

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

DISSERTATION

Der Einfluss verschiedener Prognoseparameter auf das
Überleben nach Tumornephrektomie – eine klinische und
histopathologische Analyse an 834 Patienten mit
Nierenzellkarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sandra Pflanz

aus Cottbus

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Roigas

2. Prof. Dr. med. U. Rebmann

3. Prof. Dr. med. G. Lümmlen

Datum der Promotion: 04.02.2011

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	I
2. Zusammenfassung der Publikationspromotion	
2.1. Einleitung und Zielstellung	1
2.2. Material und Methode	3
2.3. Ergebnisse	5
2.4. Diskussion	9
2.5. Kurzzusammenfassung	13
2.6. Literatur	16
3. Ausweisung des Eigenanteils	
3.1. Publikation 1	22
3.2. Publikation 2	23
3.3. Publikation 3	24
3.4. Publikation 4	25
3.5. Publikation 5	26
3.6. Publikation 6	27
3.7. Publikation 7	28
3.8. Publikation 8	29
4. Publikation 1	30
Evaluation of renicapsular involvement in Stages I and II renal cell carcinoma from the morphological and prognostic point of view. (Urol Oncol. 2008)	
5. Publikation 2	36
Impact of macroscopic tumour necrosis to predict survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma. (Scand J Urol Nephrol. 2008)	
6. Publikation 3	43
Impact of clinical variables on predicting disease-free survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma. (BJU Int. 2008)	

7. Publikation 4	49
Value of the postoperative Störkel score. Predict disease-free survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma. (Urologe A 2008)	
8. Publikation 5	56
Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. (Br J Radiol 2009)	
9. Publikation 6	62
Validation of a postoperative prognostic model consisting of tumor microvascular invasion, size, and grade to predict disease-free and cancer-specific survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma. (Int J Urol 2009)	
10. Publikation 7	69
Urinary collecting system invasion reflects adverse long-term outcome and is associated with simultaneous metastatic spread at the time of surgery and with multilocular dissemination during postsurgical follow-up in renal cell cancer. (World J Urol. 2009)	
11. Publikation 8	77
Adjuvant autologous tumour cell vaccination in patients with renal cell carcinoma. Overall survival analysis with a follow-up period in excess of more than 10 years. (Urologe A 2009)	
12. Lebenslauf	86
13. Erklärung	90
14. Danksagung	91

2. Zusammenfassung der Publikationspromotion

2.1. Einleitung und Zielstellung

Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms (NZK) stieg in den letzten Jahren nahezu kontinuierlich um ca. 2% jährlich in den meisten europäischen Staaten an [1]. Der zunehmende Einsatz von Sonographie und Computertomographie (CT) ermöglicht es, einen Großteil der Patienten mit einem NZK bereits in einem asymptomatischen Stadium der Erkrankung zu entdecken [2, 3]. Trotz eines angestrebten kurativen Behandlungsziels wird stadienabhängig bei 35% bis 65% der Patienten ein Tumorrezidiv nach radikaler oder partieller Nephrektomie festgestellt [4]. Eine alleinige operative Therapie kann somit in vielen Fällen keine ausreichende Kontrolle des Tumors bewirken. Um Patienten gemäß ihres individuellen Risikoprofils stratifizieren und entsprechende Nachsorgestrategien daraus ableiten zu können, ist die Etablierung geeigneter Prognosefaktoren notwendig.

Zu den am weitesten verbreiteten und akzeptierten Prognosefaktoren des NZK gehören derzeit die TNM-Klassifikation nach UICC, die Tumorgroße, das nukleäre Grading nach Fuhrman und der histologische Subtyp [5-7]. Eine widersprüchliche oder ungenügende Datenlage existiert bezüglich der prognostischen Wertigkeit der Faktoren Tumornekrose, mikrovaskuläre Invasion (MVI), Invasion der Nierenkapsel bei organbegrenzten Karzinomen (RCI) und Invasion des Nierenbeckenkelchsystems (CSI). Der Stellenwert dieser Faktoren wird gegenwärtig kontrovers diskutiert und der Einsatz dieser Parameter zur Prognoseerfassung in der klinischen Routine nicht empfohlen [8]. Verschiedene aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Bewertung der prognostischen Relevanz dieser Faktoren [9-12]. Die Problematik resultiert zum einen daraus, dass das meist retrospektive Design der vorliegenden Studien eine sinnvolle Interpretation dieser histopathologischen Faktoren erschwert. Zudem existieren teilweise, wie z.B. für die Tumornekrose, keine einheitlichen Definitionen [9, 13]. Gegenstand dieser Arbeit bildete die Reevaluierung der prognostischen Wertigkeit von Tumornekrose, MVI, RCI und CSI im eigenen Patientengut.

Aktuelle operative Therapiekonzepte beim NZK verzichten vollständig auf die in den 1970er Jahren eingeführte perkutane präoperative Embolisation der Nierenarterie (PRAE), da hierdurch keine Vereinfachung der OP-Technik zu erzielen war [14-16]. Allerdings konnte in Studien ein Überlebensvorteil für operierte Patienten mit PRAE

nachgewiesen werden, so dass wir im eigenen Patientengut nochmalig die mit PRAE behandelten Patienten einer mittels Propensity-Score Matching vergleichbaren Kontrollgruppe gegenüberstellten [14-16].

Eine Kombination differenziert gewichteter Prognosefaktoren findet sich in verschiedenen Prognosemodellen wieder, die eine individuelle Risikoabschätzung ermöglichen. Zu denen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Prognosemodellen gehören der Störkel-Score, der von Dall'Oglio et al. entwickelte Sao-Paulo-Score (SPS) und die auf präoperativen Parametern basierende Cindolo-Formel [17-19]. Orientierend an solchen Prognosemodellen wird versucht, die Intensität der Tumornachsorge am entsprechenden individuellen Risikoprofil anzupassen. Die Validität der oben aufgeführten Prognosescores wurde von uns am eigenen Patientengut überprüft.

Obwohl es gegenwärtig an potenten adjuvanten Therapiestrategien mangelt, kann dennoch unter Berücksichtigung des vorgenannten Progressionsrisikos nach alleiniger operativer Therapie eine Indikation für eine adjuvante Therapie für Patienten mit hohem Progressionsrisiko abgeleitet werden. 2004 veröffentlichten Jocham et al. in *The Lancet* Ergebnisse einer kontrollierten Phase-III-Studie und zeigten eine signifikante Reduktion des Progressionsrisikos bei adjuvant mit Reniale[®], einer autologen Tumorzelllysat-Vakzine, behandelten Patienten mit einem NZK [20]. Es war uns möglich, unsere Patienten als nicht-adjuvant behandelte Kontrollgruppe einer mit Reniale[®] behandelten Studiengruppe des Compassionate Use-Programms mittels Propensity-Score-Matching (PSM) gegenüber zu stellen und den Einfluss der adjuvanten Vakzinetherapie auf das progressionsfreie Überleben nach Nephrektomie zu erfassen. Ziel der vorliegenden Dissertation war die Erfassung des Stellenwertes verschiedener Prognosefaktoren und -modelle auf das Outcome von Patienten mit operativ behandeltem NZK. Es wurden insgesamt 834 Patienten mit einem operativ therapierten NZK bezüglich ihres krankheitsfreien Überlebens (DFS), des tumorspezifischen Überlebens (CSS) und des Gesamtüberlebens (OS) retrospektiv ausgewertet. In Abhängigkeit der zu untersuchenden Determinante erfolgte anhand von Ausschlusskriterien eine Anpassung der zu analysierenden Studiengruppe.

2.2. Material und Methode

Die Studiengruppe (SG) umfasste 834 Patienten (528 Männer, 306 Frauen) mit histologisch gesichertem Nierenzellkarzinom, bei denen im Zeitraum 1992-2006 eine Tumornephrektomie (n=710) oder eine Nierenteilresektion (n=124) im Carl-Thiem-Klinikum (CTK) Cottbus durchgeführt worden war. Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert: bilateral-synchrone Tumore, von Hippel-Lindau-Syndrom, eine vom Nierenzellkarzinom abweichende Histologie, Ductus-Bellini-Karzinom, unklassifizierte Histologie, Tod innerhalb des ersten postoperativen Monats aufgrund chirurgischer Komplikationen und ein Follow-up <12 Monate ohne definiertes Endereignis. Das mittlere Patientenalter in der SG betrug 61,2 Jahre (18-84) bei einem Median von 62,2 Jahren. Die gesamte SG (n=834) wurde mit einem mittleren postoperativen Beobachtungszeitraum von 71,4 Monaten bei einem Median von 63 Monaten nachuntersucht. Bei den 564 Patienten (67,6%), die zum Studienende noch lebten, betrug mittleres und medianes Follow-up 84,8 resp. 79,0 Monate. Von den 270 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten verstarben 171 am Nierenzellkarzinom. Bei ihnen waren mittleres und medianes Follow-up 38,9 resp. 27,0 Monate.

Alle Patienten der SG erhielten präoperativ eine Computertomographie (CT) des Abdomens, die ggf. durch eine Magnetresonanztomographie (MRI) erweitert wurde. Die präoperative Umfelddiagnostik wurde durch eine Röntgenthoraxaufnahme (in zwei Ebenen) oder ein Thorax-CT ergänzt. Bei allen Patienten mit spezifischer Symptomatik wurden zudem ein Schädel-CT und/oder eine Skelett-Szintigraphie durchgeführt. Die routinemäßige Überprüfung der histopathologischen Befunde hinsichtlich pTN-Staging, nukleäres Grading, Tumorgröße, histologischer Zelltyp, Tumornekrose, MVI, RCI und CSI erfolgte durch die Pathologen des Institutes für Pathologie (CTK Cottbus) anhand eines standardisierten histopathologischen Erfassungsprotokolls für alle Patienten des Auswertungszeitraumes. Das pTN-Stadium wurde hierbei einheitlich der 6. Auflage der WHO-Klassifikation (2002) angepasst, so dass Patienten, die vor 2002 operiert worden waren, durch die Cottbuser Pathologen bezüglich der pT-Klassifikation reevaluiert wurden. Bei der Arbeit zur Tumorzellvakzine bildete die 4. Auflage der TNM-Klassifikation (1992) die Grundlage für den Vergleich mit der Behandlungsgruppe, da hier auch diese Auflage der TNM-Klassifikation verwendet wurde. Eine Anpassung der Patienten des CTK

Cottbus an die 4. Auflage war anhand der aufgezeichneten Tumordurchmesser möglich.

Die Tumornachsorge umfasste in den ersten zwei Jahren vierteljährlich körperliche Untersuchung und Sonographie sowie halbjährlich ein Thorax- und Abdomen-CT. Ab dem dritten postoperativen Jahr wurden körperliche Untersuchung und Sonographie im Abstand von sechs Monaten und CT von Thorax und Abdomen einmal pro Jahr durchgeführt. Zusatzuntersuchungen (Skelett-Szintigraphie, MRT, Schädel-CT) erfolgten individuell und symptomorientiert bzw. zur Komplettierung der Diagnostik bei Nachweis eines Tumorprogresses. Die Indikation zu einer adjuvanten Therapie wurde in der Untersuchungsgruppe nicht gestellt. Bei nachweisbaren metastatischen Markerläsionen im Beobachtungszeitraum wurden die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten (Metastasen Chirurgie, systemische Immuntherapie, Strahlentherapie, Palliativmedizin) individuell unter Berücksichtigung des Metastasierungsmusters und des Allgemeinzustandes des Patienten eingesetzt. Bei isolierten Lokalrezidiven (LR) wurde ausnahmslos die Resektion angestrebt.

Die primären Endpunkte dieser Untersuchung bildeten DFS (Zeitraum zwischen Chirurgie und dem Nachweis des ersten Tumorprogresses), CSS (Zeitraum zwischen Chirurgie und tumorbezogenem Tod) und OS (Zeitraum zwischen Chirurgie und Tod, unabhängig von der Ursache). Bei allen Patienten mit Tumorprogression wurden Art, Lokalisation und Therapie des Rezidivs erfasst. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Der log-Rank-Test diente dem Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Studiengruppen hinsichtlich ihrer Überlebensraten. Anhand uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalysen wurden die Parameter bestimmt, die einen unabhängigen Einfluss auf das Überleben zeigten.

Um einen Vergleich der Überlebensdaten von Patienten der Studien- und Kontrollgruppe zu ermöglichen, erfolgte in den Arbeiten zur adjuvanten Vakzinetherapie sowie zur PRAE eine Angleichung onkologischer und demographischer Kriterien der Vergleichsgruppen mittels Propensity-Score-Matching. Der Propensity-Score wurde ermittelt, indem für jede Beobachtung der Vorhersagewert mit einem logistischen Modell berechnet wurde. Greedy-matching-Techniken wurden angewandt, um jedem Patienten der Studiengruppe denjenigen Patienten aus der Kontrollgruppe mit dem ähnlichsten Propensity-Score

gegenüberzustellen. Anschließend wurde die Ausgewogenheit der Kovariaten in den beiden Behandlungsgruppen für kontinuierliche Variablen mit dem t-Test für gepaarte Stichproben und für kategoriale Variablen mit dem Wilcoxon- bzw. McNemar-Test überprüft. Für alle durchgeführten Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ festgelegt. Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS® Version 16.0.

2.3. Ergebnisse

Für die gesamte Studiengruppe (n=834) betragen DFS, CSS und OS nach fünf Jahren 73,8%, 82,7% und 74,9%. Am Ende der Studie waren 171 Patienten (20,5%) am NZK verstorben, 57 weitere und noch lebende Patienten wiesen ein Tumorrezidiv auf. Bei 124 Patienten betraf das Tumorrezidiv mehrere Organsysteme. Im Falle eines unilokulären Tumorrezidivs wurden Lungenmetastasen am häufigsten gefunden (n=45). 18 Patienten (2,2%) entwickelten ein isoliertes Lokalrezidiv, welches in 16 Fällen operiert wurde.

Arbeit 1: Unsere Untersuchung zeigte, dass Patienten, bei denen eine Tumornekrose nachgewiesen wurde, signifikant häufiger ein metastasiertes Krankheitsstadium, ein höheres pathologisches Tumor-Stadium, ein höheres Grading und einen größeren Tumordurchmesser aufwiesen. Darüber hinaus konnte ein häufigeres Auftreten einer MVI und einer Thrombozytose für diese Patienten gezeigt werden. Unter Verwendung der Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen konnte hierbei ein signifikant schlechteres onkologisches Outcome bei diesen Patienten festgestellt werden. Im Vergleich zeigte sich für Patienten mit nachweisbaren Nekroseanteilen im Tumor ein CSS und OS nach fünf Jahren von 77,0% und 64,4% sowie 89,8% und 81,9% für Patienten ohne Tumornekrose. Somit konnte für die makroskopische Tumornekrose ein signifikanter Einfluss auf das Überleben (CSS, OS) determiniert werden.

Arbeit 2: Das Vorkommen einer CSI korrelierte in unserer Untersuchung mit folgenden Faktoren: MVI, metastasiertes Tumorstadium zum Operationszeitpunkt, Grading, pT-Stadium, Tumorgröße und Lymphknotenbefall. Die CSI wies einen unabhängigen Einfluss auf das CSS auf, was mit einer signifikanten Verschlechterung des CSS nach fünf Jahren von 57,1% im Vergleich zu 86,1% bei Patienten ohne CSI einherging.

Arbeit 3: Ähnliche Ergebnisse ergaben sich hinsichtlich des Auftretens einer RCI bei Patienten im organbegrenzten Tumorstadium. Die Fünf-Jahres-Raten für das DFS beliefen sich hierbei auf 76,9% sowie 86,3% für Patienten ohne RCI. Patienten mit nachweisbarer RCI scheinen somit ein ähnlich schlechtes krankheitsfreies Überleben aufzuweisen wie Patienten, bei denen bereits eine Infiltration des perinephritischen Gewebes (pT3a) vorlag (Vergleichsgruppe in dieser Arbeit). Auch hier konnte ein unabhängiger Einfluss der RCI auf das Überleben (DFS) nachgewiesen werden.

Arbeit 4: Der Einsatz einer präoperativ durchgeführten PRAE zeigte keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens chirurgischer Komplikationen zwischen den mittels Propensity-Score-Matching vergleichbaren Patientengruppen. Für das Gesamtkollektiv von 378 Patienten wurde ein CSS und OS nach fünf Jahren von 80,8% und 73,9% analysiert. Die Einzelanalysen zeigten ein CSS und OS in der Gruppe der Patienten mit PRAE von 79% und 73% im Vergleich zu 83% resp. 75% bei Patienten ohne PRAE. Es konnte somit kein Überlebensvorteil bzw. keine Prognoseverbesserung bei Patienten mit durchgeführter PRAE in unserer Studie nachgewiesen werden.

Arbeit 5: Anhand des postoperativen Prognosescores nach Störkel erfolgte die Einteilung der Patienten in Gruppen mit guter, intermediärer und schlechter Prognose. Hier zeigte sich ein CSS nach fünf Jahren von 91,1%, 84,3% und 13,7%. Nach fünf Jahren war ein OS von 81,3%, 77,1% und 10,4% zu verzeichnen. In der multivariaten Analyse zeigten jedoch nur die Einzelparameter Robson-Klassifikation und Grading einen signifikanten Einfluss auf das CSS. Unabhängiger Prädiktor für das OS waren neben Robson-Klassifikation und Grading auch das Patientenalter.

Arbeit 6: Basierend auf den klinischen (präoperativen) Faktoren Symptomatik und im CT ermittelter Tumorgröße erfolgte die Einteilung der Patienten entsprechend der präoperativen Prognoseformel nach Cindolo in zwei Prognosegruppen. Das DFS nach fünf Jahren betrug dabei 84,7% für Patienten mit guter Prognose und 68,4% für Patienten mit schlechter Prognose. Multivariat wiesen in unserem Patientengut jedoch nur die Parameter klinische Tumorgröße und Thrombozytose einen unabhängigen Einfluss auf das DFS. Der Faktor klinische Symptomatik zeigte in der multivariaten Regressionsanalyse keine unabhängige Korrelation zum DFS. Aufgrund dieses Ergebnisses entwickelten wir ein eigenes Scoresystem (Präoperativer Amissah-Prognose-Score; PAPS), dessen Hazard Ratio mit 2,98

(95% KI, 2,15-4,12, $p < 0,001$) deutlich oberhalb der Hazard Ratio der Cindolo-Formel lag (1,36 (95% KI, 0,99-1,87, $p = 0,061$)).

Arbeit 7: Eine Einteilung in Gruppen mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko für eine Tumorprogression wurde anhand des Sao-Paulo-Scores (SPS) durchgeführt. Hier konnte für unserer Patientengut das DFS nach fünf Jahren mit 91,2%, 61,3% und 51,9% angegeben werden. Die Fünf-Jahres-CSS-Raten waren in den einzelnen Prognosegruppen 94,3%, 79,8% und 58,7%. Für alle Einzelfaktoren des SPS (Tumorgröße, MVI, Grading) konnte ein signifikanter Einfluss auf das Überleben in der multivariaten Analyse nachgewiesen werden.

Arbeit 8: Die Auswertung des OS nach zehn Jahren bei Patienten in den UICC-Stadien II und III, die eine adjuvante Therapie mit Reniale[®] erhielten, ergab Überlebensraten von 68,9% verglichen mit 62,1% in der Kontrollgruppe ($p = 0,066$). Eine Subgruppenanalyse dieser Ergebnisse zeigte für Patienten im Tumorstadium pT3 ein signifikant besseres OS von 53,6% in der Vakzinegruppe im Vergleich zu 36,2% in der Kontrollgruppe ($p = 0,022$). Die autologe Tumorzelllysatzvakzine wies in der multivariaten Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Patienten im Tumorstadium pT3 auf (HR 1,67, 95% KI, 1,125-2,468, $p = 0,011$).

1. Prognosefaktoren					
	n		Überleben	Merkmal (%)	
	SG	KG		mit	ohne
Tumornekrose	155	452	CSS	77.0	89.8
			OS	64.4	81.9
RCI	146	489	DFS	76.9	86.3
CSI	90	744	CSS	57.1	86.1
PRAE	189	189	CSS	79.0	83.0
			OS	73.0	75.0
2. Prognosesysteme					
	n	Überleben	Prognose (%)		
			gut	intermed	schlecht
Störkel-Score	834	CSS	91.1	84.3	13.7
		OS	81.3	77.1	10.4
Cindolo-Score	771	DFS	84.7	N/A	68.4
Sao-Paulo-Score	771	DFS	91.2	61.3	51.9
		CSS	94.3	79.8	58.7
3. adjuvante Therapie					
	n		Überleben	Therapie (%)	
	SG	KG		mit	ohne
Reniale®	495	495	OS	80.6	79.2
			OS _{pT3}	71.3	65.4

Tabelle 1 Übersicht zu Studiengröße und Überlebensraten in Abhängigkeit des betrachteten Parameters

Legende:

CSI	Invasion des Nierenbeckenkelchsystems
CSS	tumorspezifisches Überleben
DSF	kranheitsfreies Überleben
KG	Kontrollgruppe
n	Anzahl
OS	Gesamtüberleben
PRAE	präoperative Embolisation der Nierenarterie
RCI	Invasion der Nierenkapsel
SG	Studiengruppe
N/A	not available

2.4. Diskussion

Insbesondere stadienabhängige Rezidivraten zwischen 35% und 65% bei Patienten mit operativ therapiertem Nierenzellkarzinom belegen die Notwendigkeit einer individuellen Risikoabschätzung hinsichtlich des postoperativen Progressionsrisikos. Eine individuelle Risikostratifizierung von Patienten ermöglicht nicht nur eine auf das individuelle Risikoprofil des Patienten zugeschnittene Nachsorge, sondern auch eine Identifizierung von Patienten mit hohem Rezidivrisiko, die möglicherweise von einer adjuvanten postoperativen Therapie profitieren. Der Einsatz multifaktorieller Modelle zur Prognosebeschreibung bei operierten Patienten mit NZK basiert dabei oftmals auf der Kombination folgender pathologischer Variablen: klinisches und pathologisches Tumorstadium, Lymphknotenbefall, Tumorgröße und Differenzierungsgrad. Hierzu liegen Ergebnisse verschiedener Studien vor, welche eine unabhängige prognostische Relevanz dieser Faktoren auf das DFS, CSS und OS belegen [6, 7].

Um die individuelle Prognose operierter Patienten mit Nierenzellkarzinom besser beurteilen zu können, ist eine Untersuchung weiterer Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben in großen Patientenserien erforderlich um dann letztlich ihre prognostische Signatur für die Erstellung von multifaktoriellen Outcome-Modellen nutzen zu können. In unserer Arbeit wurden mehrere solcher Faktoren überprüft, die bereits in Prognosemodellen genutzt werden bzw. sich für die Integration in derartige Outcome-Nomogramme eignen.

Die prognostische Bedeutung der Tumornekrose beim NZK ist weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen. Einige Untersuchungen belegen den signifikanten Einfluss der Tumornekrose auf das Überleben [21, 22], während in anderen Untersuchungen dieser Einfluss nicht bestätigt werden konnte. So zeigten Foria et al., dass Patienten mit einem erheblichen Nekroseanteil im Tumor (>95%) sogar eine bessere Kurzzeitprognose aufwiesen [23]. Gegensätzliche Resultate bezüglich des prognostischen Stellenwertes könnten im Fehlen einer einheitlichen Definition dieses Parameters begründet sein. In einigen Studien erfolgte der Nachweis von Nekrosearealen im Tumor makroskopisch [9, 24], während andere Untersucher ein radiologisches oder mikroskopisches Verfahren verwendeten [13, 22, 25]. In unserer Studie erfolgte die Bewertung des Tumors als nekrotisch bei einem makroskopisch sichtbaren Nekroseanteil von mindestens 10% und anschließender mikroskopischer

Bestätigung. Diese Definition wurde bereits von anderen Arbeitsgruppen angewandt [21, 23]. Die Ergebnisse unserer Analyse unterstützen die Annahme, dass die Tumornekrose einen sinnvollen Parameter zur Prognosebeurteilung darstellt. Die Anwesenheit und das Ausmaß von Nekroseanteilen im Tumor scheinen die Prognose von Patienten mit lokalisiertem NZK negativ zu beeinflussen [7, 21].

Nur eine begrenzte Anzahl an Studien beschäftigte sich mit dem prognostischen Einfluss der RCI beim organbegrenzten NZK (pT1-2). Jeong et al. zeigten, dass eine RCI mit einer Prognoseverschlechterung im Tumorstadium pT2, jedoch nicht im Stadium pT1 einherging [12]. Im Gegensatz hierzu ergab eine Studie von Klatte et al. ein Überlebensnachteil für Patienten mit RCI in den Tumorstadien I und II [11]. Unsere Daten bestätigen dabei die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Klatte. Patienten im Stadium I und II mit nachweisbarer RCI wiesen in unserer Studiengruppe ein ähnlich schlechtes DFS auf wie Patienten mit Infiltration des perinephritischen Gewebes (pT3a).

Ebenso wie die Faktoren Tumornekrose und RCI ist die CSI gegenwärtig kein Bestandteil des TNM-Systems [26], weswegen eine konsequente Beschreibung der CSI seitens der Pathologen oft nicht erfolgt. Die Ergebnisse unserer Studie belegen jedoch erneut den negativen prognostischen Einfluss einer CSI auf das postoperative Outcome von Patienten mit operativ therapiertem NZK. Dies wurde auch Publikationen anderer Arbeitsgruppen beschrieben [11, 27-31]. Unsere Daten zeigen eine signifikante Verschlechterung des CSS bei histopathologischer Beschreibung einer CSI. Darüber hinaus war das Vorhandensein einer CSI häufiger mit einem bereits zum Operationszeitpunkt metastasierten Krankheitsstadium assoziiert. Weiterhin war eine CSI in unserem Patientengut häufiger assoziiert mit einem multilokulären Metastasierungsmuster im Langzeit-Follow-up bei Tumoren, die zum Operationszeitpunkt nicht metastasiert waren.

Die PRAE wurde bereits 1973 von Almgård et al. mit dem Ziel einer Reduktion des intraoperativen Blutverlustes eingeführt [14]. Weitere Indikationen waren der palliative Einsatz bei Patienten mit inoperablen Tumoren oder das Vorhandensein einer evidenten Symptomatik (z.B. ausgeprägte Makrohämaturie) [32, 33]. Bezüglich des prognostischen Effektes der PRAE liegen widersprüchliche Ergebnisse vor [15, 16, 34]. Die Schwächen der verschiedenen Studien bestehen zum einen in ihrem retrospektiven Design und zum anderen im Fehlen eines geeigneten Matching-

Systems, das einen realistischen Vergleich der Studiengruppen (mit/ohne PRAE) durch Ausbalancierung der Risikofaktoren ermöglicht. So zeigten Zielinski et al. im Rahmen einer retrospektiven Matched-Pair-Analyse, dass ein signifikanter Überlebensvorteil in der Gruppe mit PRAE bestand [16]. In der Analyse waren jedoch keine pT1-Tumoren eingeschlossen. Um am bislang größten Patientengut, welches hinsichtlich dieser Fragestellung untersucht wurde, einen möglichst objektiven Vergleich zu ermöglichen und die Gegebenheiten einer prospektiv-randomisierten Serie zu imitieren, wurden Studien- und Kontrollpatienten einem Propensity-Score-Matching mit balancierten Kovariaten und Einflussfaktoren unterzogen. Unsere Daten konnten weder eine Verbesserung des postoperativen Überlebens nach PRAE noch eine Reduktion des postoperativen Transfusionsbedarfes zeigen.

Neben den bereits beschriebenen Prognosefaktoren spielen multifaktorielle Prognosemodelle bei der Risikoabschätzung des operativ behandelten NZK eine wichtige Rolle. Störkel et al. entwickelten mittels vergleichender biometrischer Evaluation eine Punkteskala unter Berücksichtigung der Parameter Robson-Klassifikation, nukleäres Grading nach Thoenes, Zelltyp, Wachstumsmuster und Patientenalter [17]. Entsprechend des Summenscores erfolgte die Einteilung der Patienten in drei Risikogruppen (gute Prognose, intermediäre Prognose und schlechte Prognose). In unserer Untersuchung hatten nur die Faktoren Robson-Klassifikation und nukleäres Grading einen unabhängigen Einfluss auf das CSS, bezüglich des OS neben den beiden bereits genannten Faktoren nur noch das Patientenalter. Weitere Studien belegen die Bedeutung von Robson-Klassifikation und Grading als unabhängige Einflussfaktoren auf das Überleben [35, 36]. Der prädiktive Stellenwert der Faktoren Wachstumsmuster und Alter für das OS wurde hingegen auch von anderen Untersuchern infrage gestellt [35-38].

Basierend auf den Faktoren Symptomatik und klinische Tumorgröße erlaubt die von Cindolo et al. entwickelte Formel präoperativ eine Aussage bezüglich des Rezidivrisikos beim operativ behandelten NZK [19]. Auf den gleichen Faktoren basierend entwickelten Yaycioglu et al. ebenfalls ein stadienunabhängiges Modell zur Berechnung des Rezidivrisikos $((1,55 \times \text{Präs. (0-1)}) + (0,19 \times \text{Größe}))$ [39]. Die multivariate Regressionsanalyse unserer Daten zeigte die klinische Tumorgröße als Parameter mit dem größten Einfluss auf das DFS, während der Faktor Symptomatik hingegen keinen signifikant unabhängigen Einfluss auf das DFS hatte. Neben der

Tumorgröße zeigte nur der präoperativ erhobene Thrombozytenwert (Dichotomisierung bei 400/nl) in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das DFS. Den unabhängigen Einfluss des Thrombozytenwertes auf das Überleben wurde bereits von Erdemir et al. beschrieben [40]. Basierend auf den Faktoren Tumorgröße und Thrombozyten-Score entwickelten wir eine alternative Formel (präoperativer Amisshah-Prognose-Score; PAPS), die eine bessere Diskriminierung der beiden Prognosegruppen erlaubte.

Dall'Oglio et al. entwickelten einen Summenscore basierend auf den Faktoren Tumorgröße, nukleäres Grading und MVI, der die Patienten in drei Risikogruppen (niedriges Risiko, intermediäres Risiko, hohes Risiko) einteilt [18]. Der negative Effekt dieser drei Faktoren auf das Überleben kann dabei durch andere Untersuchungen belegt werden [6, 7, 38, 41, 42]. Das Ziel unserer Untersuchung war es, die prognostische Wertigkeit des SPS anhand unseres Patientengutes zu überprüfen. In der multivariaten Analyse bildete das Grading den stärksten Einzelparameter im Bezug auf das DFS (HR: 2,94, 95% KI 2,12-4,09), während die MVI den stärksten unabhängigen Einfluss auf das CSS hatte (HR: 2,74, 95% KI 1,75-4,29). Die Tumorgröße zeigte einen unabhängigen Einfluss sowohl auf das DFS als auch auf das CSS, was auch bereits durch andere Untersuchungen bestätigt ist [6, 7, 43]. Während der SPS einen prognoserelevanten Grenzwert der Tumorgröße von 7 cm verwendet, untersuchten wir in Anlehnung an andere Autoren, ob eine Änderung des Cut-off-Wertes in einer Optimierung der prognostischen Wertigkeit des SPS resultiert [5-7, 44]. Ein modifizierter Grenzwert von 5 cm zeigte dabei eine leichte Verbesserung der prädiktiven Wertigkeit und eine bessere Diskriminierung von Patienten mit intermediärem bzw. hohem Risiko für einen Tumorprogress.

Unter Berücksichtigung der stadienabhängigen Progressionsraten des NZK mit einem CSS nach zehn Jahren von <50% ab dem Tumorstadium pT3 ist die Etablierung einer effizienten adjuvanten Therapie dringend erforderlich [45, 46]. Die Anwendung von Zytokintherapien (IFN- α , IL-2, 5-FU) im adjuvanten Setting führten weder als Monotherapie noch in Kombination zu einer Verlängerung des DFS. Es traten zudem erhebliche Nebenwirkungen auf, die bei bis zu 30% der Patienten zum Studienabbruch führten [47, 48]. Jocham et al. untersuchten die Wertigkeit einer adjuvanten autologen Tumorzelllysatzvakzine (Reniale[®]) bei Patienten mit NZK im Stadium pT_{2-3b}N₀₋₃M₀ (4. Auflage der TNM-Klassifikation) nach radikaler

Nephrektomie [20]. Trotz Evidenzlevel 1b blieb die Studie eine endgültige Aussage zur Verbesserung des rezidivfreien Überlebens aufgrund methodischer Probleme schuldig. Nach Durchführung eines Propensity-Score-Matchings verglichen wir das OS bei Patienten ohne postoperative adjuvante Therapie mit dem OS von Patienten nach adjuvanter Therapie mit Reniale[®], die diese Medikation im Rahmen des Compassionate-Use-Programms erhielten. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Multicenterstudie belegen zeigen erneut ein verbessertes Gesamtüberleben nach adjuvanter Therapie mit Reniale[®] bei Patienten im Stadium pT3.

2.5. Zusammenfassung

Hintergrund: Trotz frühzeitiger operativer Therapie des Nierenzellkarzinoms (NZK) wird bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten im weiteren Verlauf ein Tumorrezidiv festgestellt. Die Etablierung von Risikogruppen ist notwendig, um entsprechende Nachsorgestrategien ausgerichtet am individuellen Risikoprofil ableiten zu können. Das Ziel dieser Arbeit bildete die Validierung verschiedener Prognosefaktoren in Bezug auf das postoperative Überleben.

Material und Methode: Es wurden insgesamt 834 Patienten (528 Männer, 306 Frauen) mit histologisch gesicherten NZK retrospektiv ausgewertet, die in einem 15-Jahreszeitraum in der Urologischen Klinik des Carl-Thiem-Klinikums (CTK) Cottbus chirurgisch therapiert worden waren. Die histopathologischen Parameter Tumorgroße, Tumornekrose, mikrovaskuläre Invasion (MVI), Invasion der Nierenkapsel (RCI) und Invasion des Nierenbeckenkelchsystem (CSI) wurden ausschließlich vom Institut für Pathologie des CTK Cottbus erhoben. Krankheitsfreies Überleben (DFS), tumorspezifisches Überleben (CSS) und Gesamtüberleben (OS) wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier Methode bestimmt. Anhand uni- und multivariater Cox-Regressionsanalysen wurden verschiedene Parameter hinsichtlich ihres unabhängigen Einflusses auf das Überleben geprüft. Bei den Untersuchungen zur präoperativen Embolisation der Nierenarterie (PRAE) und zur adjuvanten Tumorzellvakzine erfolgte ein Propensity-Score-Matching (PSM), um Studien- und Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer demographischen und tumorbezogenen Kriterien vergleichbar zu machen. Bei 564 Patienten, die zum Studienende noch lebten, betrug mittleres und medianes Follow-up 84,8 resp. 79 Monate.

Ergebnisse: Eine makroskopische Tumornekrose konnte bei 25,5% der Patienten nachgewiesen werden. Nach fünf Jahren betrug CSS und OS in der Gruppe der Patienten mit Tumornekrose 77,0% und 64,4% im Vergleich zu 89,8% resp. 81,9% bei Patienten ohne Tumornekrose. In der multivariaten Regressionsanalyse konnte nur für das nukleäre Grading, einen Thrombozytenwert >400/nl und die Tumornekrose ein signifikanter Einfluss auf das Überleben (CSS, OS) festgestellt werden. 23,0% der Patienten im Stadium I und II des NZK wiesen eine RCI auf. Das DFS nach fünf Jahren für Patienten mit und ohne RCI betrug 76,9% und 86,3%. Patienten mit RCI scheinen somit ein vergleichbares Outcome zu haben, wie es Patienten aufweisen, bei denen bereits eine Invasion des perinephritischen Gewebes (pT3a) vorliegt. Eine CSI, die bei 10,8% der Patienten vorlag, führte zu einem signifikant schlechteren CSS nach fünf Jahren von 57,1% verglichen mit 86,1% bei Patienten ohne CSI und war außerdem signifikant häufiger assoziiert mit einem bereits zum Operationszeitpunkt bestehenden metastasierten Tumorstadium. Unsere Untersuchung zur PRAE resultierte in einem vergleichbaren CSS und OS nach fünf Jahren in beiden Gruppen. Das CSS in den Gruppen mit guter, intermediärer und schlechter Prognose des Störkel-Scores betrug zu diesem Zeitpunkt 91,1%, 84,3% und 13,7%.

In der Arbeit zur Validierung des Störkel-Scores konnte in der multivariaten Regressionsanalyse nur für die Einzelparameter Robson-Klassifikation und Grading ein signifikanter Einfluss auf das CSS nachgewiesen werden. In den Gruppen mit guter und schlechter Prognose der präoperativen prognostischen Cindolo-Formel betrug das DSF 84,7% und 68,4%. In der multivariaten Analyse hatten nur Tumorgröße und Thrombozytose einen statistisch signifikanten Einfluss auf das DFS, nicht jedoch der Parameter klinische Symptomatik. Das DFS nach fünf Jahren bei Patienten mit anhand des Sao-Paulo-Scores (SPS) ermitteltem niedrigem, intermediärem und hohem Risiko kann mit 91,2%, 61,3% und 51,9% angegeben werden. Das CSS nach fünf Jahren betrug 94,3%, 79,8% und 58,7%. Für alle Einzelparameter des SPS konnte in der multivariaten Analyse ein signifikanter Einfluss auf DFS und CSS nachgewiesen werden.

In der Untersuchung zur adjuvanten Tumorzellvakzine zeigte sich für Patienten mit pT3-Tumoren ein OS nach fünf Jahren von 71,3% in der Vakzinegruppe und 65,4% in der Kontrollgruppe. In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse hatte eine

Therapie mit Reniale® einen signifikant-positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Subgruppenanalyse im Tumorstadium pT3.

Schlussfolgerung: Basierend auf den vorgenannten Ergebnissen können Tumornekrose, RCI und CSI als sinnvolle Faktoren zur Prognosebewertung von Patienten mit einem NZK angesehen werden. Der Gebrauch von Vorhersagemodellen für das Überleben nach operativer Therapie des NZK ist indiziert, sofern eine Validierung dieser Modelle erfolgt ist. Die postoperative adjuvante Therapie mit der Tumorzellvakzine Reniale® bei Patienten mit NZK im Stadium pT3 führte in dieser retrospektiven Studie zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben.

2.6. Literatur

1. Wallen EM, Pruthi RS, Joyce GF, Wise M.
Urologic Diseases in America Project. Kidney cancer.
J Urol. 2007 Jun;177:2006-18.
2. Jayson M, Sanders H.
Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma.
Urology. 1998 Feb; 51(2):203-5.
3. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS.
The changing natural history of renal cell carcinoma.
J Urol. 2001 Nov;166(5):1611-23.
4. Ljungberg B, Alamdari FI, Holmberg G, Granfors T, Duchek M.
Radical nephrectomy is still preferable in the treatment of localized renal cell carcinoma. A long-term follow-up study.
Eur Urol. 1998;33(1):79-85.
5. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H.
Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials.
Cancer. 2003 Apr;97(7):1663-71.
6. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H.
An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score.
J Urol. 2002 Dec;168(6):2395-400.
7. Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H, Blute ML, Frank I.
Dynamic outcome prediction in patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy: the D-SSIGN score.
J Urol. 2007 Feb;177(2):477-80.
8. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC.
Guidelines on Renal Cell Carcinoma. on behalf of the European Association of Urology (EAU). Arnhem, Netherlands: EAU; 2009. [Available online at: www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf; cited March 16, 2010]
9. Leibovitch I, Lev R, Mor Y, Golomb J, Dotan ZA, Ramon J.
Extensive necrosis in renal cell carcinoma specimens: potential clinical and prognostic implications.
Isr Med Assoc J. 2001 Aug;3(8):563-5.

10. Lang H, Lindner V, Letourneux H, Martin M, Saussine C, Jacqmin D.
Prognostic value of microscopic venous invasion in renal cell carcinoma: long-term follow-up.
Eur Urol. 2004 Sep;46(3):331-5.
11. Klatte T, Chung J, Leppert JT, Lam JS, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS.
Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma.
BJU Int. 2007 Apr;99(4):821-4.
12. Jeong IG, Jeong CW, Hong SK, Kwak C, Lee E, Lee SE.
Prognostic implication of capsular invasion without perinephric fat infiltration in localized renal cell carcinoma.
Urology. 2006 Apr;67(4):709-12.
13. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, Zincke H, Blute ML, Chevillie JC, Kwon ED.
Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness.
Cancer. 2005 Aug;104(3):511-20.
14. Almgård LE, Fernström I, Haverling M, Ljungqvist A.
Treatment of renal adenocarcinoma by embolic occlusion of the renal circulation.
Br J Urol. 1973 Oct;45(5):474-9.
15. Christensen K, Dyreborg U, Andersen JF, Nissen HM.
The value of transvascular embolization in the treatment of renal carcinoma.
J Urol. 1985 Feb;133(2):191-3.
16. Zielinski H, Szmigielski S, Petrovich Z.
Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma.
Am J Clin Oncol. 2000 Feb;23(1):6-12.
17. Störkel S, Thoenes W, Jacobi GH, Lippold R.
Prognostic parameters in renal cell carcinoma - a new approach.
Eur Urol. 1989;16(6):416-22.
18. Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, Crippa A, Nesrallah L, Gonçalves PD, Leite KR, Srougi M.
Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma.
J Urol. 2007 Aug;178(2):425-8.
19. Cindolo L, de la Taille A, Messina G, Romis L, Abbou CC, Altieri V, Rodriguez A, Patard JJ.
A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma.
BJU Int. 2003 Dec;92(9):901-5.

20. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, von Wietersheim J, Doehn C.
Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial.
Lancet. 2004 Feb;363(9409):594-9.
21. Lee SE, Byun SS, Oh JK, Lee SC, Chang IH, Choe G, Hong SK.
Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma.
J Urol. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1332-7; discussion 1337-8.
22. Tollefson MK, Thompson RH, Sheinin Y, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, Kwon ED.
Ki-67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for each other.
Cancer. 2007 Aug;110(4):783-90.
23. Foria V, Surendra T, Poller DN.
Prognostic relevance of extensive necrosis in renal cell carcinoma.
J Clin Pathol. 2005 Jan;58(1):39-43.
24. Sabo E, Boltenko A, Sova Y, Stein A, Kleinhaus S, Resnick MB.
Microscopic analysis and significance of vascular architectural complexity in renal cell carcinoma.
Clin Cancer Res. 2001 Mar;7(3):533-7.
25. Zubac DP, Bostad L, Gestblom C, Kihl B, Seidal T, Wentzel-Larsen T, Bakke AM.
Renal cell carcinoma: a clinicopathological follow-up study after radical nephrectomy.
Scand J Urol Nephrol. 2007;41(3):191-7.
26. Sobin LH, Wittekind CH
International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors, 6th ed.
Wiley-Liss Publications, New York (2002)
27. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J, Novick AC.
Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging.
J Urol. 2002 Jun;167(6):2392-6.
28. Ficarra V, Galfano A, Novara G, Iafrate M, Brunelli M, Secco S, Cavalleri S, Martignoni G, Artibani W.
Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma.
World J Urol. 2008 Apr;26(2):115-25.

29. Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Figlin RA, Belldegrun AS.
Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies.
J Urol. 2003 Sep;170(3):768-72.
30. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P.
Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors.
Urology. 1986 Apr;27(4):291-301.
31. Terrone C, Cracco C, Guercio S, Bollito E, Poggio M, Scoffone C, Tarabuzzi R, Porpiglia F, Scarpa RM, Fontana D, Rocca Rossetti S.
Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma.
Eur Urol. 2004 Oct;46(4):472-6.
32. Kalman D, Varenhorst E.
The role of arterial embolization in renal cell carcinoma.
Scand J Urol Nephrol. 1999 Jun;33(3):162-70.
33. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP.
Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma.
Br J Radiol. 2007 Feb;80(950):96-102.
34. Bono AV, Caresano A.
The role of embolization in the treatment of kidney carcinoma.
Eur Urol 1983;9(6):334-7.
35. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, Zanolla L, Malossini G, Mobilio G.
Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases.
Eur Urol. 2002 Feb;41(2):190-8.
36. Lam JS, Belldegrun AS, Pantuck AJ.
Long-term outcomes of the surgical management of renal cell carcinoma.
World J Urol. 2006 Aug;24(3):255-66.
37. Gillett MD, Cheville JC, Karnes RJ, Lohse CM, Kwon ED, Leibovich BC, Zincke H, Blute ML.
Comparison of presentation and outcome for patients 18 to 40 and 60 to 70 years old with solid renal masses.
J Urol. 2005 Jun;173(6):1893-6.
38. Dall'Oglio MF, Arap MA, Antunes AA, Cury J, Leite KR, Srougi M.
Impact of clinicopathological parameters in patients treated for renal cell carcinoma.
J Urol. 2007 May;177(5):1687-91.

39. Yacyioglu O, Roberts WW, Chan T, Epstein JI, Marshall FF, Kavoussi LR.
Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model.
Urology. 2001 Aug;58(2):141-5.
40. 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. 2007;79(2):111-6.
41. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M, Novara G, Zanolla L, Pea M, Artibani W.
Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma.
Cancer. 2005 Jan;103(1):68-75.
42. Madbouly K, Al-Qahtani SM, Ghazwani Y, Al-Shaibani S, Mansi MK.
Microvascular tumour invasion: Prognostic significance in low-stage renal cell carcinoma.
Urology 2007 Apr;69(4):670-4.
43. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P.
A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma.
J Urol. 2001 Jul;166(1):63-7.
44. Klatte T, Patard JJ, Goel RH, Kleid MD, Guille F, Lobel B, Abbou CC, De La Taille A, Tostain J, Cindolo L, Altieri V, Ficarra V, Artibani W, Prayer-Galetti T, Allhoff EP, Schips L, Zigeuner R, Figlin RA, Kabbinavar FF, Pantuck AJ, Beldegrun AS, Lam JS.
Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience.
J Urol. 2007 Jul;178(1):35-40.
45. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, Cindolo L, De la Taille A, Tostain J, Mulders PF, Salomon L, Zigeuner R, Prayer-Galetti T, Chautard D, Valeri A, Lechevallier E, Descotes JL, Lang H, Mejean A, Patard JJ.
Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram.
J Clin Oncol. 2007 Apr;25(11):1316-22.
46. Ficarra V, Galfano A, Guillé F, Schips L, Tostain J, Mejean A, Lang H, Mulders P, De La Taille A, Chautard D, Descotes JL, Cindolo L, Novara G, Rioux-Leclercq N, Zattoni F, Artibani W, Patard JJ.
A new staging system for locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma: a multicenter European study including 2,000 patients.
J Urol. 2007 Aug;178(2):418-24.

47. Messing EM, Manola J, Wilding G, Propert K, Fleischmann J, Crawford ED, Pontes JE, Hahn R, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial.
Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial.
J Clin Oncol. 2003 Apr;21(7):1214-22.
48. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, Ferri S, Artusi R, Boracchi P, Parmiani G, Marubini E.
Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study.
J Clin Oncol. 2001 Jan;19(2):425-31.
49. Doehn C, Esser N, Pauels HG, Kiessig ST, Stelljes M, Grossmann A, Jocham D, Dreves J.
Mode-of-action, efficacy, and safety of a homologous multi-epitope vaccine in a murine model for adjuvant treatment of renal cell carcinoma.
Eur Urol. 2009 Jul;56(1):123-31.

3. Ausweisung des Eigenanteils

Die Promovendin hatte folgenden Anteil an den eingereichten Publikationen:

3.1. Publikation 1

May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, Gilfrich C, **Pflanz S**, Hoschke B, Gunia S.
Evaluation of renicapsular involvement in Stages I and II renal cell carcinoma from
the morphological and prognostic point of view.

Urol Oncol. Urol Oncol. 2010 May-Jun;28(3):274-9.

IF: 2,662

30 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Die für diese Publikation ausgewertete Patientengruppe (n=635, organbegrenzt
Nierenzellkarzinom) wurde von der Doktorandin nahezu alleinig retrospektiv erfasst.
Hierzu war neben dem umfangreichen Aktenstudium die Erfragung von
Nachsorgedaten notwendig, die in den Aufzeichnungen der ambulanten Urologen
resp. Hausärzte dokumentiert waren. Alle Nachuntersuchungen und
Telefonbefragungen wurden von der Doktorandin organisiert bzw. durchgeführt.
Nach Vorgabe des Themas der ersten Publikation durch den Erstautor (M. May) war
die Doktorandin bei der statistischen Umsetzung der Fragestellung behilflich. Die
Korrelation des Studienkriteriums (RCI, Invasion der Nierenkapsel) mit dem
krankheitsfreien Überleben erfolgte hierbei durch die Doktorandin. Das RCI wurde
durch die Studienpathologen anhand eines prospektiven Protokolls erstellt. In
Zweifelsfällen wurden einige histologische Präparate erneut begutachtet. Hierbei
erfolgte die Organisation der Review-Histologie, welche durch S. Gunia durchgeführt
wurde, durch die Doktorandin. Die Ausarbeitung des Manuskripts und das
Reviewverfahren begleitete die Doktorandin stets kritisch, wodurch es zu einer
Qualitätssteigerung der Arbeit kam.

3.2. Publikation 2

Pflanz S, Brookman-Amissah S, Roigas J, Kendel F, Hoschke B, May M.

Impact of macroscopic tumour necrosis to predict survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma.

Scand J Urol Nephrol. 2008;42(6):507-13.

IF: 0,909

60 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Neben der nahezu alleinigen Erfassung der Untersuchungskriterien der gesamten Patientengruppe (n=607) wurden die Follow-up-Daten durch die Doktorandin erhoben (siehe oben). Nach Vorgabe des Themas der zweiten Publikation durch den Letzt- und Seniorautor (M. May, J. Roigas) war die Doktorandin bei der statistischen Umsetzung der Fragestellung behilflich. Die Publikation wurde gemäß der vorgegebenen Aufgabenstellung durch die Doktorandin in wesentlichen Zügen verfasst und dann im Team besprochen und korrigiert. In analoger Weise konnte das Reviewverfahren erfolgreich absolviert werden.

3.3. Publikation 3

Brookman-Amisshah S, Kendel F, Spivak I, **Pflanz S**, Roigas J, Klotz T, May M.

Impact of clinical variables on predicting disease-free survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma.

BJU Int. 2009 May;103(10):1375-80.

IF: 2,704

30 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Die Patientengruppe dieser Publikation (n=771) wurde ebenfalls nahezu alleinig durch die Doktorandin erfasst. Neben der rein retrospektiven Datenexploration wurden die Untersuchungskriterien aus den Unterlagen der ambulanten Urologen erfasst bzw. die Patienten zur Nachuntersuchung in die Urologische Klinik Cottbus einbestellt. Alle zusätzlich erforderlichen Nachuntersuchungen resp. Nachsorgeabfragen wurden durch die Doktorandin organisiert und aufgezeichnet. Nach Vorgabe des Themas der dritten Publikation durch den Letztautor (M. May) war die Doktorandin bei der statistischen Umsetzung der Fragestellung behilflich. Die Ausarbeitung des Manuskripts und das Reviewverfahren begleitete die Doktorandin stets kritisch, wodurch es zu einer Qualitätssteigerung der Arbeit kam. Ihre detaillierte Kenntnis der internationalen Datenlage trug zur Annahme des Manuskripts in der renommierten Zeitschrift *British Journal of Urology International* bei.

3.4. Publikation 4

May M, Brookman-Amisshah S, **Pflanz S**, Knoll N, Roigas J, Gunia S, Hoschke B, Kendel F.

Value of the postoperative Störkel score: Predict disease-free survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma.

Urologe A. 2009 Mar;48(3):284-90.

IF: 0,391

30 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Die für diese Publikation ausgewertete Studiengruppe umfasst 834 Patienten, die ebenfalls von der Doktorandin nahezu alleinig retrospektiv erfasst wurden. Hierzu war neben dem umfangreichen Aktenstudium die Erfragung von Untersuchungskriterien notwendig, die in den Aufzeichnungen der ambulanten Urologen resp. Hausärzten dokumentiert waren. Alle Nachuntersuchungen und Telefonbefragungen wurden von der Doktorandin organisiert und durchgeführt. Nach Vorgabe des Themas der vierten Publikation durch den Erstautor (M. May) war die Doktorandin bei der statistischen Umsetzung der Fragestellung behilflich. Die Korrelation der Studienkriterien (Robson-Klassifikation, nukleäres Grading nach Thoenes, Zelltyp, Wachstumsmuster und Patientenalter) mit dem tumorspezifischen Überleben und dem Gesamtüberleben erfolgte unter Mitarbeit durch die Doktorandin. Die Ausarbeitung des Manuskripts und das Reviewverfahren begleitete die Doktorandin stets kritisch, wodurch es zu einer Qualitätssteigerung der Arbeit kam.

3.5. Publikation 5

May M, Brookman-Amisshah S, **Pflanz S**, Roigas J, Hoschke B, Kendel F.

Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma.

Br J Radiol. 2009 Aug;82(981):724-31.

IF: 2,366

30 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Die Patientengruppe dieser Publikation mit Propensity-Score-Matching (n=378) wurde ebenfalls nahezu alleinig durch die Doktorandin erfasst. Neben der rein retrospektiven Datenexploration wurden die Untersuchungskriterien (Therapieerfolg, Komplikationen) aus den Unterlagen der urologischen Klinik, des ambulanten Urologen resp. des Tumorzentrums Cottbus erfasst. Die Dokumentation dieser klinikexternen Patientendaten wurde durch die Doktorandin koordiniert und ausgewertet. Nach Vorgabe des Themas der fünften Publikation durch den Erstautor (M. May) war die Doktorandin bei der statistischen Umsetzung der Fragestellung behilflich (sie begleitete hierbei auch die Erstellung der matched pairs). Die Ausarbeitung des Manuskripts und das Reviewverfahren begleitete die Doktorandin stets kritisch, wodurch es zu einer Qualitätssteigerung der Arbeit kam. Ihre detaillierte Kenntnis der internationalen Datenlage trug zur Annahme des Manuskripts bei.

3.6. Publikation 6

May M, Brookman-Amisshah S, Kendel F, Knoll N, Roigas J, Hoschke B, Miller K, Gilfrich C, **Pflanz S**, Gralla O.

Validation of a postoperative prognostic model consisting of microvascular tumour invasion, tumour size, and Fuhrman grade to predict disease-free and cancer-specific survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma.

Int J Urol. 2009 Jul;16(7):616-21.

IF: 0,982

30 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Neben der nahezu alleinigen Erfassung der Untersuchungskriterien der hier ausgewerteten Patientengruppe (n=771) wurden die Follow-up-Daten durch die Doktorandin erhoben (siehe oben). Nach Vorgabe des Themas der sechsten Publikation durch den Erstautor (M. May) war die Doktorandin bei der statistischen Umsetzung der Fragestellung behilflich. Die Korrelation der Studienkriterien (Tumorgroße, nukleäres Grading und mikrovaskuläre Invasion) mit dem tumorspezifischen- und krankheitsfreien Überleben erfolgte hierbei durch die Doktorandin. Die Ausarbeitung des Manuskripts und das Reviewverfahren begleitete die Doktorandin stets kritisch, wodurch es zu einer Qualitätssteigerung der Arbeit kam.

3.7. Publikation 7

Brookman-Amisshah S, May M, Albrecht K, Herrmann T, Roigas J, Gilfrich C, **Pflanz S**, Gunia S.

Urinary collecting system invasion reflects adverse long-term outcome and is associated with simultaneous metastatic spread at the time of surgery and with multilocular dissemination during postsurgical follow-up in renal cell cancer.

World J Urol. 2009 Feb;28(1):103-9.

IF: 2,699

30 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Die für diese Publikation ausgewertete Patientengruppe (n=834) wurde von der Doktorandin nahezu alleinig retrospektiv erfasst. Hierzu war neben dem umfangreichen Aktenstudium die Erfragung von Untersuchungskriterien notwendig, die in den Aufzeichnungen der ambulanten Urologen resp. Hausärzten dokumentiert waren. Alle Nachuntersuchungen und Telefonbefragungen wurden von der Doktorandin organisiert bzw. durchgeführt. Nach Vorgabe des Themas der siebenten Publikation durch den Zweitautor (M. May) war die Doktorandin bei der statistischen Umsetzung der Fragestellung behilflich. Die Korrelation des Studienkriteriums (CSI, Invasion des Nierenbeckenkelchsystems) mit dem tumorspezifischen Überleben erfolgte hierbei durch die Doktorandin. Die Ausarbeitung des Manuskripts und das Reviewverfahren begleitete die Doktorandin stets kritisch, wodurch sie zur Annahme des Manuskripts in der anerkannten Zeitschrift *World Journal of Urology* beitrug.

3.8. Publikation 8

May M, Kendel F, Hoschke B, Gilfrich C, Kiessig S, **Pflanz S**, Seidel M, Brookman-Amissah S.

Adjuvant autologous tumour cell vaccination in patients with renal cell carcinoma. Overall survival analysis with a follow-up period in excess of more than 10 years.

Urologe A. 2009 Sep;48(9):1075-83.

IF: 0,391

40 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Neben der nahezu alleinigen Erfassung der Untersuchungskriterien der Kontrollgruppe (n=834) wurden die Follow-up-Daten durch die Doktorandin erhoben (siehe oben). Nach Vorgabe des Themas der achten Publikation durch den Erstautor (M. May) war die Doktorandin bei der statistischen Umsetzung der Fragestellung behilflich. Die Vakzinegruppe rekrutierte sich aus dem Compassionate Use Program der Firma Liponova (n=1261). Insbesondere bei der Erstellung der entsprechenden Matched-Pairs (Propensity Score Matching, jeweils n=495) konnte Frau Pflanz ihre hervorragenden statistischen Fähigkeiten einbringen. Die Erhebung der Nachsorgeverläufe der vakzinierten Patienten, die an 84 verschiedenen deutschen Kliniken therapiert wurden, unterstützte die Doktorandin. Die Ausarbeitung des Manuskripts und das Reviewverfahren begleitete die Doktorandin stets kritisch, wodurch es zu einer Qualitätssteigerung der Arbeit kam.

Zusammenfassend kann klar konstatiert werden, dass es gelang, das Dissertationsthema der Promovendin in sieben verschiedenen international anerkannten Fachjournalen zu publizieren (insgesamt 8 Publikationen, Gesamt-Impact Factor 13,104) und das der für eine Publikationspromotion erforderliche Eigenanteil durch die Doktorandin erbracht wurde.

4. Publikation 1

May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, Gilfrich C, **Pflanz S**, Hoschke B, Gunia S.
Evaluation of renicapsular involvement in Stages I and II renal cell carcinoma from
the morphological and prognostic point of view.
Urol Oncol. Urol Oncol. 2010 May-Jun;28(3):274-9.

5. Publikation 2

Pflanz S, Brookman-Amissah S, Roigas J, Kendel F, Hoschke B, May M.

Impact of macroscopic tumour necrosis to predict survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma.

Scand J Urol Nephrol. 2008;42(6):507-13.

6. Publikation 3

Brookman-Amisshah S, Kendel F, Spivak I, **Pflanz S**, Roigas J, Klotz T, May M.

Impact of clinical variables on predicting disease-free survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma.

BJU Int. 2009 May;103(10):1375-80.

7. Publikation 4

May M, Brookman-Amissah S, **Pflanz S**, Knoll N, Roigas J, Gunia S, Hoschke B, Kendel F.

Value of the postoperative Störkel score: Predict disease-free survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma.

Urologe A. 2009 Mar;48(3):284-90.

8. Publikation 5

May M, Brookman-Amisshah S, **Pflanz S**, Roigas J, Hoschke B, Kendel F.

Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma.

Br J Radiol. 2009 Aug;82(981):724-31.

9. Publikation 6

May M, Brookman-Amissah S, Kendel F, Knoll N, Roigas J, Hoschke B, Miller K, Gilfrich C, **Pflanz S**, Gralla O.

Validation of a postoperative prognostic model consisting of microvascular tumour invasion, tumour size, and Fuhrman grade to predict disease-free and cancer-specific survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma.

Int J Urol. 2009 Jul;16(7):616-21.

10. Publikation 7

Brookman-Amisshah S, May M, Albrecht K, Herrmann T, Roigas J, Gilfrich C, **Pflanz S**, Gunia S.

Urinary collecting system invasion reflects adverse long-term outcome and is associated with simultaneous metastatic spread at the time of surgery and with multilocular dissemination during postsurgical follow-up in renal cell cancer.

World J Urol. 2009 Feb;28(1):103-9.

11. Publikation 8

May M, Kendel F, Hoschke B, Gilfrich C, Kiessig S, **Pflanz S**, Seidel M, Brookman-Amissah S.

Adjuvant autologous tumour cell vaccination in patients with renal cell carcinoma. Overall survival analysis with a follow-up period in excess of more than 10 years.

Urologe A. 2009 Sep;48(9):1075-83.

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

13. Erklärung

„Ich, Sandra Pflanz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss verschiedener Prognoseparameter auf das Überleben nach Tumornephrektomie – eine klinische und histopathologische Analyse an 834 Patienten mit Nierenzellkarzinom“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Hannover, den 16.08.2010

Sandra Pflanz

14. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. J. Roigas bedanken, der mir das Thema dieser Dissertation anvertraute und mich in deren Bearbeitung unterstützte.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. med. M. May für sein großes Engagement und der ständigen Gesprächsbereitschaft. Trotz seiner engen Einbindung in Klinik und Forschung fand er stets die Zeit mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Bei Frau Dr. med. S. Brookman-Amisshah möchte ich mich für die sprachliche Unterstützung beim Korrekturlesen der vorgelegten Manuskripte bedanken.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. B. Hoschke, Chefarzt der Urologischen Klinik des CTK Cottbus, für die Unterstützung bei der retrospektiven Erfassung der Patientendaten.

Vor allem meinen Freunden und meiner Familie schulde ich Dank für ihre nicht enden wollende Unterstützung und Geduld in dieser Zeit.