

**Diplomarbeit**

**Einfluss von präoperativem Plasma-Natrium auf das  
Überleben nicht metastasierter  
Nierenzellkarzinompatientinnen und -patienten**

eingereicht von

**Silvia Zisser**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Onkologie**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Angelika Terbuch**

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Martin Pichler**

Graz, 28.11.2017

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 28.11.2017*

*Silvia Zisser eh*

## Danksagung

Mein erster Dank gilt meinen Betreuern, welche mich immer gut unterstützt und sich trotz ihres vollen Terminkalenders immer Mühe gegeben haben, Zeit für mich zu finden. Des Weiteren möchte ich meine Eltern und meine Schwester erwähnen, die mich in vieler Hinsicht bei meinem Studium motiviert haben. Auch meine beste Freundin Alexandra K. möchte ich nicht unerwähnt lassen, da sie sich regelmäßig nach meinem Wohlergehen erkundigt. Und zu guter Letzt gilt mein Dank auch Vivien L. und Stefan T., die mir jederzeit zur Seite standen.

# INHALTSVERZEICHNIS

Eidesstattliche Erklärung.....	1
Danksagung.....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
Zusammenfassung.....	8
Abstract.....	9
1. Einleitung.....	10
1.1. Nierenzellkarzinome.....	10
1.1.1. Epidemiologie.....	10
1.1.2. Ätiologie.....	10
1.1.3. Diagnostik.....	12
1.2. Pathologie des NZK.....	12
1.2.1. Histologie.....	12
1.3. Therapie.....	13
1.3.1. Lokale Erkrankung.....	14
1.3.2. Adjuvante Therapien.....	16
1.3.3. Risikoeinschätzung.....	16
1.3.4. Fortgeschrittene Erkrankungen.....	25
1.3.5. Metastatische Erkrankung.....	25
1.4. Hyponatriämie und Krebs.....	26
2. Methode.....	28
2.1. Studiendesign.....	28
2.2. Statistik.....	29
3. Ergebnisse.....	31
4. Diskussion.....	40
Literaturverzeichnis.....	42

## Abkürzungsverzeichnis

AA	Aminosäuren
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Antikörper
BMI	Body-Mass-Index
BRCA1	Breast Cancer 1
CT	Computertomographie
ECOG	European Cooperative Oncology Group
ECOG PS	European Cooperative Oncology Group Performance Status
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HR	Hazard-Ratio
HER2	Human Endothelial Growth Factor Receptor 2
IFN	Interferon
IL2	Interleukin 2
IMDC	International Metastatic Database Consortium
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloane Kettering Cancer Centre
mNZK	metastasiertes Nierenzellkarzinom
NZK	Nierenzellkarzinom

OP	Operation
PN	Partielle Nephrektomie
PS	performance status
pTNM	pathologic Tumor-Node-Metastasis
RCC	Renal Cell Carcinoma
RN	Radikale Nephrektomie
SF	Standardfehler
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSIGN	Stage, Size, Grade, Necrosis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TN	Tumornekrose
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UISS	University of California Los Angeles Integrated Staging System
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VHL	Von-Hippel-Lindau
WHO	World Health Organization

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Empfehlungen für die Therapie von lokaler und lokal fortgeschrittener Erkrankung	S. 14
Tabelle 2	Levels der Evidenz und Stufen der Empfehlung (angelehnt an das Infectious Diseases Society of America–United States Public Health Service Grading System)	S. 14
Tabelle 3	SSIGN Score für das lokale NZK	S. 18
Tabelle 4	UISS (UCLA Integrated Staging System)	S. 18
Tabelle 5	UICC 2017	S. 20
Tabelle 6	Grundaussage – Fuhrman-Grad	S. 21
Tabelle 7	ECOG PS	S. 22
Tabelle 8	IMDC für NZK, Gesamtüberleben	S. 25
Tabelle 9	Häufigkeiten	S. 31
Tabelle 10	Verteilung – Plasma-Natrium & Alter	S. 33
Tabelle 11	Aufteilung des Patientenkollektivs nach Plasma-Natrium-Spiegel	S. 33
Tabelle 12	Beschreibung der Kohorte	S. 33
Tabelle 13	Zusammenfassung der Fallverarbeitung – Überleben nach Kaplan-Meier	S. 36
Tabelle 14	Mittelwerte für die Überlebenszeit (Monate)	S. 37
Tabelle 15	Ergebnisse der multivariaten Cox-Analyse	S. 39

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Überlebensfunktionen der Patientinnen und Patienten mit und ohne Hyponatriämie S. 37

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Oftmals ist es schwierig, die Prognose von Patientinnen und Patienten mit nicht-metastasierten Nierenzellkarzinom richtig einschätzen zu können. Deshalb sind Prognosemodelle wichtig für ein optimales postoperatives Management und um Patientinnen und Patienten identifizieren zu können, die von adjuvanten Studien profitieren. Plasma-Natrium ist ein leicht zugänglicher und schnell bestimmbarer Parameter, dessen Entgleisung erwiesenermaßen mit einer erhöhten Mortalität bei vielerlei Erkrankungen einhergeht. Basierend auf diesem Hintergrund bearbeitet diese Studie die Frage, inwiefern sich ein präoperativer Plasma-Natrium-Mangel auf das Überleben eines an nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom erkrankten Patientenkollektives auswirkt.

**Methoden:** In diese retrospektiven Studie wurden 667 Patientinnen und Patienten mit nicht-metastasiertem histologisch gesichertem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die sich im Zeitraum von Jänner 2004 bis Dezember 2012 an der Medizinischen Universität Graz einer kurativen radikalen oder partiellen Nephrektomie unterzogen. Im Zuge der Datenerfassung wurde der präoperative (bis zu 2 Wochen vor dem Eingriff) Plasma-Natrium-Wert ermittelt. Die Daten wurden dem Patienten-Erfassungssystem openMEDOCS entnommen.

**Ergebnisse:** In der univariaten Analyse zeigte sich ein präoperativer Plasma-Natrium-Spiegel mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. (Hazard Ratio (HR) 3.1, 95%iges Konfidenzintervall (KI): 1.4 – 6.7,  $p = 0.004$ ). Allerdings zeigte sich auch ein statistisch signifikanter Zusammenhang von Plasma-Natrium-Spiegel und dem Patientenalter ( $p = 0.005$ ), einer bestehenden Tumornekrose ( $p = 0.048$ ) und dem T-Stadium ( $p = 0.021$ ). Unter Berücksichtigung dieser Faktoren ergab sich in der multivariaten Analyse ein statistisch grenzwertiger (HR 2.2, KI: 1.0 - 4.8,  $p = 0.059$ ) Zusammenhang zwischen präoperativem Natriumspiegel und dem Gesamtüberleben von NZK Patientinnen und Patienten.

**Schlussfolgerung:** Eine präoperative Hyponatriämie bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom scheint mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert zu sein. Dieser leicht zugängliche Biomarker sollte in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

## Abstract

**Introduction:** It is often difficult to establish a correct prognosis for patients suffering from non-metastatic renal cell carcinoma. Sodium though is an easily accessible and fast determinable parameter and excessive deviations from normal levels have been associated with higher mortality regarding to many illnesses. Having those facts in mind, this study investigates if the preoperative sodium level effects the overall survival of patients with non-metastatic renal cell carcinoma.

**Methods:** In this retrospective study 667 patients with non-metastatic, histology proven renal cell carcinoma were included. Curative total or partial nephrectomy was performed on those patients suffering from non-metastatic renal cell carcinoma from January 2015 to March 2013 at the Medical University Graz. The patient's sodium level up to 2 weeks prior surgery was taken from the registry-system openMEDOCS and documented.

**Results:** In univariate analysis the preoperative sodium level was significantly associated with overall survival (HR 3.1, 95% Confidence Interval: 1.4 – 6.7,  $p = 0.004$ ). There was also a significant association between sodiumlevel and age ( $p = 0.005$ ), tumornecrosis ( $p = 0.048$ ) and T-stage ( $p = 0.021$ ). In multivariate analysis the significance between preoperative sodiumlevel and overall survival prevailed borderline significant ( $p=0.059$ ).

**Conclusion:** There seems to be an association between preoperative hyponatremia and worse overall survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. This easily accessible biomarker should be further investigated in prospective trials.

# 1. Einleitung

## 1.1. Nierenzellkarzinome

### 1.1.1. Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom (NZK), auch Grawitz-Tumor genannt, macht 2 bis 3 % aller Krebsarten in den westlichen Ländern und weiters etwa 90 % aller renalen Malignome aus, wobei 20–30 % der Tumore bei Diagnosestellung bereits Metastasen entwickelt haben (1,2,3,4). Außerdem erleiden weitere 20–30 % der Patientinnen und Patienten, die sich einer Nephrektomie unterzogen haben, einen Rückfall und entwickeln ein metastasiertes NZK (mNZK). Bis dahin vergehen durchschnittlich 15-18 Monate (5).

In Österreich selbst wurde im Jahr 2012 1.233-mal die Diagnose Nierenkrebs gestellt. In alters-standardisierten Daten wurden acht Neuerkrankungen und zwei Sterbefälle pro 100.000 Personen beschrieben, wobei Männer häufiger betroffen waren als Frauen (6).

Das Auftreten von NZK unterliegt geographischen Varianzen. Besonders in Europa, Nordamerika und Australien lässt sich eine hohe Inzidenz beobachten, während die Fallzahlen in Afrika und Ländern wie Indien, China und Japan gering sind (7). Weiters ist zu beobachten, dass die Nierenkrebsraten in Europa und den USA mit dem Alter zunehmen und zwischen 70 und 75 Jahren ein Plateau erreichen (8). Altersstandardisierte Inzidenzraten, vor allem in weiter entwickelten Regionen der Welt, lassen zudem erkennen, dass Männer ein erhöhtes Risiko besitzen, an NZK zu erkranken (9).

### 1.1.2. Ätiologie

Es gibt etliche Faktoren, die das Auftreten von NZK aller Art begünstigen. Um einen idealen Therapieansatz ergründen zu können, ist eine genauere Differenzierung in exogenetischen oder genetischen Ursprung von großer Bedeutung. Vor allem der Lifestyle und Umwelteinflüsse spielen für das Erscheinen von Nierenkrebs eine große Rolle (10).

#### **Rauchen**

Das Rauchen von Zigaretten ist ein allseits großgeschriebener Risikofaktor und auch in Bezug auf das NZK erwiesenermaßen von Bedeutung (11). Es ist belegt, dass eine positive

Raucheranamnese mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, an einem NZK zu erkranken, einhergeht, verglichen damit, nie geraucht zu haben (12). Es gibt auch nur bedingt Beweise dafür, dass das Einstellen des Nikotinkonsums für  $\geq 10$  Jahre bei Männern zu einer Verringerung des Risikos führt (13).

### **Adipositas**

Ein weiterer Faktor, der mit dem Auftreten von NZK korreliert, ist Übergewicht. Bei Frauen war der direkte Zusammenhang mit dem Taillen-Hüft-Verhältnis ausgeprägter als bei Männern. Auch bei Betrachtung des Body-Mass-Index (BMI) wurde eine Beziehung ersichtlich. Weiters scheint unter Adipösen das Risiko für Nichtraucher, Personen mit klarzelligem NZK und Fuhrman-Grad G3-G4 höher zu sein (2). Die Mechanismen, welche das erhöhte NZK-Risiko koppeln, sind noch nicht ausreichend erforscht. Eine Theorie stützt sich auf die vermehrte Aussetzung von Östrogenen (11).

### **Hypertonie**

Auch die Hypertonie darf nicht außer Acht gelassen werden. Eine Studie in Schweden beschreibt, dass ein diastolischer Druck ab 90 mmHg das Risiko eines NZK bei Männern verdoppelt und bei einem systolischen Druck ab 150 mmHg eine Zunahme des Auftretens von Nierenkrebs um 60–70 Prozent erfolgt. Hier gilt es zu bedenken, dass die Hypertonie die Niere zusätzlich strapaziert und zu Gewebsuntergang führt, was möglicherweise ein begünstigender Faktor für die Entstehung des NZK ist. Von Interesse ist hier auch die Reduktion des Risikos, die mit der Senkung des Blutdrucks einhergeht, wobei diese Erkenntnis noch genauerer Nachforschungen bedarf (3).

### **Ernährung**

Auch die Diät beeinflusst das Auftreten von NZK. Der Konsum von Fett und Proteinen lässt keine klaren Schlüsse auf die Beeinflussung des Risikos zu, da Studien diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen (14,15). Das Essen von Früchten und Gemüse scheint jedenfalls einen positiven Effekt auf die Prävention zu haben (16).

### **Genetik**

Es existieren viele unterschiedliche genetische Variationen, die mit einem erhöhten Auftreten von Nierenkrebs einhergehen. Einen Verwandten ersten Grades mit NZK zu haben, erhöht das Risiko um das 2–3-Fache. Dennoch liegt die Zahl der genetisch bedingten NZK nur bei etwa 2 %, was auf einen besonders starken Einfluss exogenetischer Faktoren schließen lässt (10).

Die häufigste genetische Alteration, die im Zusammenhang mit dem klarzelligen NZK steht, findet sich im Von-Hippel-Lindau (VHL) -Syndrom, welches mit einer Inzidenz von 1:36.000 auftritt. Es führt bereits im frühen Stadium zur Entwicklung multipler Tumore in mehreren Organen. Die Nierentumore in betroffenen Patientinnen und Patienten treten bilateral und multifokal auf (17).

### **1.1.3. Diagnostik**

Ein Stolperstein bei der Diagnose Nierenzellkarzinom ist sein symptomarmer Charakter (18). Über 50 % aller NZK werden heutzutage durch Zufall entdeckt (19). Die klinische Trias aus Makrohämaturie, Flankenschmerz und die tastbare Raumforderung ist oftmals noch nicht ausgeprägt (18,19). Umso mehr ist auf Allgemeinsymptomatik (Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Anämie) und paraneoplastische Syndrome wie Hypercalzämie, unerklärliches Fieber und Zeichen, die Hinweis auf das Stauffer-Syndrom geben, zu achten (18,19).

Dem Verdacht auf Nierenkrebs liegt meist eine Bildgebung zugrunde. Üblicherweise gibt ein Ultraschall den ersten Hinweis, dem meistens mit einem CT nachgegangen wird. Dadurch sind auch die Beurteilung der Eindringtiefe, Befall von Lymphknoten (LK) und die Suche nach Fernmetastasen möglich. Das MRT kann Zusatzinformationen bezüglich lokalem Fortschritt und venöser Beteiligung geben (19).

## **1.2. Pathologie des NZK**

### **1.2.1. Histologie**

Histologisch ist das NZK nach heutigem Stand der Erkenntnisse nach der WHO-Klassifikation zu identifizieren. Die neueste Auflage wurde unlängst (2016) herausgegeben (19). Die häufigsten Formen sind hier angeführt:

- Klarzelliges (hellzelliges) NZK  
Es ist mit einer Inzidenz von > 80 % mit Abstand die häufigste sporadisch auftretende Nierenkrebsform bei biallelen VHL-Genveränderungen (19). Etwa 5 % gehen zudem mit einer sarkomatoiden Veränderung einher, die mit einer sehr schlechten Prognose korreliert (1).

- **Papilläres NZK**  
Es macht bis zu 15 % der NZK aus und wird histologisch und cytogenetisch in 2 Haupt-Subtypen unterteilt, wobei sich Typ 1 durch spärliches Zytoplasma und wenige Atypien, und Typ 2 durch sein eosinophiles Zytoplasma und pleomorphe Tumorzellen auszeichnet (1). Sie stellen eine heterogene Erkrankung dar, die sowohl indolent, aber auch aggressiv und tödlich ausgeprägt sein kann. NZK, die mit der hereditären Leiomyomatose in Verbindung gebracht werden, gehören üblicherweise zum papillären NZK Typ 2 und haben eine schlechte Prognose mit hohem Risiko zur Streuung (19).
- **Chromophobes NZK**  
Cirka 5 % aller NZK weisen diese Differenzierung auf. Eine Abgrenzung zum Onkozytom (gutartige epitheliale Neoplasie) ist dabei oftmals schwierig (1). Zum Teil treten auch Mischformen (Hybridtumore) auf, die Eigenschaften beider Arten aufweisen. Diese verhalten sich dann schmerzlos und gehen üblicherweise mit dem Birt-Hogg-Dubé-Syndrom einher (19).
- **Ductus-Bellini-Karzinom**  
Eine seltene Form (rund 1 %), die aus den Sammelrohren hervorgeht. Die sehr schlechte Prognose geht aus der häufigen Lymphknotenmetastasierung und dem infiltrierenden Wachstum ins perirenale Fettgewebe hervor (1). Die Diagnose Sammelrohrkarzinom basiert auf sechs histologischen Eigenschaften: medulläre Ansiedlung, infiltratives Wachstumsmuster, tubulärer Aufbau, desmoplastische Stromareaktion, hochgradige Atypien und die Tatsache, dass der Tumor weder ein NZK noch ein Übergangszellkarzinom ist (19).
- **Unklassifiziertes NZK (5 %) (1)**

### **1.3. Therapie**

Um eine effiziente Therapie für NZK zu bestimmen, sollten zunächst das Ausmaß der Erkrankung, das Alter der Patientin oder des Patienten und etwaige Komorbiditäten bestimmt werden (20).

### 1.3.1. Lokale Erkrankung

Empfehlungen für die Handhabung von lokaler und lokal verbreiteter Erkrankung sind in Tabelle 1 ersichtlich, während Tabelle 2 den Level der Evidenz und die Stufen der Empfehlung genauer ausführt (19).

Vorgehen	Beweislevel und Grad der Empfehlung
Partielle Nephrektomie wird empfohlen für die Behandlung aller T1-Tumore, wenn negativer Saumbefund vorliegt und die Morbidität akzeptabel ist	III, C
Laparoskopische radikale Nephrektomie für das auf das Organ begrenzte NZK (Stufen T1T2N0NxM0), wenn die partielle Nephrektomie nicht durchführbar ist	II, B
Routine-Nebennierenresektion und LK-Dissektion sind nicht bei allen radikalen Nephrektomien nötig	III, D
Offene radikale Nephrektomie mit dem Ziel negativer Ränder ist immer noch der Standard bei lokal fortgeschrittenem NZK	III, C
Ablative Therapien sind Optionen bei Patienten mit kleinen kortikalen Tumoren ( $\leq 3$ cm), die $> 70$ Jahre alt sind. Weitere Faktoren sind hohes operatives Risiko, eine einzelne Niere, verminderte Nierenfunktion, hereditäres NZK oder multiple bilaterale Tumore.	III, C

Tabelle 1: Empfehlungen für die Therapie von lokaler und lokal fortgeschrittener Erkrankung (19)

<b><u>Beweislevel</u></b>	
<b>I</b>	Beweis von mindestens einer großen randomisierten, kontrollierten Studie von guter methodischer Qualität (geringer Spielraum für Bias) oder Meta-Analysen von gut ausgeführten randomisierten Studien ohne Heterogenität
<b>II</b>	kleine randomisierte Studien oder große randomisierte Studien mit Verdacht auf Bias (niedrigere methodische Qualität) oder Meta-Analysen solcher Studien oder von Studien mit Heterogenität
<b>III</b>	prospektive Kohortenstudien
<b>IV</b>	retrospektive Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien

<b>V</b>	Studien ohne Kontrollgruppe, Fallberichte, Expertenmeinungen
<b><u>Grade der Empfehlung</u></b>	
<b>A</b>	starker Beweis für Effektivität mit substantiellem klinischen Nutzen, stark empfohlen
<b>B</b>	starker oder moderater Beweis für Effektivität, aber mit limitiertem klinischen Nutzen, generell empfohlen
<b>C</b>	unzureichender Beweis für Effektivität / Nutzen überwiegt nicht die Risiken oder die Nachteile (Nebenwirkungen, Kosten etc.), optional
<b>D</b>	moderater Beweis gegen die Wirksamkeit oder für gegensätzliches Resultat, generell nicht empfohlen
<b>E</b>	starker Beweis gegen die Wirksamkeit oder für gegensätzliches Resultat, nie empfohlen

Tabelle 2: Levels der Evidenz und Stufen der Empfehlung (angelehnt an das Infectious Diseases Society of America–United States Public Health Service Grading System) (19,44)

### **T1 – Tumore (< 7 cm) (19)**

Partielle Nephrektomie (PN) wird bei im Organ begrenzten Tumoren < 7 cm als bevorzugte Option empfohlen. Diese Entscheidung basiert auf etlichen retrospektiven Studien, in denen radikale Nephrektomien (RN) mit PN in einzeln vorkommenden T1a-b N0M0 < 5 cm Tumoren mit normaler kontralateraler Nierenfunktion verglichen wurden [I, A] (22).

PN kann offen, laparoskopisch oder laparoskopisch roboterunterstützt erfolgen. Wenn eine PN nicht durchführbar ist, wird eine laparoskopische RN empfohlen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einzeln vorkommender Niere oder bilateralem Tumor ist die PN ebenfalls Standard (19).

Aktive Überwachung ist eine Option bei älteren Patientinnen und Patienten mit bedeutenden Komorbiditäten oder jenen mit einer kurzen Lebenserwartung und einem soliden Tumor < 40 mm. Das Tumorstadium ist in den meisten Fällen langsam (durchschnittlich 3 mm/Jahr) und die Progression zur Metastasierung ist mit 1–2 % selten (22). Nierenbiopsien werden empfohlen, um Patientinnen und Patienten mit kleinen Tumormassen zur aktiven Überwachung auszuwählen (43,44).

### **T2 – Tumore (> 7 cm)**

Laparoskopische RN ist die empfohlene Therapie (19).

### **Lokal fortgeschrittenes NZK (T3 und T4)**

Hierbei ist die offene RN die Standardmethode, obwohl auch ein laparoskopisches Herangehen in Betracht gezogen werden kann (19). Systematische Nebennierenresektion und ausgeweitete LK-Dissektion sind nicht empfohlen, wenn das Abdominal-CT keinen Beweis von Nebennieren- oder LK-Invasion zeigt (24).

Im Jahr 2003 erschien eine klinische Studie von Leibovich *et al* (25), in der die Autoren 1.671 Patientinnen und Patienten heranzogen, die ein klinisch lokalisiertes unilaterales klarzelliges NZK aufwiesen und sich zwischen 1970 und 2000 einer radikalen Nephrektomie unterzogen. Untersucht wurden sowohl klinische als auch pathologische Eigenschaften. Ziel der Studie war es, einen Algorithmus zu entwickeln, der eine Metastasierung nach radikaler Nephrektomie vorhersagen würde. Dies sollte dazu dienen, um Patientinnen und Patienten zu erkennen, die für Studien zur adjuvanten Therapie in Frage kämen. Die klinischen Parameter, die multivariat mit einer Metastasierung korrelierten, waren Tumorstadium, regionaler LK-Status, Tumorgröße, nukleärer Grad und histologische Tumornekrose (jeweils  $p < 0.001$ ) (25).

### **1.3.2. Adjuvante Therapien bei lokaler Erkrankung**

Bisher gibt es noch keinen studiengestützten Beweis, dass die bisher angedachten adjuvanten Therapien einen Überlebensvorteil schaffen (19). Besonders deutlich wird dies in einer Phase III randomisierten Studie, in der sowohl Sunitinib als auch Sorafenib (beides Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Hemmer) gegen Placebos getestet wurden. 1943 Hochrisikopatientinnen und -patienten mit nicht-metastasiertem NZK wurden entweder einer Sunitinib- (n=647), Sorafenib- (n=649) oder Placebo- (n=647) Behandlung zugeteilt. Sunitinib und das Sunitinib-Placebo-Präparat wurde in 6-Wochen-Zyklen für insgesamt 54 Wochen verabreicht. Die Studie wies keinen Überlebensvorteil für die mit Sunitinib/Sorafenib behandelten Patienten im Vergleich zum Placeboarm auf. (26).

### **1.3.3. Risikoeinschätzung**

Für Ärztinnen, Ärzte und Betroffene ist es wichtig, die Prognose und das Rezidivrisiko von NZK-Patientinnen und -Patienten abschätzen zu können, um individuell beraten zu können und risikoadaptierte Nachsorgeuntersuchungen zu vereinbaren. Aus diesem Grund sind prognostische Faktoren von Bedeutung. Weiters können akkurate Parameter hilfreich beim Erstellen von Follow-up-Algorithmen sowie bei der Berechnung der Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens sein. Zudem kann dadurch eine Selektion von Patientinnen und Patienten zu klinischen Studien erfolgen, die von einer adjuvanten oder neoadjuvanten Therapien profitieren könnten (27).

Biomarker werden gesucht, um eine genauere Einteilung der Betroffenen hinsichtlich ihrer Prognose zu gewährleisten. Wie bereits beschrieben, existieren bereits prognostische Modelle, die das Überleben bei NZK vorherzusehen versuchen (28). Weitere Biomarker könnten die Genauigkeit der bereits existierenden Prognosefaktoren erhöhen, da sie die individuelle Situation der Betroffenen widerspiegeln würden (29).

Der Einsatz von Biomarkern kann unterschiedliche Ziele haben. Es gibt prädiktive Marker, die eine Evaluierung der Wahrscheinlichkeit des Erfolgs bestimmter Therapien zum Ziel haben. Beispiele sind der Human Endothelial Growth Factor Receptor 2 (HER2), welcher bei Brustkrebs auf ein gutes Ansprechen auf eine Trastuzumab-Behandlung hinweist (30). Angepasst an die Problemstellung unserer Studie würden prädikative Biomarker von Nutzen sein, um unter NZK-Hochrisikopatientinnen und -patienten diejenigen zu identifizieren, die von einer adjuvanten Therapie profitieren und daraus einen Überlebensvorteil gewinnen würden.

Das Ziel prognostischer Biomarker ist hingegen die objektive Evaluierung der Gesamtfolgen, also beispielsweise die Metastasierung nach einer Standardbehandlung, für eine Patientin oder einen Patienten. Der prognostische Marker kann nützlich sein, um zu überprüfen, ob das Individuum für eine Therapie in Frage kommt, sagt aber nicht unbedingt etwas über deren Erfolg aus. So ist eine BRCA1-Ausprägung bei Brustkrebs mit einer schlechten Prognose bei Unbehandelten assoziiert (30).

Molekulare Biomarker wurden schon oft untersucht, um das tumor-spezifische Überleben bei NZK vorherzusehen. Unabhängige Marker, die dieses ermöglichten, konnten jedoch keine signifikante Aussage über den krankheitsfreien Verlauf geben. Der Fokus der Suche war zudem selten auf die Vorhersage des Fortschreitens der Krankheit nach Nephrektomie oder bei pathologisch lokalem Tumor gerichtet, denn das Augenmerk war bisher vor allem

auf die Schlüsselprozesse der Tumorgenese gerichtet (28). Ein Nachteil dieser Methodik sind die mit der molekularen Untersuchung verbundenen hohen Kosten, die in Relation zu dem Mangel an erwiesenem Nutzen im klinischen Bereich stehen. Alltäglich genutzte Blutbild-Parameter würden dazu eine günstige Alternative bieten (48,50). Ein bereits mit diesem Hintergrundgedanken untersuchter Parameter ist beispielsweise die präoperative Plättchenzahl. Multiple Studien zeigen, dass eine präoperative Thrombozytose bei nicht-metastasiertem NZK ein unabhängiger Hinweis auf ein schlechteres tumor-spezifisches Überleben ist (31,32,33,34,35), dennoch zeigte auch dieses Symptom keine statistisch signifikante Verbesserung der Genauigkeit der Vorhersage (51,55). Weitere untersuchte Parameter sind beispielsweise der Plasma-Natrium-Spiegel, Glucose und Leukozyten. Auch diese sind minimal invasiv, kostengünstig und schnell ermittelbar (50,56). Ein idealer Biomarker sollte leicht messbar, billig und die Ergebnisse reproduzierbar sein.

Der klinische Verlauf in NZK variiert, was zur Entwicklung unterschiedlicher prognostischer Modelle zur Einschätzung des individuellen Risikos geführt hat. Das Tumorstadium, Histologie inklusive Grad und der Allgemeinzustand des Patienten sind anerkannte Prognosefaktoren für das NZK. Sie können sowohl bei lokalisierter als auch bei metastasierter Ausprägung zur Ermittlung der Prognose hinzugezogen werden (38).

Biomarker können grundsätzlich in anatomische, histologische, klinische, molekulare und integrierte Systeme gegliedert werden (39). Die anatomischen Faktoren sind in der TNM-Klassifikation zusammengefasst, während die histologischen Parameter mit dem Fuhrman-Grad beschrieben sind. Dazu kommen noch sarkomatoide Ausprägung, die Identifikation von Nekrosen und Sammelrohrinvasion. Die bedeutendsten klinischen Faktoren sind der Allgemeinzustand des Patienten, lokale Symptome und Kachexie (27).

Die von der International Society of Urological Pathology (ISUP) und der neuen WHO-2016-Klassifikation des NZK für gültig erklärten Prognosefaktoren sind folgende:

- der histologische Subtyp
- das nukleäre Grading-System der ISUP, welches ausschließlich auf klarzellige NZK und papilläre NZK anzuwenden ist
- eine sarkomatoide und/oder rhabdoide Differenzierung, die einen Grad-4-Tumor ausmacht
- das Vorhandensein von Nekrosen

- das Vorhandensein von mikroskopischer vaskulärer Infiltration
- das pTNM-Staging (Erkenntnisse nach chirurgischem Eingriff und histopathologischer Untersuchung) (19)

Zudem werden auch unterschiedliche prä- und postoperative Scores angewendet, um eine NZK-Prognose zu ermitteln und somit risiko-angepasste Folgestrategien zu entwickeln. Integrierte prognostische Scores bieten einige Vorteile gegenüber einzelnen Tumoreigenschaften und werden daher bevorzugt. Diese Modelle bestehen aus histologischen und klinischen Faktoren (19). Die neuesten Fassungen des SSIGN-Score (stage, size, grade and necrosis) (Tabelle 3) und das UISS (Tabelle 4) werden häufig angewandt (36,37).

<u>Eigenschaften</u>	<u>Score</u>	
<b>T-Stadium</b>		
pT1a	0	
pT1b	2	
pT2	3	
pT3a–4	4	
<b>N-Stadium</b>		
pNx oder pN0	0	
pN1 oder pN2	2	
<b>Tumorgroße</b>		
< 10 cm	0	
≥ 10 cm	1	
<b>nukleärer Grad</b>		
1 oder 2	0	
3	1	
4	3	
<b>histologische Tumornekrose</b>		
nein	0	
ja	1	
<u>Score</u>	<u>Gruppe</u>	<u>5-Jahres-metastasenfreies Überleben</u>
0–2	niedriges Risiko	97.1 %
3–5	mittleres Risiko	73.8 %

6 oder mehr	hohes Risiko	31.2 %
-------------	--------------	--------

Tabelle 3: SSIGN Score für das lokale NZK (41)

<u>Patientengruppe</u>	<u>Prognostische Gruppe</u>			
	T-Stadium	Fuhrman-Grad	ECOG-Status	5-Jahres-krankheitsspezifisches Überleben
<u>lokale Erkrankung (N0, M0)</u>				
niedriges Risiko	1	1–2	0	91.1 %
mittleres Risiko	1	1–2	1 oder mehr	80.4 %
	1	3–4	jeder	
	2	jeder	jeder	
	3	1	jeder	
	3	2–4	jeder	
hohes Risiko	3	2–4	1 oder mehr	54.7 %
	4	jeder	jeder	
<u>metastatische Erkrankung</u>				
niedriges Risiko	N1M0	jeder	jeder	32.0 %
	N2M0/M1	1–2	0	
mittleres Risiko	N2M0/M1	1–2	1 oder mehr	19.5 %
		3	0,1 oder mehr	
		4	0	
hohes Risiko	N2M0/M1	4	1 oder mehr	0.0 %

Tabelle 4: UISS (UCLA Integrated Staging System) (39)

Die drei meistverwendeten Prognosefaktoren für das lokalisierte NZK sind die TNM-Klassifikation, der Fuhrman-Grad und der ECOG Performance-Status (27).

## TNM

Dieses Beurteilungsschema ist die siebente und somit aktuellste Auflage des *Tumor-Node-Metastasis* (TNM) -Krebs-Staging-Systems, das von dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) und der *Union International Contre le Cancer* (UICC) veröffentlicht wurde

und seit 1. Jänner 2017 gültig ist. Das TNM-System ist die am meisten verwendete Klassifikation zur Beschreibung des NZK. Wie in der Tabelle ersichtlich, beschreibt es die Größe des Primärtumors (T), die regionalen Lymphknoten (N) und das Auftreten von Fernmetastasen (M). Die genaue Definition des Ausmaßes des Tumors zum Diagnosezeitpunkt ist ein essentieller Faktor zur Bestimmung der effektivsten Therapie und ermöglicht die Einschätzung des Behandlungserfolges (43). Das TNM-System legt seinen Fokus auf intrarenale Tumore in einem Versuch, das Ergebnis bei Patientinnen und Patienten, die sich einem kurativen Eingriff unterziehen, vorherzusagen (44).

Die TNM-Klassifikation hat eine genau definierte Einteilung (Tabelle 5).

<b>Primary tumor (T)</b>	
<b>T-Kategorie</b>	<b>T-Kriterien</b>
<b>TX</b>	Primärtumor nicht beurteilbar
<b>T0</b>	Primärtumor nicht nachweisbar
<b>T1</b>	Tumor ≤ 7 cm, auf Niere begrenzt
<b>T1a</b>	Tumor < 4 cm
<b>T1b</b>	Tumor 4–7 cm
<b>T2</b>	Tumor > 7 cm, auf Niere begrenzt
<b>T2a</b>	Tumor 7–10 cm
<b>T2b</b>	Tumor > 10 cm
<b>T3</b>	Invasion der größeren Venen oder des perirenen Fettgewebes, aber nicht der Nebenniere und geht nicht über Gerota-Faszie hinaus
<b>T3a</b>	Invasion der Nierenvene oder ihrer Segmentäste oder Invasion des Kelchsystems oder perirenal und/oder ins Sinusfett
<b>T3b</b>	Invasion der V. cava, unterhalb Zwerchfell
<b>T3c</b>	Invasion der V. cava, oberhalb Zwerchfell oder invadiert die Wand der V. cava
<b>T4</b>	Durchbruch der Gerota-Faszie
<b>Regional lymph nodes (N)</b>	
<b>N-Kategorie</b>	<b>N-Kriterien</b>
<b>NX</b>	regionale LK nicht beurteilbar
<b>N0</b>	keine LK-Metastasen

<b>N1</b>	Metastasen in regionalen LK(s)		
<b>Distant metastasis (M)</b>			
<b>M-Kategorie</b>	<b>M-Kriterien</b>		
<b>M0</b>	kein Nachweis von Fernmetastasen		
<b>M1</b>	Nachweis von Fernmetastasen		
<b>Prognostischer Grad</b>			
<b>Wenn T ... ist ...</b>	<b>und N ... ist ...</b>	<b>und M ... ist ...</b>	<b>ist die Gruppe ... .</b>
<b>T1</b>	N0	M0	I
<b>T1</b>	N1	M0	III
<b>T2</b>	N0	M0	II
<b>T2</b>	N1	M0	III
<b>T3</b>	NX, N0	M0	III
<b>T3</b>	N1	M0	III
<b>T4</b>	Any N	M0	IV
<b>Any T</b>	Any N	M1	IV
TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.			

Tabelle 5: UICC 2017 (44)

## Fuhrman-Grad

Die am weitesten verbreitete Einteilungsform, auf deren Kriterien sich die meisten Überlebens-Studien stützen, ist der Fuhrman-Grad (44). Bei dieser Methode wird der Tumor auf seine nukleären Eigenschaften hin untersucht. Fuhrman *et al* beschrieb vier (1–4) nukleäre Grade, die nach der Kerngröße, der Kernirregularität und der Prominenz der Nukleoli gereiht werden (Tabelle 6). Diese Methode der Einteilung erwies sich als besonders effektiv, um das Auftreten von Fernmetastasen nach einer Nephrektomie vorherzusagen (45).

	<b>Kerndurchmesser</b>	<b>Kernform</b>	<b>Nukleoli</b>
<b>Grad 1</b>	klein ( $\approx 10 \mu\text{m}$ )	rund, uniform	fehlend, unauffällig
<b>Grad 2</b>	größer ( $\approx 15 \mu\text{m}$ )	Unregelmäßigkeiten im Randbereich	sichtbar bei 400-facher Vergrößerung

<b>Grad 3</b>	noch größer ( $\approx 20$ $\mu\text{m}$ )	offensichtlich unregelmäßig im Randbereich	prominent bei 100-facher Vergrößerung
<b>Grad 4</b>	wie Grad 3 mit bizarren, oft multilobären Nuklei $\pm$ Spindelzellen		

Tabelle 6: Grundaussage – Fuhrman-Grad (26,27)

Dennoch ist das Fuhrman-Grading-System nicht ideal. In seiner ursprünglichen Form werden drei gleichzeitig auftretende Eigenschaften vorausgesetzt, nämlich Kerngröße, Kernform und die Erscheinung der Nukleoli. Doch ist weder ein objektiver Zusammenhang zwischen diesen Parametern gegeben, noch ist beschrieben, welchem davon im Falle von Diskrepanzen mehr Gewichtung zuteil werden soll (46). Weiters sind die Kriterien für nukleäre Pleomorphismen dürftig ausformuliert und die Eigenschaften bezüglich der Nukleoli-Prominenz unterliegen der individuellen Interpretation der Betrachter (47).

In separaten Studien wurde die Aussagekraft des Fuhrman-Grading-Systems für das papilläre und chromophobe NZK beurteilt (29,30). Bezüglich des papillären NZK wurde festgestellt, dass von den drei Parametern weder die morphologische Kerngröße noch die Pleomorphismen mit dem Outcome korrelieren. Die Nukleoli-Prominenz hingegen zeigte einen signifikanten Zusammenhang in der univariaten Analyse, wobei diese Untersuchung nicht unabhängig vom TNM-Stadium war (48). Bei der getrennten Bewertung der drei Fuhrman-Parameter für das chromophobe NZK ließ sich für keinen ein Bezug zum Outcome herstellen, was die Anwendung dieser Staging-Methode für diese Tumorart in Frage stellt (49). Zudem sollte Augenmerk auf Folgendes gelegt werden: Wenn NZK dieser beiden histologischen Typen auf Basis der Zellkerngröße beurteilt wurden, unter Verwendung des von Fuhrman beschriebenen Kern-Querschnitts, dann waren alle Tumore dem Grad 1 zuzuschreiben. Wurden sie jedoch allein nach der Nukleoli-Prominenz klassifiziert, so waren 58 % der papillären und 24 % der chromophoben NZK dem Grad 3 zuzuordnen (44).

## European Cooperative Oncology Group – ECOG

Ärztinnen und Ärzte nutzen die Erkenntnisse aus Patientengeschichte und physikalischem Status, um sich ein Bild von der Gesundheit und den Einschränkungen der Patientinnen und Patienten zu machen (50). Im Jahr 1960 führte die European Cooperative Oncology

Group (ECOG) den ECOG Performance Status (ECOG PS) (Tabelle 7) ein, ein aus sechs (0 – voll aktiv, 5 – tot) Stufen bestehendes Beurteilungsschema, das die Funktionalität des Körpers beschreibt (51).

Grad	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	voll aktiv, kann alle Funktionen vor der Erkrankung ohne Einschränkungen ausführen
1	eingeschränkt bei physisch anstrengenden Aktivitäten, aber ambulant; kann leichte oder sitzende Arbeit ausführen
2	ambulant und fähig sich selbst zu versorgen, aber nicht, irgendeine Art von Arbeit zu verrichten; über 50 % des Tages auf den Beinen
3	kann sich nur beschränkt selbst versorgen; über 50 % des Tages an Bett oder Stuhl gebunden
4	komplett invalid; kann keine selbst versorgenden Handlungen ausführen; komplett an Bett oder Stuhl gefesselt
5	tot

Tabelle 7: ECOG PS (33,34)

## Tumornekrose (TN)

Die Tumornekrose ist ein validierter Prognosefaktor, der mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht (52).

In einer japanischen Studie wurden 133 Patientinnen und Patienten ausgewertet, die ein diagnostiziertes pT1a NZK aufwiesen. In dieser Studie wiesen Teilnehmerinnen und Teilnehmer, bei denen es zu einem Rückfall der Erkrankung kam, eine signifikant höhere Tumorgöße und auch einen erhöhten Prozentsatz an Tumornekrosen auf (53).

In einer weiteren Studie wurden speziell das klarzellige und das papilläre NZK bezüglich des Einflusses von TN auf die klinische Prognose untersucht. Die Auswertung ergab für das klarzellige NZK einen signifikanten Zusammenhang zwischen der TN und der T-Stufe, Tumorgöße, Grad, Gefäßinvasion, und sarkomatoiden Anteilen (jeweils  $p < 0.001$ ), aber nicht in Bezug auf Alter oder Geschlecht. Beim papillären NZK war die Präsenz von TN statistisch signifikant assoziiert mit der T-Stufe ( $p = 0.001$ ), Tumorgöße ( $p = 0.007$ ), Grad ( $p = 0.015$ ) und Gefäßinvasion ( $p = 0.003$ ), aber kein entsprechender Zusammenhang konnte zu Geschlecht, sarkomatoiden Anteilen oder Alter bewiesen werden (54).

### 1.3.4. Fortgeschrittene Erkrankungen

Das Memorial Sloane Kettering Cancer Centre (MSKCC) war der Goldstandard zur Risikobewertung während einer Cytokin-Therapie bei mNZK (41). Seine Anwendbarkeit bei targeted agents wurde unlängst erst gezeigt (42). Eine weitere Verfeinerung wurde vom International Metastatic RCC (Renal Cell Carcinoma) Database Consortium (IMDC) veröffentlicht, welches die bisherigen Faktoren auf 6 erweiterte, um die Übereinstimmung des prognostischen Assessments mit dem Outcome zu erhöhen (40,41):

- Karnofsky Performance-Status (PS) < 80 %
- Hämoglobin < Untergrenze des Normalwertes
- Zeit zwischen Diagnose und Behandlungsbeginn < 1 Jahr
- Korrigiertes Calcium > der Obergrenze des Normalwertes
- Plättchen > Obergrenze des Normalwertes
- Neutrophile > Obergrenze des Normalwertes

Eine Evaluation durch eine Population-Based-Studie bekräftigt dieses Modell in der Zweitlinientherapie (Tabelle 8) (57).

Anzahl der Risikofaktoren	Risikokategorie	First-line mittleres Gesamtüberleben (Monate)	Second-line mittleres Gesamtüberleben (Monate)
0	günstig	43.2	35.3
1–2	mittelmäßig	22.5	16.6
3–6	ungünstig	7.8	5.4

Tabelle 8: IMDC für NZK, Gesamtüberleben (23)

### 1.3.5. Metastatische Erkrankung

Die Therapie von mNZK hat sich nach der Einführung von Targeting Agents weiterentwickelt, dennoch kann man die Prognose bei stattgefundenener Metastasierung

nicht als gut bezeichnen. Zur palliativen, systemischen Behandlung von mNZK existieren bereits Therapieschemata. In der Erstlinientherapie werden zielgerichtete Therapien mit Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sunitinib und Pazopanib oder Interferon und Interleukin 2 verwendet. In der Zweit- und Drittlinientherapie werden auch Immuntherapien mit Nivolumab oder eine Therapie mit Everolimus angewandt.

Die Rücksichtnahme auf die individuellen Faktoren der Patientin und des Patienten, wie zum Beispiel vorangegangene Behandlungen und prognostisches Risiko entsprechend der MSKCC-Kriterien, kann bei der Wahl der Therapie eine entscheidende Rolle spielen.

Auch die lokale Therapie wird bei mNZK nicht außer Acht gelassen. Bei einzelnen Betroffenen werden weiterhin Metastasektomien und andere lokale Behandlungen durchgeführt. Es existieren aber keine Richtlinien, welche Erkrankten für diesen Behandlungsansatz in Frage kommen und welche besonders davon profitieren würden (19).

Da wir unsere Studie in einem nicht-metastasierten Patientenkollektiv durchgeführt haben, wird auf die genauen Behandlungsindikationen von palliativen Therapien nicht weiter eingegangen.

## **1.4. Hyponatriämie und Krebs**

Plasma-Natrium ist ein leicht zugänglicher und schnell bestimmbarer Parameter. Weiters gehört die Hyponatriämie zu den häufigsten Elektrolytentgleisungen bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten (37,58,59) und ist erwiesenermaßen mit einer erhöhten Mortalität bei beispielsweise Leberzirrhose (60), Herzversagen (61) und kleinzelligem Lungenkrebs (62) assoziiert.

Eine kleiner angelegte Studie als die, an der ich im Zuge dieser Diplomarbeit beteiligt war, jene von Vasudev *et al*, beschreibt bereits den prognostischen Wert von präoperativen Plasma-Natrium-Werten bei Patientinnen und Patienten mit NZK. Es wird angeführt, dass Natriumwerte unter dem Mittelwert mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert sind (63). In dieser Studie wurden insgesamt 212, zwischen September 1998 und März 2005, an klarzelligem NZK erkrankte Patientinnen und Patienten inkludiert, von denen 141 keine Metastasierung zeigten. Es wurden die Laborparameter bis maximal 14 Tage vor der Nephrektomie ermittelt und niemand hatte

zuvor intravenös Flüssigkeit oder eine systemische Tumorthherapie erhalten. Das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt des gesamten Kollektivs betrug 63 Jahre. Weitere eingeschlossene Parameter waren Geschlecht, Rauchen, Symptomatik, Tumorgröße, Fuhrman-Grad, sarkomatoide Veränderungen, TNM-Stadium, vaskuläre Invasion und TN. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich für folgende Parameter ein signifikanter Zusammenhang: Vorhandensein von Symptomen, Tumorgröße, TN, Zellzahl in der roten und weißen Zellreihe, Hämoglobin, Hämatokrit, Lymphozyten-, Neutrophilen-, Monozyten- und Thrombozytenzahl, Serumnatrium, Kalium, Calcium, alkaline Phosphatase, Albumin, C-reaktives Protein und Laktat-Dehydrogenase. Für die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit nicht metastasiertem NZK waren TN, T-Stadium, TNM-Stadium, Hämoglobin und Hämatokrit, Monozytenzahl, Serumnatrium, Kreatinin, Calcium, alkaline Phosphatase und Albumin statistisch signifikant. In beiden Fällen spielte also das Serumnatrium eine Rolle. Auch beim erkrankungsfreien Überleben blieb dieser Parameter bei der univariaten Analyse von Signifikanz. Zur Berechnung der multivariaten Analyse konnten insgesamt nur 158 vollständige Labore vorgewiesen werden, davon 107 von nicht metastasierten Teilnehmerinnen und Teilnehmern. Auch bei dieser Analyse war der Serumnatriumspiegel bei jeder Fragestellung ein statistisch signifikanter Parameter ( $p = 0.002$ ) (63). Aufgrund der geringen Fallzahl in der Studie von Vasudev *et al*, beschlossen wir eine Analyse an einem größeren Patientenkollektiv durchzuführen. Des Weiteren bezieht unsere Studie auch das Alter mit ein, welches bisher außer Acht gelassen wurde.

Jeppesen *et al* berichten ebenfalls von einem gleichgerichteten Effekt bei mNZK (59). All die erwähnten Fälle lassen deutlich werden, dass eine vorliegende Hyponatriämie auf eine schlechtere Prognose bei Krebs hindeutet.

## 2. Methode

Für die Datengewinnung dieser retrospektiven Studie wurde der präoperative Plasma-Natrium-Spiegel von 667 nicht-metastasierten NZK-Patientinnen und -Patienten, die zwischen Jänner 2004 und März Dezember 2012 mit kurativer radikaler oder partieller Nephrektomie behandelt worden waren, herangezogen. Als präoperativ wurden die zwei Wochen vor dem Eingriffsdatum definiert. Um Selektionsbias vorzubeugen, wurde der Zeitraum vorab definiert und alle in diesem Rahmen in Frage kommenden Patientinnen und Patienten wurden dem Studienkollektiv hinzugefügt. Die Daten wurden dem Patienten-Erfassungssystem openMEDOCS entnommen. Die Erfassung der Labordaten erfolgte von Dezember 2015 bis Dezember 2016. Die folgende statistische Auswertung fand im Juli 2017 in Zusammenarbeit mit den Diplomarbeitbetreuern in anonymisierter Form mittels SPSS statt.

**0-Hypothese:** Der präoperative ( $\leq 2$  Wochen) Plasma-Natrium-Spiegel hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom.

**Ethikkommission:** Für die Durchführung der Studie waren aufgrund der retrospektiven, anonymisierten Aufarbeitung keine Patientenaufklärung und kein Versicherungsschutz notwendig. Vorab wurde die Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz begutachtet und bewilligt.

Ethikkommissionsnummer: 26-135 ex 13/14

### 2.1. Studiendesign

#### Einschlusskriterien:

- diagnostiziertes NZK zwischen Jänner 2005 und März 2013 an der onkologischen Abteilung des LKH Graz
- kurative radikale oder partielle Nephrektomie
- Volljährigkeit ( $\geq 18$  Jahre)

**Ausschlusskriterien:**

- Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt

**Im Zuge der Diplomarbeit erhobene Daten:**

## Demographie:

- Alter
- Geschlecht
- NZK-Histologie
- Sarkomatoide Variante
- Tumornekrose
- Vaskuläre Invasion
- T-Stadium
- Grading
- OP-Datum

## Labor:

- Natrium

## Mortalitätsdaten:

- Gesamtüberleben
- Überlebensdauer

## 2.2. Statistik

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs, welches vom Zeitpunkt der OP an bis zum Todeszeitpunkt (Einheit: Monate) berechnet wurde. Als Hyponatriämie wurde ein Plasma-Natrium-Wert unter 135 mmol/l definiert, während der Cut-off-Wert gemäß Hutterer *et al* in Bezug auf das Alter bei 65 Jahren lag. Alle statistischen Berechnungen wurden im Statistical Package for Social Sciences (SPSS) durchgeführt (31). Zur Bestimmung der Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson herangezogen. Für alle Berechnungen wurde ein

95%iges Konfidenzintervall und ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  festgelegt. Folglich bestätigt ein  $p \geq 0,05$  die Hypothese, dass die gesuchten Parameter voneinander unabhängig sind, während ein  $p < 0.05$  auf eine statistisch signifikante Korrelation hinweist. Das Überleben wurde durch eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und die Auswirkung des präoperativen Plasma-Natrium-Wertes über die uni- und multivariate Cox-Analyse.

### 3. Ergebnisse

Sechshundertsiebenundsechzig Patientinnen und Patienten erfüllten die Einschlusskriterien dieser Arbeit. In Tabelle 9 sind die Häufigkeiten der für bedeutsam erachteten Parameter aufgelistet. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 4 Jahre (1 Tag – 10 Jahre), während welcher 89 (13.3 %) der insgesamt 667 Patientinnen und Patienten verstarben. Die unterschiedenen histologischen Typen waren das Bellini-Karzinom und außerdem die chromophobe, klarzellige, papilläre, papillär-klarzellige und Typ II papilläre Variante. Das klarzellige NZK war mit 541 (81.1 %) Fällen am häufigsten vertreten, gefolgt von 82 (12.3 %) papillären und 36 (5.4 %) chromophoben Ausprägungen. Siebzehn (2.5 %) Patientinnen und Patienten wiesen eine sarkomatoide Variante auf und Tumornekrose kam in 179 (26.8 %) Fällen vor. Weiters wurde die Gefäßinvasion beurteilt, die 370-mal (55.5 %) nicht vorhanden, 156-mal (23.5 %) nicht bekannt und 140-mal (21.0 %) erwiesen war. Das am häufigsten vertretene T-Stadium war 1a (313 – 46.9 %), gefolgt von 1b (122 – 18.3 %), 3a (87 – 13.0 %) und 3b (71 – 10.6 %). Alle weiteren T-Stadien machten jeweils weniger als zehn Prozent des Kollektivs aus. Beim Grading wurden 167 (25 %) Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Grad 1, 378 (56.7 %) mit Grad 2, 116 (17.4 %) mit Grad 3 und 6 (0.9 %) mit Grad 4 beurteilt.

Parameter		Häufigkeit (% fehlend)	Prozent
<b>Gesamtkollektiv</b>		667 (0.0 %)	100
<b>Geschlecht</b>	männlich	410 (38.5 %)	61.5
	weiblich	257 (61.5 %)	38.5
<b>Histologie</b>	Bellini	3 (99.6 %)	0.4
	chromophob	36 (94.6 %)	5.4
	klarzellig	541 (18.9 %)	81.1
	papillär	82 (87.7 %)	12.3
	papillär, klarzellig	1 (99.9 %)	0.1
	papillär (Typ II)	1 (99.9 %)	0.1
	unklassifiziert	3 (99.6 %)	0.4
<b>Sarkomatoide Variante</b>	nein	650 (2.5 %)	97.5
	ja	17 (97.5 %)	2.5
<b>Tumornekrose</b>	nein	488 (26.8 %)	73.2

	ja	179 (73.2 %)	26.8
<b>Gefäßinvasion</b>	nein	370 (44.5 %)	55.5
	ja	140 (79.0 %)	21.0
	nicht bekannt	156 (76.5 %)	23.5
<b>T-Stadium</b>	1	22 (96.7 %)	3.3
	1a	313 (53.1 %)	46.9
	1a(m)	2 (99.7 %)	0.3
	1b	122 (81.7 %)	18.3
	2	36 (94.6 %)	5.4
	2a	8 (98.8 %)	1.2
	2b	1 (99.9 %)	0.1
	3a	87 (87.0 %)	13.0
	3b	71 (89.4 %)	10.6
	3c	2 (99.7 %)	0.3
	4	3 (99.6 %)	0.4
<b>Grading</b>	1	167 (75.0 %)	25
	2	378 (43.3 %)	56.7
	3	116 (82.6 %)	17.4
	4	6 (99.1 %)	0.9
<b>Plasma-Natrium</b>	normal	642 (3.6 %)	96.3
	leichte Hyponatriämie	24 (96.4 %)	3.6
	mittelschwere Hyponatriämie	1 (99.9 %)	0.1

Tabelle 9: Häufigkeiten

Die Grenzwerte zur Einteilung des Plasma-Natrium-Spiegels wurden wie folgt angenommen:

- Normal: 135–150 mmol/l
- Leichte Hyponatriämie: 130–135 mmol/l
- Mittelschwere Hyponatriämie: 120–130 mmol/l
- Schwere Hyponatriämie: < 120 mmol/l (im Studienkollektiv nicht vertreten)

Für alle weiteren Berechnungen wurde nicht zwischen leichter und mittelschwerer Hyponatriämie unterschieden. In diesem Sinne wurden 642 (96.3 %) Patientinnen und

Patienten mit Plasma-Natrium-Werten im Normbereich dokumentiert und 25 (3.7 %) allgemein als hyponatriämisch eingestuft.

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
<b>Plasma-Natrium</b>	140.8 [129–148]	141	2.9
<b>Alter</b>	63.9 [20.6–90.1]	65.7	11.9

Tabelle 10: Verteilung – Plasma-Natrium & Alter

In Tabelle 10 wird die Verteilung der Werte für das Alter und Plasma-Natrium gezeigt. Der mittlere Plasma-Natrium-Wert lag bei 140.8 mmol/l, der Median bei 141 mmol/l und die Standardabweichung bei 2.9 mmol/l. Minimum und Maximum befanden sich bei 129 und 148 mmol/l. Das mittlere Alter des Patientenkollektivs lag bei 63.9 Jahren, der Median bei 65.7 und die Standardabweichung bei 11.9. Der jüngste Studienteilnehmer war 20.6 Jahre alt und der älteste 90.1.

Im weiteren Verlauf (Tabelle 12) wird die Korrelation zwischen Plasma-Natrium und Alter, Geschlecht, sarkomatoider Variante, TN, T-Stadium und Grading aufgezeigt. Die Abhängigkeit der Variablen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson ermittelt. Tabelle 11 zeigt die Vorkommnisse von gültigen Plasma-Natrium-Werten bezüglich der in Tabelle 12 gesuchten Parameter.

		Plasma-Natrium		
		normal	Hyponatriämie	gesamt
<b>Gesamt</b>	Anzahl	642	25	667
	% innerhalb des Parameters	96.3	3.7	100
	% innerhalb von Plasma-Natrium	100	100	100
	% der Gesamtzahl	96.3	3.7	100

Tabelle 11: Aufteilung des Patientenkollektivs nach Plasma-Natrium-Spiegel

			Plasma-Natrium			p-Wert
			normal	Hyponatriämie	gesamt	
<b>Alter</b>	< 65 Jahre	Anzahl	311	5	316	<b>0.005</b>
		% innerhalb des Parameters	98.4	1.6	100	

		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	48.4	20	47.4	
		% der Gesamtzahl	46.4	0.7	47.4	
	> 65 Jahre	Anzahl	331	20	351	
		% innerhalb des Parameters	94.3	5.7	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	51.6	80	52.6	
		% der Gesamtzahl	49.6	3	52.6	
<b>Geschlecht</b>	m	Anzahl	399	11	410	0.067
		% innerhalb des Parameters	97.3	2.7	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	62.1	44	61.5	
		% der Gesamtzahl	59.8	1.6	61.5	
	w	Anzahl	243	14	257	
		% innerhalb des Parameters	94.6	5.4	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	37.9	56	38.5	
		% der Gesamtzahl	36.4	2.1	38.5	
<b>Sarkomatoide Variante</b>	nein	Anzahl	626	24	650	0.639
		% innerhalb des Parameters	96.3	3.7	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	97.5	96	97.5	
		% der Gesamtzahl	93.9	3.6	97.5	
	ja	Anzahl	16	1	17	
		% innerhalb des Parameters	94.1	5.9	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	2.5	4	2.5	
		% der Gesamtzahl	2.4	0.1	2.5	
<b>Tumornekrose</b>	nein	Anzahl	474	14	488	<b>0.048</b>
		% innerhalb des Parameters	97.1	2.9	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	73.8	56	73.2	
		% der Gesamtzahl	71.1	2.1	73.2	
	ja	Anzahl	168	11	179	

		% innerhalb des Parameters	93.9	6.1	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	26.2	44	26.8	
		% der Gesamtzahl	25.2	1.6	26.8	
<b>T-Stadium</b>	pT1a + pT1b	Anzahl	445	14	459	<b>0.021</b>
		% innerhalb des Parameters	96.9	3.1	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	69.3	56	68.8	
		% der Gesamtzahl	66.7	2.1	68.8	
	pT2a + pT2b	Anzahl	44	1	45	
		% innerhalb des Parameters	97.8	2.2	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	6.9	4	6.7	
		% der Gesamtzahl	6.6	0.1	6.7	
	pT3a - c	Anzahl	151	9	160	
		% innerhalb des Parameters	94.4	5.6	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	23.5	36	24	
		% der Gesamtzahl	22.6	1.3	24	
	pT4	Anzahl	2	1	3	
		% innerhalb des Parameters	66.7	33.3	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	0.3	4	0.4	
		% der Gesamtzahl	0.3	0.1	0.4	
<b>Grading</b>	1	Anzahl	163	4	167	<b>0.224</b>
		% innerhalb des Parameters	97.6	2.4	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	25.4	16	25	
		% der Gesamtzahl	24.4	0.6	25	
	2	Anzahl	365	13	378	
		% innerhalb des Parameters	96.6	3.4	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	56.9	52	56.7	

		% der Gesamtzahl	54.7	1.9	56.7	
	3	Anzahl	108	8	116	
		% innerhalb des Parameters	93.1	6.9	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	16.8	32	17.4	
		% der Gesamtzahl	16.2	1.2	17.4	
	4	Anzahl	6	0	6	
		% innerhalb des Parameters	100	0	100	
		% innerhalb der Kategorie Plasma-Natrium	0.9	0	0.9	
		% der Gesamtzahl	0.9	0	0.9	

Tabelle 12: Beschreibung der Kohorte

Signifikante Korrelationen zwischen den Bezugsparametern (Alter, Geschlecht, Sarkomatoide Variante, TN, T-Stadium, Grading) und Plasma-Natrium ergaben sich beim Alter ( $p = 0.005$ ), der TN ( $p = 0.048$ ) und dem T-Stadium ( $p = 0.021$ ). Aus Tabelle 12 ist weiters ablesbar, dass ein starker Zusammenhang zwischen erniedrigtem Plasma-Natrium-Spiegel und höherem Alter liegt. Nur fünf (1.6 %) der 311 unter 65-Jährigen wiesen eine Hyponatriämie auf, während von den 331 über 65-Jährigen 20 (5.7%) Leute betroffen waren.

Bei der Berechnung des Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden zwei Datensätze mit negativen oder fehlenden Werten für die abhängigen Variablen gefunden und ignoriert. In Tabelle 15 ist die Zusammenfassung des angewendeten Datensatzes ersichtlich.

Plasma-Natrium	Gesamtzahl (% fehlend)	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Normal	640 (4.0 %)	82	558	87.2
Hyponatriämie	25 (96.3 %)	7	18	72.0
Gesamt	665 (0.3 %)	89	576	86.6

Tabelle 13: Zusammenfassung der Fallverarbeitung – Überleben nach Kaplan-Meier

Wie aus der Tabelle ersichtlich, waren bis zum Ende der Datenerfassung insgesamt 89 (13.3 %) der 665 ausgewerteten Patientinnen und Patienten verstorben. Davon wiesen 7

(1 %) eine Hyponatriämie auf, und 82 (12.3 %) der Verstorbenen zeigten physiologische Plasma-Natrium-Spiegel.

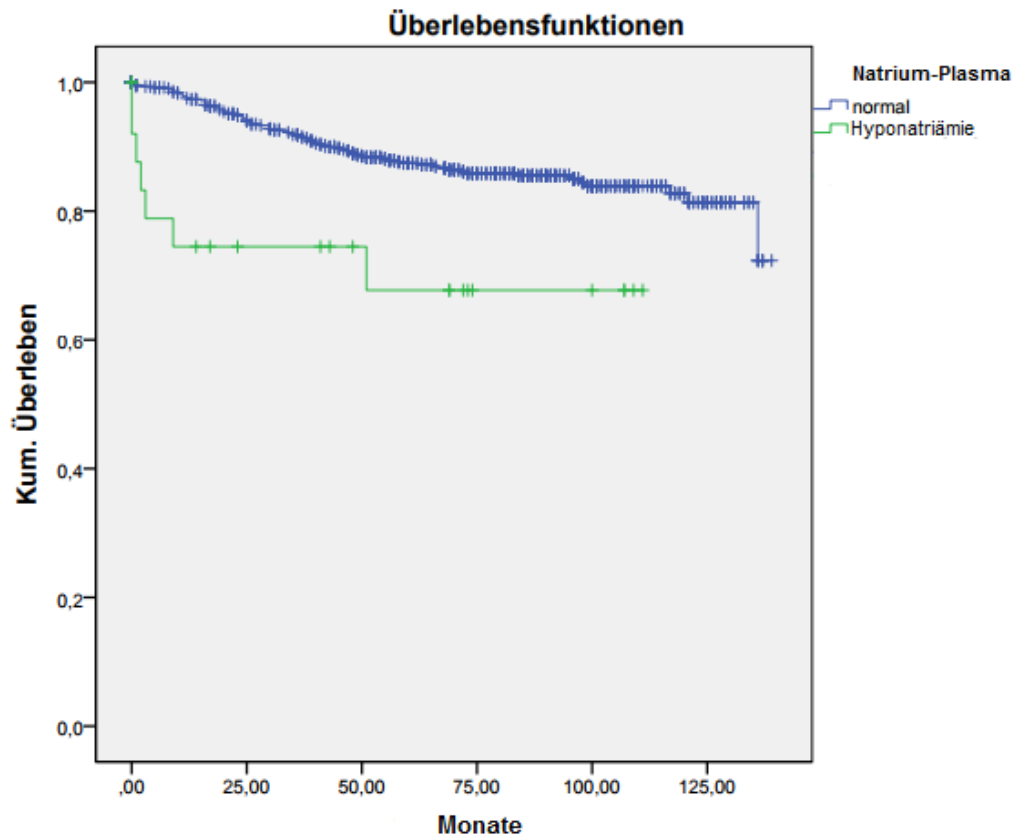


Abbildung 1: Überlebensfunktionen der Patientinnen und Patienten mit und ohne Hyponatriämie

Die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 1) macht deutlich, dass der Plasma-Natrium-Spiegel eine maßgebliche Rolle bezüglich des Überlebens der Patientinnen und Patienten spielt. Die x-Achse beschreibt den zeitlichen Verlauf in Monaten, während die y-Achse das kumulative Überleben darstellt. Der blaue Graph stellt den Verlauf des Studienkollektivs mit physiologischen Plasma-Natrium-Werten dar, während der grüne Graph die Betroffenen mit Hyponatriämie abbildet.

Plasma-Natrium	Mittelwert	Standardfehler (SF)	95%iges Konfidenzintervall
normal	122.4	1.7	119.0–125.7
Hyponatriämie	79.3	10.1	59.5–99.0
gesamt	121.5	1.7	116.1–124.8

Tabelle 14: Mittelwerte für die Überlebenszeit (Monate)

Das mittlere Überleben für Personen mit physiologischen Plasma-Natrium-Werten betrug 122.4 Monate (SF 1.7, KI: 119.0–125.7), während Hyponatriämiepatientinnen und -patienten durchschnittlich 79.3 (SF 10.1, KI: 59.5–99.0) weitere Monate nach dem Eingriff lebten. Für die Gesamtüberlebenszeit wurden 121.5 (SF 1.7, KI: 116.1–124.8) Monate ermittelt.

Der Mantel-Cox-Test auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die verschiedenen Stufen des Plasma-Natriums ergab einen Wert von  $p = 0.002$ , was bedeutet, dass Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit einem physiologischen Natriumspiegel signifikant länger lebten als solche mit Hyponatriämie. Es ist also gut ersichtlich, dass sich eine Hyponatriämie zum Zeitpunkt der Nephrektomie negativ auf die Prognose auswirkt.

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass ein erniedrigter Natriumspiegel mit einem kürzeren Gesamtüberleben statistisch signifikant assoziiert (HR 3.1, KI: 1.4 – 6.7,  $p = 0.004$ ).

In der multivariaten Cox-Analyse wurden folgende Parameter inkludiert:

- Geschlecht
- Alter
- Sarkomatoide Variante
- TN
- T-Stadium
- Grading
- Plasma-Natrium

Besonderes Augenmerk wurde auf den p-Wert des Plasma-Natriums gelegt, da eine der Fragestellungen der Diplomarbeit darin bestand, ob dieser Parameter als unabhängiger biologischer prognostischer Marker geeignet ist. Da der p-Wert bei 0.059 lag, ist der Wert als borderline-signifikant zu betrachten. Anhand Tabelle 15, welche die Variablen der multivariaten Cox-Analyse aufführt, ist erkennbar, dass ein Zusammenhang zwischen Hyponatriämie und Gesamtüberleben besteht, aber der Einfluss des Alters nicht ausschließbar ist. Vasudevs Studie kann als Bestätigung dienen. In Bezug auf das hoch signifikante T-Stadium ist davon auszugehen, dass es sich dabei um einen Confounding-Bias zwischen diesem Parameter und dem Alter handelt.

	p-Wert	Hazard-Ratio	95%iges Konfidenzintervall
<b>Geschlecht</b>	0.132	0.7	0.5–1.1
<b>Alter</b>	<b>0.007</b>	1.9	1.2–3.0
<b>Sarkomatoide Variante</b>	<b>0.021</b>	2.6	1.2–5.7
<b>Tumornekrose</b>	<b>0.034</b>	1.6	1.0–2.6
<b>T-Stadium</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	1.7	1.3–2.2
<b>Grading</b>	0.371	1.4	0.7–2.7
<b>Plasma-Natrium</b>	0.059	2.2	1.0–4.8

Tabelle 15: Ergebnisse der multivariaten Cox-Analyse

In der multivariaten Analyse ergab sich unter dem Einfluss von weiteren Faktoren wie Geschlecht, Alter, sarkomatoider Subtyp, TN, T Stadium, Grading ein „Borderline“-Signifikanzniveau für einen erniedrigten Plasma-Natrium-Spiegel und dem Gesamtüberleben (HR 2.2, KI: 1.0 - 4.8,  $p = 0.059$ ).

## 4. Diskussion

Die derzeit üblichen Prognosemodelle bei NZK orientieren sich an Histologie, TNM-Stadium, Fuhrman-Grad oder TN, sind aber nicht immer zuverlässige Faktoren für einzelne Individuen (63). In den letzten Jahren ist auch die Identifikation potentieller molekularer Marker vermehrt aufgekommen, doch dieses Prozedere ist kostenintensiv und hat bisher keinen großen Evidenzlevel hervorgebracht, sodass keine dieser molekularen Marker bisher für Routineuntersuchungen eingesetzt werden kann. Aus dieser Datenlage heraus kam der Gedanke, kostengünstige und minimal invasiv zugängliche Biomarker aus einfachen Blutproben zu suchen (31).

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden 667 Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem NZK ausgewertet. Ziel war es, zu ermitteln, ob der präoperative (bis zu zwei Wochen vor der OP) Plasma-Natrium-Spiegel einen Einfluss auf das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs hat.

In der Studie von Vasudev *et al* wurde aufgewiesen, dass die Hyponatriämie einen relevanten Einfluss ( $p = 0.002$ ) auf die Prognose von Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem NZK hat. Jedoch limitiert das relativ kleine Studienkollektiv von 212 Teilnehmerinnen und Teilnehmern, von denen nur 107 NOM0 für die multivariate Analyse ausgewertet werden konnten, diese Studie. Weiters ist hinzuzufügen, dass das Alter, welches in unserer Studie einen entscheidenden Einfluss auf die Signifikanz zu haben scheint, in Vasudevs Studie nicht in Betracht gezogen wurde (63).

Die mehr als sechsfache Studienteilnehmerzahl verleiht unserer Studie eine höhere Aussagekraft. Weiters konnten wir eine Assoziation von Hyponatriämie und höherem Lebensalter zeigen, weshalb wir den Einfluß des Alters in unserer multivariaten Analyse berücksichtigt haben. Bereits im Jahr 2008 wurde in einer Publikation des National Institute of Health gezeigt, dass das Auftreten von Hyponatriämie mit dem Alter steigt und vermehrt bei Menschen auftritt, die Komorbiditäten zeigen. Sie ist zudem assoziiert mit erhöhtem systolischem und herabgesetztem diastolischem Blutdruck.

Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die an Hyponatriämie erkrankt waren, zeigten auch eine höhere Hospitalisierungsrate im vorangegangenen Jahr. Ebenso zeigte sich eine Assoziation mit Medikamenten wie Diuretika (Thiazide), Angiotensin Converting Enzyme (ACE) – Hemmer, Carbamazepin, ...). Auch dieses Faktum legt eine Assoziation

mit dem Alter nahe, da vor allem ältere Menschen diese entsprechenden Medikamente benötigen (64).

Ältere Patientinnen und Patienten (> 65 Jahre) wiesen auch in unserer Studie ein erniedrigtes Natrium auf als jüngere. Dies könnte der Grund sein, warum sich in der multivariaten Analyse der Zusammenhang zwischen einem erniedrigten präoperativen Natriumspiegel und des Gesamtüberlebens nur noch „borderline“-signifikant (HR 2.2, KI: 1.0 - 4.8,  $p = 0.059$ ) zeigt, während das Ergebnis der univariaten Analyse eine deutliche Signifikanz (HR 3.1, KI: 1.4 – 6.7,  $p = 0.004$ ) aufweist. Bei einem noch größeren Patientenkollektiv könnte jedoch auch die multivariate Analyse eine statistische Signifikanz erreichen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass wir in unserer Studie den Einfluss von Alter, sarkomatoider Variante, TN und T-Stadium auf das Gesamtüberleben von NZK-Patientinnen und -Patienten bestätigen konnten. Auch für den Plasma-Natrium-Spiegel zeigte sich ein Trend dahingehend, dass eine präoperative Hyponatriämie ein schlechteres Outcome prognostiziert. Dies sollte jedoch in prospektiven Studien weiter evaluiert werden.

## Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin. Herold G, editor. Köln: Herold; 2016. 1004 p.
2. Dal Maso L, Zucchetto A, Tavani A, Montella M, Ramazzotti V, Talamini R, et al. Renal Cell Cancer and Body Size at Different Ages: An Italian Multicenter Case-Control Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2007 Jun 21 [cited 2017 May 10];166(5):582–91. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwm108>
3. Ong-H W, How OC, Loria G, Ridley G, Oseph J, Raumeni FF, et al. OBESITY, HYPERTENSION, AND THE RISK OF KIDNEY CANCER IN MEN. 1305 [cited 2017 May 11];343(18). Available from: <http://www-1nejm-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/pdf/10.1056/NEJM200011023431804>
4. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2008 May [cited 2017 Apr 2];34(3):193–205. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737207001879>
5. Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2017 Apr 2];15(2):3954–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405442>
6. Hackl M, Karim-Kos HE. *Krebserkrankungen in Österreich. Statistik Austria*. 2016.
7. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 Apr 29];46(4):765–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804909009265>
8. Chow W-H, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* [Internet]. 2008 [cited 2017 Apr 29];14(5):288–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836333>
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–917.

10. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. [cited 2017 May 11]; Available from: [http://ac-1els-2cdn-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/S0022534706019537/1-s2.0-S0022534706019537-main.pdf?\\_tid=a880158c-362a-11e7-a6f2-00000aacb35e&acdnat=1494494430\\_3ca8945d9378911a05443467ce50c6e7](http://ac-1els-2cdn-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/S0022534706019537/1-s2.0-S0022534706019537-main.pdf?_tid=a880158c-362a-11e7-a6f2-00000aacb35e&acdnat=1494494430_3ca8945d9378911a05443467ce50c6e7)
11. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):615–21.
12. 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. *Int J Cancer*. 2005;114(1):101–8.
13. Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. Smoking Cessation and Renal Cell Carcinoma. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2003 [cited 2017 May 10];13(4):245–51. Available from: <http://www-1sciencedirect-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/science/article/pii/S1047279702002715>
14. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J cancer* [Internet]. 1975 Apr 15 [cited 2017 May 11];15(4):617–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1140864>
15. to C, Eun Lee J, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bernstein L, et al. Fat, Protein, and Meat Consumption and Renal Cell Cancer Risk: A Pooled Analysis of 13 Prospective Studies. [cited 2017 May 11]; Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC2727138/pdf/djn386.pdf>
16. Lee JE, Mannisto S, Spiegelman D, Hunter DJ, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of Fruit, Vegetables, and Carotenoids and Renal Cell Cancer Risk: A Pooled Analysis of 13 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009 [cited 2017 May 11];18(6):1730–9. Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC2883186/pdf/nihms166661.pdf>
17. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* [Internet]. 1994 [cited

- 2017 May 15];7:85–90. Available from: <http://www-1nature-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/ng/journal/v7/n1/pdf/ng0594-85.pdf>
18. Fornara P, Hoda MR. [Renal cell carcinoma]. *Urologe A* [Internet]. 2011 Sep 13 [cited 2017 May 17];50 Suppl 1(August):219–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00120-011-2677-5>
  19. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 May 17];27(suppl\_5):v58–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664262>
  20. Atkins MB. Overview of the treatment of renal cell carcinoma [Internet]. 2016 [cited 2017 May 20]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-renal-cell-carcinoma?source=search\\_result&search=nierenzellkarzinom+behandlung&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-renal-cell-carcinoma?source=search_result&search=nierenzellkarzinom+behandlung&selectedTitle=1~150)
  21. Marconi L, Lam TB, Bex A, Ljungberg B, Volpe A. Reply to Jae Heon Kim’s Letter to the Editor re: Lorenzo Marconi, Saeed Dabestani, Thomas B. Lam, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol* 2016;69:660–73. Vol. 70, *European Urology*. 2016. p. e141–2.
  22. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer [Internet]. Vol. 61, *European Urology*. 2012 [cited 2017 May 24]. p. 972–93. Available from: [http://ac-1els-2cdn-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/S0302283812002333/1-s2.0-S0302283812002333-main.pdf?\\_tid=0d4d7884-4066-11e7-940f-00000aab0f02&acdnat=1495619451\\_b03930923f01c77e55e62bac6d5889e0](http://ac-1els-2cdn-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/S0302283812002333/1-s2.0-S0302283812002333-main.pdf?_tid=0d4d7884-4066-11e7-940f-00000aab0f02&acdnat=1495619451_b03930923f01c77e55e62bac6d5889e0)
  23. Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, Evans AJ, Gharajeh A, Saravanan A, et al. Techniques, Safety and Accuracy of Sampling of Renal Tumors by Fine Needle Aspiration and Core Biopsy [Internet]. Vol. 178, *Journal of Urology*. 2007 [cited 2017 May 25]. p. 379–86. Available from: <http://ac-1els-2cdn-1com->

- 1pubmed.han.medunigraz.at/S0022534707007793/1-s2.0-S0022534707007793-main.pdf?\_tid=00c302d0-4180-11e7-8186-00000aab0f26&acdnat=1495740548\_e81ae17bf3cdaf52e752de4be20936e8
24. Bekema HJ, Maclennan S, Imamura M, Lam TBL, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma [Internet]. Vol. 64, *European Urology*. 2013 [cited 2017 May 26]. p. 799–810. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.04.033>
  25. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: A stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;97(7):1663–71.
  26. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10032):2008–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00559-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00559-6)
  27. Ficarra V, Galfano A, Verhoest G, Cavalleri S, Martignoni G, Artibani W, et al. Prognostic Factors and Staging Systems for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Suppl* [Internet]. 2007 [cited 2017 May 17];6(10):623–9. Available from: [http://ac-1els-2cdn-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/S1569905607001029/1-s2.0-S1569905607001029-main.pdf?\\_tid=fac788e2-3afe-11e7-874c-00000aacb360&acdnat=1495025426\\_48a6ea67e3be741e94d95db3e1c10f96](http://ac-1els-2cdn-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/S1569905607001029/1-s2.0-S1569905607001029-main.pdf?_tid=fac788e2-3afe-11e7-874c-00000aacb360&acdnat=1495025426_48a6ea67e3be741e94d95db3e1c10f96)
  28. Crispen PL, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED. Predicting disease progression after nephrectomy for localized renal cell carcinoma: The utility of prognostic models and molecular biomarkers. *Cancer*. 2008;113(3):450–60.
  29. Lam JS, Klatte T, Kim HL, Patard J-J, Breda A, Zisman A, et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2008 [cited 2017 May 31];65(3):235–62. Available from: <http://www-1sciencedirect-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/science/article/pii/S104084280700176X>
  30. Mehta S, Shelling A, Muthukaruppan A, Lasham A, Blenkiron C, Laking G, et al.

- Predictive and prognostic molecular markers for cancer medicine. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2010;2(2):125–48. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1758834009360519>
31. Hutterer GC, Krieger D, Mrcic E, Pohlmann K, Bezan A, Stojakovic T, et al. Preoperative leucocytosis, thrombocytosis and anemia as potential prognostic factors in non-metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Res* [Internet]. 2015 [cited 2017 May 30];35(6):3463–9. Available from: <http://ar-1iiarjournals-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/35/6/3463.abstract>
  32. Brookman-May S, May M, Ficarra V, Kainz MC, Kampel-Kettner K, Kohlschreiber S, et al. Does preoperative platelet count and thrombocytosis play a prognostic role in patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma? Results of a comprehensive retrospective series. *World J Urol* [Internet]. 2013 Oct 19 [cited 2017 Jun 1];31(5):1309–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00345-012-0931-0>
  33. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guillé F, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* [Internet]. 2006 [cited 2017 Jun 1];175(3 Pt 1):859–63. Available from: [http://ac-1els-2cdn-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/S0022534705005264/1-s2.0-S0022534705005264-main.pdf?\\_tid=3c950a88-4694-11e7-8d3b-00000aacb361&acdnat=1496298995\\_68de562ec7793d1e1d8deb81595dc883](http://ac-1els-2cdn-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/S0022534705005264/1-s2.0-S0022534705005264-main.pdf?_tid=3c950a88-4694-11e7-8d3b-00000aacb361&acdnat=1496298995_68de562ec7793d1e1d8deb81595dc883)
  34. Erdemir F, Kilciler M, Bedir S, Ozgok Y, Coban H, Erten K. Clinical significance of platelet count in patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* [Internet]. 2007 [cited 2017 Jun 1];79(2):111–6. Available from: [www.karger.com](http://www.karger.com)
  35. Wosnitzer M, Polland A, Hai Q, Hrubby G, McKiernan J. Role of preoperative platelet level in clinical and pathological outcomes after surgery for renal cortical malignancies. *BJU Int*. 2011;108(1):73–9.
  36. Karakiewicz PI, Trinh QD, Lam JS, Tostain J, Pantuck AJ, Belldegrun AS, et al. Platelet Count and Preoperative Haemoglobin Do Not Significantly Increase the Performance of Established Predictors of Renal Cell Carcinoma-Specific Mortality. *Eur Urol*. 2007;52(5):1428–37.
  37. Asadollahi K, Hastings IM, Beeching NJ, Gill G V. Laboratory risk factors for

- hospital mortality in acutely admitted patients. QJM [Internet]. 2007 Jun 2 [cited 2017 Aug 13];100(8):501–7. Available from:  
<https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcm055>
38. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016;70:93–105.
  39. LAM J, SHVARTS O, LEPPERT J, FIGLIN R, BELLDEGRUN A. RENAL CELL CARCINOMA 2005: NEW FRONTIERS IN STAGING, PROGNOSTICATION AND TARGETED MOLECULAR THERAPY. *J Urol* [Internet]. 2005 [cited 2017 May 19];173(6):1853–62. Available from: [http://ac-1els-2cdn-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/S0022534705601607/1-s2.0-S0022534705601607-main.pdf?\\_tid=1f580c5c-3cc3-11e7-b08a-00000aab0f27&acdnat=1495219620\\_09fee584e5be6a50b886553baee9612a](http://ac-1els-2cdn-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/S0022534705601607/1-s2.0-S0022534705601607-main.pdf?_tid=1f580c5c-3cc3-11e7-b08a-00000aab0f27&acdnat=1495219620_09fee584e5be6a50b886553baee9612a)
  40. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 Mar 15 [cited 2017 May 21];19(6):1649–57. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.6.1649>
  41. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999 Aug [cited 2017 May 24];17(8):2530–40. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1999.17.8.2530>
  42. Motzer RJ, Escudier B, Bukowski R, Rini BI, Hutson TE, Barrios CH, et al. Prognostic factors for survival in 1059 patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* [Internet]. 2013 [cited 2017 May 24];108(12):2470–7. Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC3694236/pdf/bjc2013236a.pdf>
  43. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010;17(6):1471–4. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-010-0985-4>
  44. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell

- carcinoma. *Mod Pathol* [Internet]. 2009 [cited 2017 May 19];22(10):S24-36. Available from: <http://www-1nature-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/modpathol/journal/v22/n2s/pdf/modpathol2008183a.pdf>
45. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1982 Oct [cited 2017 May 19];6(7):655–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965>
  46. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN. Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype. *Pathology* [Internet]. 2007 Oct [cited 2017 May 19];39(5):459–65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031302516337369>
  47. Bektas S, Bahadir B, Kandemir NO, Barut F, Gul AE, Ozdamar SO. Intraobserver and Interobserver Variability of Fuhrman and Modified Fuhrman Grading Systems for Conventional Renal Cell Carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci* [Internet]. 2009 Nov [cited 2017 May 19];25(11):596–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858038>
  48. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, William Jordan T, Delahunt B. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2017 May 19];30(9):1091–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000478-200609000-00004>
  49. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, Martignoni G, Eble JN, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2017 May 19];31(6):957–60. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000478-200706000-00020>
  50. Kelly CM, Shahrokni A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies [Internet]. Vol. 2016, *Journal of Oncology*.

- 2016 [cited 2017 May 20]. Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC4811104/pdf/JO2016-6186543.pdf>
51. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 1982 Dec [cited 2017 May 20];5(6):649–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>
  52. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2013;37(10):1490–504. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000478-201310000-00003>
  53. Ito K, Seguchi K, Shimazaki H, Takahashi E, Tasaki S, Kuroda K, et al. Tumor necrosis is a strong predictor for recurrence in patients with pathological t1a renal cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2015;9(1):125–30.
  54. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. Histologic tumor necrosis is an independent prognostic indicator for clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2012 [cited 2017 May 22];137(2):283–9. Available from: [https://oup-1silverchair-2cdn-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/oup/backfile/Content\\_public/Journal/ajcp/137/2/10.1309/AJCPLBK9L9KDYQZP/2/ajcpath137-0283.pdf?Expires=1495533561&Signature=M9li1qCCQgzl0a~5Dsg6BUd3Kgf9LS P83rsGdpTuFfbD0gNag9x4hd8nCLl5CddRhuElhII](https://oup-1silverchair-2cdn-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/oup/backfile/Content_public/Journal/ajcp/137/2/10.1309/AJCPLBK9L9KDYQZP/2/ajcpath137-0283.pdf?Expires=1495533561&Signature=M9li1qCCQgzl0a~5Dsg6BUd3Kgf9LS P83rsGdpTuFfbD0gNag9x4hd8nCLl5CddRhuElhII)
  55. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. 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. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009;27(34):5794–9. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/27/34/5794.abstract>
  56. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International

- Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2017 May 24];14(2):141–8. Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC4144042/pdf/nihms615336.pdf>
57. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee J lyun, Rini BI, Knox JJ, et al. The international metastatic renal cell carcinoma database consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: A population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2017 May 24];16(3):293–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
58. Whelan B, Bennett K, O’riordan D, Silke B. Serum sodium as a risk factor for in-hospital mortality in acute unselected general medical patients. *QJM* [Internet]. 2008 Sep 10 [cited 2017 Aug 13];102(3):175–82. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcn165>
59. Jeppesen AN, Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, von der Maase H. Hyponatremia as a prognostic and predictive factor in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* [Internet]. 2010;102(5):867–72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2833254&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
60. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transplant* [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2017 Aug 13];13(8):1174–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.21197>
61. Brandimarte F, Fedele F, De Luca L, Fonarow GC, Gheorghide M. Hyponatremia in acute heart failure syndromes: A potential therapeutic target [Internet]. Vol. 4, *Current Heart Failure Reports*. 2007 [cited 2017 Aug 13]. p. 207–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221617>
62. Yang Y, Sun N, Sun P, Zhang L. Clinical Characteristics and Prognosis of Elderly Small Cell Lung Cancer Patients Complicated with Hyponatremia: A Retrospective Analysis. *Anticancer Res* [Internet]. 2017 Aug [cited 2017 Aug 13];37(8):4681–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28739771>

63. Vasudev NS, Brown JE, Brown SR, Rafiq R, Morgan R, Patel PM, et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma: Association of preoperative sodium concentration with survival. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2008 [cited 2017 Aug 15];14(6):1775–81. Available from: <http://clincancerres-1aacrjournals-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/clincanres/14/6/1775.full.pdf>
64. Competition L, Affects D, In I. NIH Public Access. 2008;86(12):3279–88.
65. Tierney WM, Martin DK, Greenlee MC, Zerbe RL, McDonald CJ. The prognosis of hyponatremia at hospital admission. *J Gen Intern Med* [Internet]. [cited 2017 Sep 22];1(6):380–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3794837>