cancerous tissue.

Oncol Rep 2010; 23: 1257-1260.

Waalkes S, Merseburger AS, Herrmann TR, Kramer MW, Wegener G, Rustemeier J, Hofmann R, Kuczyk MA, Schrader AJ.

Urinary collecting system invasion is no independent prognostic factor in renal cell carcinoma.

World J Urol 2010; 28:283-8.

Waalkes S, Kramer MW, Hennenlotter J, Serth J, Stenzl A, Kuczyk MA, Merseburger AS.
Maspin protein expression correlates with tumor progression in non-muscle invasive bladder cancer.

Oncology Letters 2010; 1:621-626.

Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rustemeier J, Hofmann R, Schrader M, Kuczyk MA, Schrader AJ.

Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer.

Cancer Causes Control 2010. [Epub ahead of print].

Waalkes S, Atschekzei F, Kramer MW, Hennenlotter J, Vetter G, Becker JU, Stenzl A, Merseburger AS, Schrader AJ, Kuczyk MA and Serth J.

Fibronectin 1 mRNA expression correlates with advanced disease in renal cancer.

BMC Cancer - accepted September 2010 - in press.

Waalkes S, Rott H, Kramer MW, Merseburger AS, Herrmann TRW, Wegener G, Rustemeier J, Schrader M, Hofmann R, Kuczyk MA, Schrader AJ.

Does male sex influence the prognosis of patients with renal cancer?

Onkologie - accepted September 2010 - in press.

Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, Wegener G, Merseburger AS, Schrader M, Hofmann R, Stöckle M, Markus AS.

Is there a need to further sub - classify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version?

Eur Urol – under revisions.

Waalkes S, Eggers H, Atschekzei F, Kramer MW, Hennenlotter J, Blasig H, Tränkenschuh W, Schrader AJ, Serth J, Kuczyk MA and Merseburger A.

Caveolin 1 mRNA is overexpressed in malignant renal tissue and might serve as novel diagnostic marker for renal cancer.

Biomarkers in Medicine – under review.

Pertschy S, Meyer GP, Waalkes S, Doeker R, Koshedub R, Noeske R, Galanski M, Lotz J. *Partial k-space sampling with zero filling used with phase-contrast flow measurements: in vivo and in vitro validation.* Rofo 2006; 178: 713-720.

Waldert M, Waalkes S, Klatte T, Kuczyk MA, Weibl P, Schüller G, Merseburger AS, Remzi M. *External validation of the preoperative anatomical classification for prediction of complications related to nephron-sparing surgery.* World J Urol 2010; 28:531-5.

Übersichtsarbeiten

Merseburger AS, Waalkes S, Kuczyk MA. *Current state of systemic therapy of metastatic renal cell carcinoma.* Urologe A 2009; 48:983-4, 986, 988-9.

Merseburger AS, Simon A, Waalkes S, Kuczyk MA. *Sorafenib reveals efficacy in sequential treatment of metastatic renal cell cancer.* Expert Rev Anticancer Ther 2009; 9:1429-34.

Waalkes S, Merseburger AS, Simon A, Serth J, Kuczyk MA. *Galectin expression in urological cancer: Diagnostic, prognostic and therapeutic potential.* Urologe A 2010; 49:387-91.

Waalkes S, Kramer MW, Herrmann TRW, Schrader AJ, Kuczyk MA, Merseburger AS. *Present state of target therapy for disseminated renal cell carcinoma.* Immunotherapy 2010; 2:393-398.

Schilling D, Küfer R, Kruck S, Waalkes S, Stenzl A, Kuczyk MA, Merseburger AS. *"Antisurvival" Factor Treatment for Hormone Refractory Prostate Cancer: Secondary Hormonal Ablation Using Somatostatin Analogs.* Current Cancer Therapy Reviews 2010 - in press.

Buchkapitel

Waalkes S, Merseburger AS, Kuczyk MA.

Chapter 15: Cystectomy for Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer.

Bladder Tumors: Molecular Aspects and Clinical Management, Cancer Drug Discovery and Development, DOI 10.1007/978-1-60761-928-4_15, Springer Science+Business Media, LLC 2011.

Merseburger AS, Waalkes S, Kuczyk MA.

Kapitel: Harnblasenkarzinom.

Differenzialdiagnostik und Differenzialtherapie. Elsevier, München 2010.

Case report

Ringe KI, Waalkes S, Herrmann T, Galanski M, Rosenthal H.

Superselective transarterial coil embolization for therapy of high-flow priapism: a case report.

Urologe A 2010; 49:747-9.

Poster

Waalkes S, Koshedub R, Döker R, Noeske R, Galanski M, Lotz J.

Partial Fourier Akquisition bei Phasen Kontrast Flussmessungen: In vitro Bestimmung der Ortsauflösung, Genauigkeit und SNR.

63. Deutscher Röntgen Kongress 2005, Berlin.

Waalkes S, Gutberlet M, Doeker R, Noeske R, Meyer GP, Felix R, Galanski M, Lotz J.

Partielle Fourier Akquisition bei quantitativen Phasen Kontrast Flussmessungen: in vitro Evaluation bei 3 T.

63. Deutscher Röntgen Kongress 2005, Berlin.

Waalkes S, Hartung D, Doeker R, Galanski M, Lotz J.

Phase-Contrast Measurements with Combined Parallel Imaging and Partial Fourier Acquisition: In Vitro and In Vivo Assessment.

European Society of Cardiac Radiology 2008, Porto, Portugal.

Waalkes S, Simon P, Hennenlotter J, Knapp J, Tezval H, Serth J, Stenzl A, Kuczyk MA, Merseburger AS.

Alterierte Akt Signalwegs-proteine in Prostatastanzbiopsien aus normalen, angrenzendem und malignem Gewebe.

3. Nordkongress Urologie 2009, Braunschweig.

Waalkes S, Simon P, Hennenlotter J, Knapp J, Tezval H, Serth J, Stenzl A, Kuczyk MA, Merseburger AS.

Alterierte Akt Signalwegs-proteine korrelieren mit der Karzinogenese an Prostatastanzbiopsien.

61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie 2009, Dresden.

Waalkes S, Merseburger AS, Wegener G, Kuczyk MA, Herrmann TRW.
Ein Lymphknotenbefall ist der wichtigste klinische Prognosefaktor des hellzelligen Nierenzellkarzinoms im Stadium pT3.

61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 2009 Dresden.

Waalkes S, Simon P, Hennenlotter J, Knapp J, Tezval H, Serth J, Stenzl A, Kuczyk MA, Merseburger AS.

Altered expression of Akt signaling pathway parameters in prostate needle biopsies derived from benign, adjacent and cancerous tissue.

8th World Basic Urological Research Congress Molecular Targets for Diagnostics and Therapeutics in Urology 2009, New Orleans, USA.

Waalkes S, Eggers H, Schrader AJ, Wegener G, Rott H, Merseburger AS, Kuczyk MA, Herrmann TRW.

Radical nephrectomy is associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy.

European Association of Urology 2010, Barcelona, Spanien.

Waalkes S, Kramer MW, Füssel S, Hammerschmied C, Hartmann A, Becker F, Taubert H, Bedke J, Gunawan B, Kreiner B, Junker K, Walter B, Wunderlich H, Serth J, Kuczyk MA, Merseburger AS.

Decreased expression of Hypoxia-inducible Factor 1A and p27kip1 in patients with renal cell cancer.

European Association of Urology 2010, Barcelona, Spanien.

Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TRW, Wegener G, Hegele A, Hofmann R, Kuczyk MA, Schrader AJ.

Obesity is associated with better pathologic features and improved outcome among patients treated surgically for renal cell carcinoma.

American Urological Association Annual Meeting 2010, San Francisco, USA.

Waalkes S, Atschekzei F, Merseburger AS, Hennenlotter J, Tezval H, Kramer M, Eggers H, Kuczyk MA and Serth J.

Fibronectin 1 mRNA expression correlates with risk of progression in renal cell cancer.

American Urological Association Annual Meeting 2010, San Francisco, USA.

Waalkes S, Atschekzei F, Kramer M, Eggers H, Kuczyk MA, Tezval HA, Serth J, Merseburger AS.

Caveolin 1 and ITGA5 Gene Expression differentiates between benigne kidney disease and renal cell carcinomas.

American Urological Association Annual Meeting 2010, San Francisco, USA.

Waalkes S, Tezval H, Atschekzei F, Kramer M, Kuczyk MA, Serth J, Merseburger AS.

Cell-adhesion gene expression signature distinguish renal cell cancer from oncocytomas.

American Urological Association Annual Meeting 2010, San Francisco, USA.

Vorträge

Treatment Scenarios.

Fifth European International Kidney Cancer Symposium.
7. - 8. Mai 2010 Park Plaza Riverbank London, England.

Obesity predicts improved survival in patients with clear cell kidney cancer.
European Association of Urology (EAU).
16. - 20. April 2010 Barcelona, Spanien.

Der Body Mass-Index als Prognosefaktor bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (NZK).
4. Nordkongress Urologie.
17. - 19. Juni 2010 Potsdam.

Haben Männer mit Nierenzellkarzinom (NZK) eine schlechtere Prognose als Frauen?
4. Nordkongress Urologie.
17. - 19. Juni 2010 Potsdam.

Der Body Mass-Index (BMI) als Prognosefaktor für Patienten mit Nierenzellkarzinom (NZK) nach radikaler Primärtumorresektion.
62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU).
22. - 25. September 2010 Düsseldorf.

Hannover, 20.09.2010

6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich als erstes die Gelegenheit nutzen mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Markus A. Kuzcyk für die Möglichkeit in seiner Abteilung wissenschaftlich tätig zu sein, recht herzlich bedanken. Durch Ihre konstruktive Kritik und Ansporn haben Sie zum guten Gelingen dieser Arbeit massgeblich beigetragen.

Herrn PD Dr. med. Axel S. Merseburger möchte ich für die Unterstützung als Betreuer dieser Arbeit danken.

Nicht vergessen möchte ich Herrn Dr. Gerd Wegener und dem gesamten Team vom Tumorzentrum der Medizinischen Hochschule Hannover an dieser Stelle ebenfalls meinen Dank auszusprechen.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Andres J. Schrader für die stets hervorragende Zusammenarbeit, die aufmunternden Worte und die Inspiration mich wissenschaftlich weiter zu entwickeln.

Erklärung gemäß § 2 Abs. 2 Nr. 5 und 6 PromO

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Der Body Mass-Index als Prognosefaktor bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (NZK)“

in der **Klinik der Klinik Urologie und Urologische Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover**

unter Betreuung von **Prof. Dr. med. Markus A. Kuczyk,**

mit der Unterstützung durch **PD. Dr. A.S. Merseburger**

und in Zusammenarbeit mit **Prof. Dr. med. Andres J. Schrader**

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Ergebnisse der Dissertation wurden in folgenden Publikationsorganen

Cancer Causes and Control

European Association of Urology – EAU 2010 Barcelona, Spain

American Urological Association – AUA 2010, San Francisco, USA

Nordkongress Urologie – VNU 2010, Potsdam

62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie – DGU 2010 Düsseldorf

veröffentlicht.

Hannover, den 20.09.2010

Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer

Sandra Waalkes · Axel S. Merseburger · Mario W. Kramer ·
Thomas R. W. Herrmann · Gerd Wegener · Julia Rustemeier ·
Rainer Hofmann · Mark Schrader · Markus A. Kuczyk · Andres J. Schrader

Received: 1 February 2010 / Accepted: 12 July 2010
© Springer Science+Business Media B.V. 2010

Abstract

Objectives Obesity increases the risk of developing renal cell carcinoma (RCC); however, it remains unclear whether obesity is associated with RCC aggressiveness and survival. We assessed whether different body mass index (BMI) levels at the time of surgery had an effect on long-term prognosis of RCC patients.

Methods We evaluated 1,338 clear-cell RCC patients with complete information about their BMI, who had undergone surgery for renal cell cancer at the University Hospitals in Hannover and Marburg between 1991 and 2005. The mean follow-up was 5.1 years.

Results Underweight, normal weight, pre-obesity, and obesity were diagnosed in 14 (1.0%), 444 (33.2%), 593 (44.3%), and 287 (21.4%) RCC patients, respectively. A lower BMI was significantly associated with higher age, tumor grade, and the rate of metastasis at diagnosis. Overweight patients had a significantly lower risk of cancer-related death; their median 5-year tumor-specific survival rate was 70.9% (pre-obese), 74.0% (obese grad I), and 85.6% (obese grad \geq II) as opposed to 63.8% for patients with a BMI below 25 ($p < 0.001$). Interestingly, subgroup analysis revealed that the positive association

between overweight and survival was found in organ-confined RCC only.

Conclusion We identified overweight as an independent prognostic marker of improved cancer specific survival in patients with organ-confined but not advanced RCC. Basic research is required to resolve the dilemma of why, if a higher BMI predisposes to RCC, it concurrently prolongs survival after patients have undergone (partial) nephrectomy.

Keywords Kidney cancer · Prognosis · Body mass index · BMI · Obesity · Overweight

Introduction

Renal cell carcinoma (RCC) is a common urologic tumor and accounts for about 3% of all human malignancies. The annual mortality-to-incidence ratio with RCC is significantly higher compared to other urological malignancies, and its incidence has been increasing steadily in recent decades [1]. Despite significant improvement in the sensitivity of tumor imaging using modern ultrasound and tomography technology, many risk factors may play a role in this increase, including nutritional and hormonal parameters, hypertension, and family history of RCC [2–7]. Obesity is another widely accepted risk factor for the development of RCC [8, 9]. Hypothetical reasons for the increased risk in overweight individuals include higher levels of estrogen and insulin, higher concentrations of different growth factors in the adipose tissue, abnormality in the metabolism of cholesterol, and alterations of the immune system [5]. Nevertheless, although obesity significantly increases the risk of developing RCC, several recent studies have indicated that patients with RCC and a

S. Waalkes · A. S. Merseburger · M. W. Kramer ·
T. R. W. Herrmann · G. Wegener · M. A. Kuczyk
Department of Urology, Hannover Medical School,
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany

J. Rustemeier · R. Hofmann · A. J. Schrader
Department of Urology, Philipps-University Medical School,
Baldingerstrasse, 35043 Marburg, Germany

M. Schrader · A. J. Schrader (✉)
Department of Urology, Ulm-University Medical School,
Prittwitzstrasse 43, 89075 Ulm, Germany
e-mail: ajschrader@gmx.de

higher body mass index (BMI) at diagnosis might have a better survival than those with normal or lower BMI levels [10–15]. However, the data evaluating the influence of body mass on cancer mortality in RCC patients are still limited and conflicting, perhaps due to many competing risk factors commonly associated with obesity on one hand and RCC on the other. In addition, all previous studies have been extremely heterogeneous regarding inclusion criteria, follow-up, histology, size, patient collective, end point, and even the definition of overweight/obesity.

This study was performed to systematically evaluate the impact of obesity on patient as well as tumor-specific characteristics and survival in a large group of surgically treated RCC patients.

Patients, materials, and methods

Patients and data collection

1,338 patients with complete information about their exact BMI and who had undergone renal surgery for clear-cell RCC between 1991 and 2005 at the authors' institutions were included in this study. The institutional review board in Marburg had been informed and had given full approval for this retrospective two-center study. Data were collected according to the same principles at both institutions by four investigators (S.W., G.W., J.R., and A.J.S.) using equal inclusion criteria and databases. All information on the patients' well-being/status during the follow-up period was regularly updated by telephone interview, patient questionnaires, and/or consultation of each family doctor. All pathology reports were reviewed before patients were included.

The mean age of all patients was 62.6 years (range, 19–89); 855 (63.9%) were men and 483 (36.1%) were women. Almost all patients presented with newly diagnosed RCC and—in case of metastatic disease—received surgical treatment (tumor nephrectomy) prior to any systemic therapy.

Tumor characteristics and treatment

82.4 and 17.6% patients were treated with complete and partial nephrectomy for RCC. 52.2% of all tumors were located on the right side, 46.6% on the left side, 1.2% of all patients presented with simultaneous bilateral cancer. The tumor grade was classified to be G1, G2, G3, and G4 in 20.1, 67.4, 12.3, and 0.2% of all patients, respectively; pT1, pT2, pT3, and pT4 stages (normalized to the 2002 TNM classification) were found in 52.1, 9.2, 36.2, and 2.5%, respectively.

At the time of renal surgery, 6.7 and 15.3% suffered from lymphatic or pulmonal/visceral metastasis. There was basically no difference concerning standard surgical procedures or therapeutic concepts between each center.

BMI assessment and categorization

BMI [kg/m^2] was categorized based on the current WHO definitions (<http://www.who.int/bmi>): <18.5 = underweight, 18.5 – 24.99 = normal range, ≥ 25 overweight (≥ 25 – 29.99 = pre-obese, ≥ 30 – 34.99 = obese class I, ≥ 35 – 39.99 = obese class II, ≥ 40 = obese class III). The exact weight and body height of each patient were assessed prior to surgery by a certified nurse.

Data analysis and statistics

The primary end point of this study was tumor-specific survival. Information about the exact date as well as cause of death for each patient was received from the patient's general practitioner, a close family member, or patient's hospital records if she/he died in our institutions. Follow-up assessment ended in December 2008. Kaplan–Meier estimates of survival time were calculated, and subgroups were compared by the log rank test statistic. Multivariate Cox regression models were used to assess the association between survival and BMI adjusted for different clinical and patient covariates (i.e., age, sex, tumor grade, stage, metastatic sites). Chi-square tests were conducted to assess the differences in covariate distributions between BMI categories. SPSS 17.0 was used for statistical assessment. In all tests, $p < 0.05$ was considered to indicate significance. All p -values were two sided.

Results

Patients' characteristics

The mean and median follow-up for all patients ($n = 1,338$) were 5.1 and 4.5 years (range, 0.25–16.5 years), respectively; 421 (31.5%) and 88 (6.6%) patients had died from their disease and other reasons, respectively.

The mean BMI of all patients was 27.1 ($\text{SD} \pm 4.6$) with no difference between men (27.0 ± 4.1) and women (27.2 ± 5.4 ; $p = 0.4$, t -test). However, patients younger than average had a significantly higher mean BMI than patients who were older than the average, i.e., 62.6 years (27.5 ± 4.9 vs. 26.8 ± 4.3 ; $p = 0.03$, t -test). Accordingly, a higher BMI correlated significantly with younger age ($r = -0.064$; $p = 0.018$, Pearson).

Altogether, 14 (1.0%) and 444 (33.2%) patients presented with the BMI levels ‘underweight’ and ‘normal range’, respectively. In contrast, 593 (44.3%), 209 (15.6%), 60 (4.5%), and 18 (1.3%) were classified pre-obese, obese class I, II, and III, respectively.

Tumor characteristics

Applying univariate analysis including all six official BMI classes, lower BMI levels were significantly associated with a higher tumor grade ($p = 0.009$), but not with tumor stage ($p = 0.67$), nodal status ($p = 0.09$), or visceral metastasis ($p = 0.06$, chi-square). Focusing on the four main BMI groups (BMI <25, 25–29.99, 30–35, and >35) only, a significant correlation was also observed between the BMI-level and nodal status ($p = 0.03$) as well as visceral metastasis ($p = 0.01$; Table 1).

Clinical course

With a mean follow-up of more than 5 years, we could clearly demonstrate decreasing frequencies of recurrence and disease-related death among patients with higher BMI levels (50.0, 37.4, 28.8, and 26.9% for underweight, normal weight, pre-obese, and obese patients; $p = 0.01$, chi-square). In addition, 7.1, 5.4, 5.4, and 3.8% of all patients experienced recurrence but were still alive. Applying Kaplan–Meier analysis, we found significant differences in tumor-specific survival comparing all six BMI classes according to the WHO classification ($p < 0.001$, log rank). The calculated 5-year tumor-specific survival for patients with clear-cell RCC and a BMI <18.5, 18.5–24.99, 25–29.99, 30–34.99, 35–39.99, and >40 was 51.9, 64.1, 70.9, 74.0, 86.1, and 81.5%, respectively.

As 14 patients presented with underweight only, and as no significant difference in tumor-specific survival was

Table 1 Association between different patient and tumor-specific variables and overweight

Variable	BMI < 25	BMI 25–29.99	BMI 30–34.99	BMI ≥ 35	<i>p</i> -value	Test
Age (mean; ±SD)	63.0 year (±11.5)	63.2 year (±10.3)	61.6 (±10.2)	59.1 year (± 8.8)	0.003	Kruskal–Wallis
Sex						
Female	180 (39.3%)	177 (29.8%)	85 (40.7%)	41 (52.6%)		
Male	278 (60.7%)	416 (70.2%)	124 (59.3%)	37 (47.4%)	<0.001	Chi ²
Side						
Right	236 (51.5%)	316 (53.3%)	112 (53.6%)	36 (46.2%)		
Left	219 (47.8%)	271 (45.7%)	94 (45.0%)	39 (50.0%)		
Bilateral	3 (0.7%)	6 (1.0%)	3 (1.4%)	3 (3.8%)	0.38	Chi ²
Stage (TNM 2002)						
pT1a	137 (29.9%)	172 (29.0%)	70 (33.5%)	24 (30.8%)		
pT1b	91 (19.9%)	127 (21.4%)	56 (26.8%)	20 (25.6%)		
pT2	41 (9.0%)	54 (9.1%)	18 (8.6%)	10 (12.8%)		
pT3a	53 (11.6%)	80 (13.5%)	24 (11.5%)	7 (9.0%)		
pT3b/c	118 (25.7%)	148 (25.0%)	38 (18.2%)	17 (21.8%)		
pT4	18 (3.9%)	12 (2.0%)	3 (1.4%)	0 (0%)	0.37	Chi ²
LN metastasis ^a	39 (8.6%)	41 (7.0%)	7 (3.3%)	2 (2.6%)	0.003	Chi ²
Pulmonal/visceral metastasis ^a	87 (19.0%)	87 (14.7%)	20 (9.6%)	10 (12.8%)	0.01	Chi ²
Grade						
G1	79 (17.7%)	112 (19.2%)	49 (23.9%)	24 (30.8%)		
G2	294 (65.8%)	405 (69.6%)	136 (66.3%)	49 (62.8%)		
G3/4	74 (16.5%)	65 (11.2%)	20 (9.8%)	5 (6.4%)	0.003	Chi ²
5-year survival rate: all patients ^b	63.8%	70.9%	74.0%	85.6%	<0.001	log rank (Mantel-Cox)
5-year survival rate: organ-confined (pT1-2, N/M0) disease ^b	78.8%	90.0%	87.2%	97.2%	<0.001	log rank (Mantel-Cox)
5-year survival rate: advanced/metastatic disease (pT3-4 and/or N/M+) ^b	45.4%	47.3%	48.4%	60.2%	0.58	log rank (Mantel-Cox)

BMI body mass index, SD standard deviation, LN lymph node

^a At time of renal surgery

^b From time of renal surgery

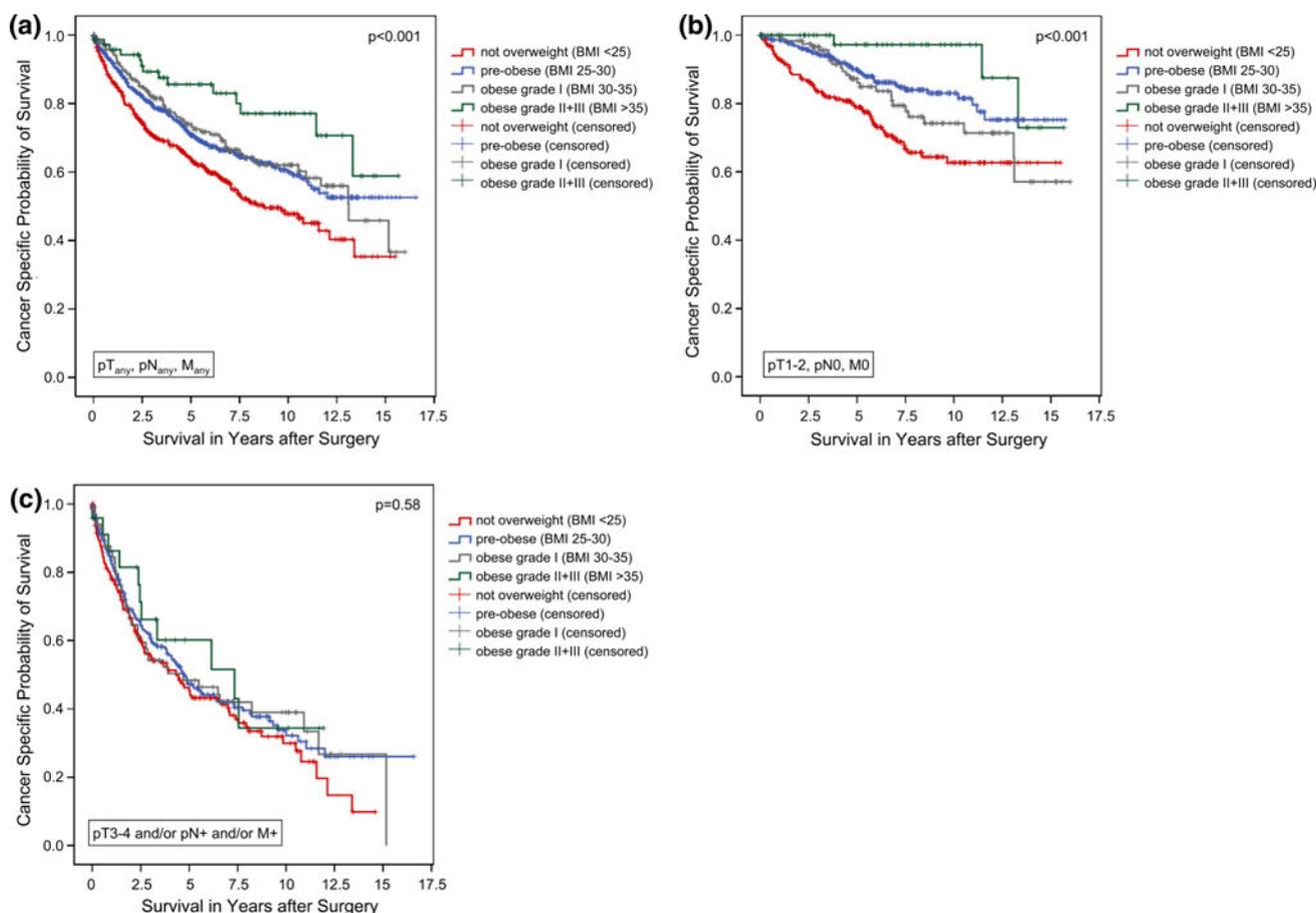


Fig. 1 Association between overweight and clinical outcome (Kaplan–Meier; $n = 1,279$). **a** Overweight RCC patients experienced a significantly longer tumor-specific survival. The median 5-year survival rate for patients with a (sub) normal BMI (<25), pre-obese (BMI 25–30), and obese patients (grade I, BMI 30–35; grade \geq II, BMI \geq 35) was 63.8, 70.9, 74.0, and 85.6% ($p < 0.001$, log rank).

b In patients with organ-confined RCC this difference was even more pronounced ($n = 735$; median 5-year survival was 78.8, 90.0, 87.2, and 97.2%; $p < 0.001$, log rank). **c** In contrast, overweight did not qualify as an advantageous factor in the subgroup of patients with advanced disease ($n = 544$; median 5-year survival, 45.4, 47.3, 48.4, and 60.2%; $p = 0.58$, log rank)

detected between obese class II and III patients, we again merged these subclasses. Thus, we subsequently compared four main BMI groups, i.e., patients with normal weight or less (BMI < 25), pre-obese (BMI 25–29.99), obese grade I (BMI 30–34.99), and obese grade II/III patients (BMI \geq 35; Table 1; Fig. 1). We were able to show that patients with a BMI < 25 had a considerably increased risk of cancer-related death (HR 1.34, 95% CI: 1.15–1.57; $p < 0.001$). Consequently, Kaplan–Meier analysis revealed a significantly improved 5-year tumor-specific survival for overweight patients ($p < 0.001$, log rank; Fig. 1a). Interestingly, applying subgroup analysis, we were able to demonstrate that the positive correlation between overweight and improved cancer-specific survival was particularly detectable in patients with organ-confined cancer ($p < 0.001$; Fig. 1b) but not in those with advanced disease ($pT \geq 3$ and/or $N/M+$; $p = 0.58$; Fig. 1c).

Applying multivariate analysis including all accepted and approved prognostic factors for patients with renal cell cancer, BMI could be confirmed as a significant-independent prognostic marker ($p = 0.001$; Table 2) in patients with organ-confined clear-cell RCC ($pT1-2$, $N0$, $M0$). In contrast, BMI could not be identified as an independent prognostic marker in advanced disease ($pT \geq 3$ and/or $N/M+$; $p = 0.86$, Cox regression analysis).

Discussion

Several contemporary epidemiological studies published during the last decade revealed a significant association between overweight and the risk of developing RCC, establishing overweight/obesity as an important risk factor for RCC [8, 9, 16–18]. The largest prospective study with

Table 2 Multivariate analysis of patient and tumor-specific characteristics with regard to their influence on cancer-specific survival

Variable	Localized RCC (pT1-2, N/M0)		Advanced RCC (pT3-4 and/or N/M+)	
	<i>p</i> -value	HR (95% CI)	<i>p</i> -value	HR (95% CI)
Grade	0.046	1.44 (1.00–2.07)	<0.001	2.06 (1.62–2.61)
Stage	0.035	1.29 (1.02–1.64)	0.61	1.03 (0.93–1.14)
LN metastasis ^a	NA	NA	<0.001	2.08 (1.54–2.80)
Pulmonal/visceral metastasis ^a	NA	NA	<0.001	2.27 (1.77–2.93)
Sex	0.046	1.46 (1.00–2.11)	0.051	1.30 (0.99–1.70)
Age ^b	<0.001	1.05 (1.03–1.07)	0.021	1.02 (1.00–1.03)
BMI ^b	0.001	0.93 (0.88–0.97)	0.864	0.99 (0.97–1.03)

NA not applicable, RCC renal cell carcinoma, BMI body mass index, LN lymph node

^a At time of renal surgery

^b Continuous variables

more than 900,000 US adults followed for more than 16 years was published in 2003 and revealed that obesity significantly increased the risk for the development of RCC in both men (up to 1.7-fold) and women (up to 4.75-fold) [8]. Only recently, Lowrance et al. [19] could reveal that obesity is particularly associated with the development of clear-cell tumors.

However, several recent trials indicated that patient with RCC and a higher BMI at diagnosis might experience better survival than those with normal or lower BMI [10–15]. Still, the data supporting this inverse association remain somewhat debatable due to specific limitations in the existing studies. These include small study cohorts [10, 11], a short follow-up period [10, 13], mixture of histological RCC subtypes [10–13, 15, 20], uncommon definition of obesity [11], calculation of overall instead of tumor-specific survival [11, 13], and the absence of data about important covariates [11]. In four recent studies, a higher-than-average BMI was identified to improve survival in RCC patients using univariate analysis; however, applying multivariate analysis, BMI could not be retained as an independent prognostic marker [12–15]. Only Kamat et al. [10], who solely focused on non-metastatic patients, identified overweight as an independent prognostic marker for RCC. In our larger and more contemporary study, we could confirm these results; patients with overweight showed a significantly longer tumor-specific 5-year survival than patients with a normal or sub-normal BMI. However, in contrast to Kamat et al. [10], in a subgroup analysis, we were able to show that the positive correlation between BMI and survival was restricted to organ-confined (pT1-2, N/M0) RCC only, but was not detectable in patients with higher tumor stages or metastatic disease.

However, even though our study is by far the largest dealing with this topic, it is not without limitations. Like all other trials, it is a retrospective analysis and lacks a central pathological review. In addition, concerning patients with metastatic disease, we cannot rule out a potential selection bias; it is conceivable that particularly those patients underwent cytoreductive nephrectomy and were included in this analysis who presented in good clinical condition. On

the other hand, between 1990 and 2005 almost all patients were treated with debulking nephrectomy immediately after diagnosis as phase III data had shown that this was advantageous in combination with cytokine based therapy [21].

The reasons for the positive influence of overweight on survival in RCC patients remain elusive. As we, for the first time, could clearly show that this phenomenon particularly applies for patients with organ-confined clear-cell RCC, we can exclude that impending tumor-associated cachexia is responsible for shorter survival in patients with (sub)normal BMI which has been discussed before [11, 15]. We neither share the opinion of Yu et al. [11], who postulated that the increased amount of fat between the kidney and the Gerota's fascia in obese patients might function as a barrier for further invasion of cancer cells. If this was true, the long-term results for patients who are treated with partial nephrectomy (leaving the fat capsule in place) in case of organ-confined RCC could and would not be comparable with those seen in patients who are treated with conventional radical nephrectomy including the resection of Gerota's fascia [22]. In contrast, we suspect that multiple hormonal/endocrine and maybe nutritional factors contribute to the positive effect of overweight in RCC. Moreover, obesity and metabolic dysregulations in obese patients in particular might not only predispose for the development of RCC but could also entail a less aggressive form of renal tumors. In future, basic biologic research is truly required to elucidate this mystery.

Unlike Kamat et al. [10] and Donat et al. [13] but along with Parker et al. [14], we were able to show that overweight RCC patients were significantly younger than those with a BMI within the normal range. Causative for this finding might again be the fact that obesity is a risk factor for the development of RCC in young adult life as shown in several studies before [7, 23].

Conclusion

We were able to identify overweight as an independent positive prognostic marker of tumor-specific survival in

patients with organ-confined RCC. Now basic research is needed to resolve the dilemma of why, if a higher BMI predisposes to RCC, it concurrently prolongs survival after patients have undergone (partial) nephrectomy.

References

1. GEKID (2008) Cancer in Germany—incidence and trends, vol 6. Robert Koch Institute, pp 78–81 (www.gekid.de)
2. Hu J, La Vecchia C, Negri E, Desmeules M, Mery L (2009) Dietary vitamin C, E, and carotenoid intake and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control* 20:1451–1458
3. Wolk A, Gridley G, Niwa S, Lindblad P, McCredie M, Mellemgaard A, Mandel JS, Wahrendorf J, McLaughlin JK, Adami HO (1996) International renal cell cancer study. VII. Role of diet. *Int J Cancer* 65:67–73
4. Wolk A, Lindblad P, Adami HO (1996) Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes Control* 7:5–18
5. Moyad MA (2001) Obesity, interrelated mechanisms, and exposures and kidney cancer. *Semin Urol Oncol* 19:270–279
6. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Jarvholm B (2000) Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 343:1305–1311
7. Asal NR, Risser DR, Kadamani S, Geyer JR, Lee ET, Cherng N (1988) Risk factors in renal cell carcinoma: I. Methodology, demographics, tobacco, beverage use, and obesity. *Cancer Detect Prev* 11:359–377
8. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348:1625–1638
9. Samanic C, Chow WH, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni JF Jr (2006) Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control* 17:901–909
10. Kamat AM, Shock RP, Naya Y, Rosser CJ, Slaton JW, Pisters LL (2004) Prognostic value of body mass index in patients undergoing nephrectomy for localized renal tumors. *Urology* 63:46–50
11. Yu ML, Asal NR, Geyer JR (1991) Later recurrence and longer survival among obese patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 68:1648–1655
12. Schips L, Lipsky K, Zigeuner R, Gidaro S, Salfellner M, Rehak P, Pummer K, Hubner G (2004) Does overweight impact on the prognosis of patients with renal cell carcinoma? A single center experience of 683 patients. *J Surg Oncol* 88:57–61
13. Donat SM, Salzhauer EW, Mitra N, Yanke BV, Snyder ME, Russo P (2006) Impact of body mass index on survival of patients with surgically treated renal cell carcinoma. *J Urol* 175:46–52
14. Parker AS, Lohse CM, Cheville JC, Thiel DD, Leibovich BC, Blute ML (2006) Greater body mass index is associated with better pathologic features and improved outcome among patients treated surgically for clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 68:741–746
15. Haferkamp A, Pritsch M, Bedke J, Wagener N, Pfitzenmaier J, Buse S, Hohenfellner M (2008) The influence of body mass index on the long-term survival of patients with renal cell carcinoma after tumour nephrectomy. *BJU Int* 101:1243–1246
16. Dhote R, Thiounn N, Debre B, Vidal-Trecan G (2004) Risk factors for adult renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 31:237–247
17. Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyren O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO (2001) A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 12:13–21
18. Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, Wen SW, Mao Y (2004) Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 159:259–268
19. Lowrance WT, Thompson RH, Yee DS, Kaag M, Donat SM, Russo P (2009) Obesity is associated with a higher risk of clear-cell renal cell carcinoma than with other histologies. *BJU Int* 105:16–20
20. Schrader AJ, Rustemeier J, Rustemeier JC, Timmesfeld N, Varga Z, Hegele A, Olbert PJ, Hofmann R (2009) Overweight is associated with improved cancer-specific survival in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 135:1693–1699
21. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED (2004) Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 171:1071–1076
22. Kirkali Z (2007) The motion: open partial nephrectomy is the standard of care for small resectable solid renal masses. *Eur Urol* 51:561–562
23. Yu MC, Mack TM, Hanisch R, Cicioni C, Henderson BE (1986) Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 77:351–356