

Aus der
Urologischen Klinik und Poliklinik
des Klinikums der Universität München
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian G. Stief

**Charakterisierung und klinische Implikationen
der molekularen Hintergründe von Subtypen des Nierenzellkarzinoms**

Habilitationsschrift

Zur Erlangung der Venia legendi

Für das Fach

Urologie

an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Jozefina Casuscelli

München 2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Zielsetzung
3. Wissenschaftliche Arbeiten
 - 3.1. Genomische Evolution des aggressiv verlaufenden chromophoben Nierenzellkarzinoms
 - 3.2. Prognostische klinische Kriterien für den aggressiven Verlauf des chromophoben Nierenzellkarzinom
 - 3.3. Stratifizierung mit prognostischer Relevanz durch die genetische Charakterisierung des klarzelligen Nierenzellkarzinoms
 - 3.4. Beschreibung einer neuen Entität: das klarzellig-papilläre Nierenzellkarzinom
4. Zusammenfassung und Ausblick
5. Abkürzungsverzeichnis
6. Literaturverzeichnis
7. Originalarbeiten der Habilitationsleistung
8. Vollständiges Schriftenverzeichnis

1. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor der Niere und macht >90% aller Nierentumore aus. Es gehört zu den 10 häufigsten Malignomen weltweit und betrifft Männer zweimal häufiger als Frauen, meistens ab dem 60. Lebensjahr¹. Die weltweite Inzidenz des Nierenzellkarzinoms hat in den letzten Jahrzehnten einen Zuwachs in allen Stadien erfahren, während die Mortalität seit den 90er Jahren leicht abnimmt¹. Historisch wurde das Nierenzellkarzinom als eine Entität betrachtet, die aus den epithelialen Zellen der unterschiedlichen Abschnitte des Tubulussystems oder aus den Sammelrohren entsteht. Durch den Fortschritt der histopathologischen und molekularen Charakterisierung, konnten in den letzten zwei Jahrzehnten mehrere neue Subtypen des Nierenzellkarzinoms erschlossen werden. Dies hat zu wiederholten Revisionen der Klassifikation mit der Einführung neuer Entitäten geführt, die sich in Hinblick auf den klinischen Verlauf und auf das metastasierende Potential sowie die Prognose stark unterscheiden^{2,3}.

Der häufigste Subtyp ist das klarzellige Nierenzellkarzinom, das 75% aller Nierentumore ausmacht.

Als nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome werden alle weiteren Entitäten zusammengefasst, die sich pathologisch, molekularpathologisch und klinisch phänotypisch vom klarzelligen Nierenzellkarzinom unterscheiden. Die meisten treten sehr selten auf, diejenigen mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ sind die papillären (7–14%) und die chromophoben (6-11%) Nierenzellkarzinome. Das papilläre Nierenzellkarzinom kann histomorphologisch in Typ I und II unterteilt werden, wobei letztere durch einen deutlich aggressiveren klinischen Verlauf charakterisiert wird. Die weiteren Subtypen des Nierenzellkarzinoms treten sehr selten auf (jeder einzelne Subtyp in $\leq 1\%$ der Fälle) und werden als unklassifizierbare Karzinomen zusammengefasst^{4,5,6}.

Unter den häufigsten Entitäten haben das chromophobe und das papilläre Nierenzellkarzinom Typ I die günstigste Prognose, gefolgt werden sie vom klarzelligen und vom papillären Nierenzellkarzinoms Typ II^{7,8}.

Doch auch die meist eher klinisch indolent verlaufenden chromophoben oder papillären Typ I Karzinome können ein aggressives Verhalten aufweisen und Metastasen entwickeln, die systemisch unterschiedlich schwer therapierbar sind.

Andere neuere Entitäten dagegen, wie das klarzellig-papilläre Nierenzellkarzinom, haben besonders indolente klinische Merkmale, die eine Klassifikation als Karzinom in Frage stellen. Die molekularen Hintergründe für diese Eigenschaften sind weitestgehend unbekannt.

Wird das Nierenzellkarzinom in einem lokal begrenzten Stadium diagnostiziert, stehen dem Patienten als definitive Behandlungsoptionen die partielle oder die radikale Nephrektomie zur Verfügung. Patienten, die wegen der Begleiterkrankungen oder des fortgeschrittenen Alters nicht operativ behandelt werden können, werden ablative Therapien oder die aktive Überwachung angeboten.

Das fortgeschrittene oder metastasierte Nierenzellkarzinom wird systemisch behandelt, wobei die Erkrankung als Chemotherapie-resistent erkannt ist.

Die umfassende Charakterisierung des klarzelligen Nierenzellkarzinoms hat im Jahre 2005 zur Einführung von zielgerichteten Medikamenten wie die Tyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren^{9,10,11} geführt. Diese Präparate, die den beim klarzelligen Nierenzellkarzinom gestörten vascular-endothelial growth factor (VEGF) Signalweg hemmen, haben die Prognose dieses Subtyps in dem letzten Jahrzehnt deutlich verbessert^{12,13}. Das klarzellige Nierenzellkarzinom stand auch im Fokus aller Zulassungsstudien, die in den letzten Jahren zur Einführung einer neuen Klasse von Substanzen in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms geführt haben^{14,15}. Kombinationen von unterschiedlichen Immun-Checkpoint-Inhibitoren^{16,17} oder aber die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren^{18,19} ermöglichen heutzutage ein dramatisches Therapieansprechen und folglich ein Überleben von bis zu 90% im ersten Jahr der systemischen Behandlung¹⁸.

Im Gegensatz dazu, existieren bis heute keine Standardtherapien für die selteneren Subtypen, wie das papilläre oder das chromophobe Nierenzellkarzinom, da die zugrundeliegenden genetischen und molekularen Hintergründe dieser Entitäten unterschiedlich sind und die möglichen therapeutischen Zielmoleküle noch teilweise unbekannt sind.

Das Überleben der Patienten mit nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen hat sich seit der Einführung der zielgerichteten Medikamente verbessert, aber nicht in dem Maße wie beim klarzelligen Nierenzellkarzinom. In vielen Fällen wirken zielgerichtete Medikamente oder Immuncheckpoint-Inhibitoren auch bei nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen²⁰, die Gründe sind aber meist nicht erkenntlich und es gibt keinen Konsens über die Therapieempfehlung dieser Patienten im metastasierten Zustand²¹.

Laufend zeigen zudem neue Erkenntnisse, dass die einzelnen Subtypen selbst ebenfalls sehr heterogen sind und können weiter histologisch, molekularpathologisch und klinisch subtypisiert werden. Dies betrifft auch das klarzellige Nierenzellkarzinom und kann möglicherweise auch der Grund dafür sein, dass nicht jeder Patient auf eine zielgerichtete Therapie oder eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie anspricht.

Insbesondere wegen der intertumoralen Heterogenität und der daraus folgenden Seltenheit der einzelnen Subtypen, muss eine umfassende Charakterisierung der seltenen Histologien vorangetrieben werden.

Die Erkennung der zugrundeliegenden molekularen Ursachen kann potentiell durch ein personalisiertes therapeutisches Vorgehen eine Verbesserung der Prognose ermöglichen. Diese sollte auf der Erforschung klinischer, immunhistochemischer, aber auch insbesondere molekularer Marker basieren.

2. Zielsetzung

Aus diesem Kontext heraus ergaben sich die Fragestellungen, die der Implementierung des molekularen Wissens über die unterschiedlichen Varianten des Nierenzellkarzinoms dienen. Die Erkenntnisse sollen die Entwicklung einer personalisierten Nachsorge nach kurativer Lokaltherapie sowie den Einsatz zielgerichteter Therapien im Falle der systemischen, metastasierten Form des Nierenzellkarzinoms fördern.

Diese Fragestellungen sind Gegenstand der nachfolgend aufgeführten wissenschaftlichen Arbeiten und stellen sich wie folgt dar:

- Welche sind die genomischen Hintergründe des aggressiv verlaufenden chromophoben Nierenzellkarzinoms? **(Teilprojekt 3.1)**
- Gibt es klinische Faktoren, die einen aggressiven Verlauf des chromophoben Nierenzellkarzinom aufzeigen? **(Teilprojekt 3.2.1 und Teilprojekt 3.2.2)**
- Kann man durch genetische Mutationen das Nierenzellkarzinom weiter charakterisieren und den klinischen Verlauf prognostizieren? **(Teilprojekt 3.3.1 und Teilprojekt 3.3.2)**
- Welche Gründe können das benigne Verhalten des klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinoms erklären? **(Teilprojekt 3.4)**

3. Wissenschaftliche Arbeiten

3.1 Evolution des aggressiv verlaufenden chromophoben Nierenzellkarzinoms²²

Das chromophobe Nierenzellkarzinom, als dritthäufigste Subtyp des Nierenzellkarzinoms, entsteht, anders als das klarzellige Nierenzellkarzinom, aus den distalen Tubuluszellen des Nephrons.

Obwohl dieser Subtyp häufig durch sehr große Raumforderungen im Bereich der Niere charakterisiert ist, beträgt die Inzidenz der Metastasierung lediglich 6-7%²³. Es gibt bis dato keine prognostischen Biomarker, die auf eine metastatische Entwicklung hindeuten und im Falle einer systemischen Erkrankung, gibt es keine spezifischen zielgerichteten Therapieoptionen für das chromophobe Nierenzellkarzinom.

Frühe zytogenetische Analysen hatten den Verlust von bestimmten Chromosomensätze (Chromosomenpaare 1, 2, 6, 10, 13, 17 und 21) in den meisten chromophoben Nierenzellkarzinomen gezeigt, mit einer sehr geringen Gesamtploidität im Vergleich zu gesunden Nierenzellen, aber auch in Vergleich zu den anderen humanen Malignomen^{24,25,26}. Das Genom einer gesunden Zelle ist nämlich diploid (DNA Ploidität = 2), für das chromophobe Nierenzellkarzinom wurde folglich ein hypodiploides Genom beschrieben (Ploidität <2)²³.

Die Arbeit des „The Cancer Genome Atlas“ (TCGA) zum chromophoben Nierenzellkarzinom (TCGA-KICH) aus dem Jahre 2014 hatte im Vergleich zu den anderen untersuchten Tumorentitäten eine geringe Mutationslast (~0.4/Mb) bei diesem Subtyp festgestellt. Es wurden lediglich vereinzelt Mutationen in den Genen *TP53* (20-32%) und *PTEN* (6-9%) durch umfassende genomische Analysen ermittelt. Die klinische Relevanz dieser Veränderungen, insbesondere der Zusammenhang mit einem aggressiven Verlauf der Erkrankung, wurde allerdings nicht erforscht.

Es ist sonderlich, dass ein Malignom mit multiplen chromosomalen Verlusten und einer geringen Mutationslast letale Metastasen entwickeln kann: chromosomale Verluste führen nämlich zu proteotoxischen Stress, der die Zellproliferation und folglich das invasive Wachstum unterbindet²⁷.

Anhand dieser Tatsachen wurde das hier dargestellte Projekt initiiert, mit dem Ziel der Analyse der genomischen Veränderungen der chromophoben Nierenzellkarzinome, die letale Metastasen entwickelten und die möglicherweise als potentielle Biomarker eingesetzt werden könnten, um die Nachsorge nach kurativer Nephrektomie individuell zu gestalten.

Es wurde die Hypothese der Entwicklung der Erkrankung im Sinne einer Evolution erstellt: das benigne Karzinom erwirbt im Verlauf der Erkrankung spezifische Merkmale, um invasiv zu werden.

Um das Projekt zu verwirklichen mussten zunächst ausreichend viele Tumorproben von Patienten mit einem chromophoben Nierenzellkarzinom im metastasierten Zustand identifiziert werden. Zudem sollten sowohl Primärtumoren, als auch Metastasen von einzelnen Patienten untersucht werden, um die Evolution nachzuvollziehen.

Bei der Seltenheit der Erkrankung, die in den USA jährlich zu ca. 300 neu diagnostizierten Fällen von metastasierten chromophoben Nierenzellkarzinom führt, musste das Vorhaben multizentrisch erfolgen.

Es wurde zunächst eine retrospektive Datenbank mit allen Tumorproben und klinischen Daten von Patienten mit chromophoben Nierenzellkarzinom erstellt, die am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in den letzten 15 Jahren behandelt wurden.

Zudem wurden in Kooperation mit führenden uro-onkologischen Zentren der Vereinigten Staaten (Department of Urology an der University of California Los Angeles und das Department of Urology der Mayo Clinic) weitere Tumorproben von metastasierten chromophoben Nierenzellkarzinomen angefordert.

Final verfügte man über 49 Tumorproben (Primärtumoren und entsprechende Metastasenbiopsien) von 38 Patienten mit metastasierten chromophoben Nierenzellkarzinom. Zur Kontrolle wurden die Primärtumorproben von 41 Patienten mit chromophoben Nierenzellkarzinom hinzugezogen, die in einem

Beobachtungsverlauf von mindestens 5 Jahren nach der Diagnose keine Metastasen oder Rezidiv entwickelt hatten.

Im Rahmen des Pilotprojektes wurden zunächst 5 Tumorproben von Patienten mit metastasierten chromophoben Nierenzellkarzinom umfassend mittels „whole genome sequencing“ (WGS) Verfahren untersucht.

Entgegen früheren Erkenntnissen wiesen die untersuchten Tumore eine überdurchschnittliche häufige Anreicherung von Mutationen in den Genen *TP53*, *PTEN* und *CDKN2A* auf.

Interessanterweise, zeigte zudem das Genom fast aller initial mit WGS untersuchten Proben eine Ploidität von >2 (Mittelwert 2.49-3.55).

Diese Alterationen in den genannten Genen sind pathognomonisch für einen aggressiven Verlauf und wurden in der TCGA-KICH Arbeit dargestellt, es wurde aber nicht spezifisch auf das phänotypische Verhalten der Tumore eingegangen, die diese Alterationen zeigten.

Die Veränderung der Ploidität im Sinne einer Polyploidie, des als „hypodiploiden“ bekannten chromophoben Nierenzellkarzinoms ist neuartig bei dieser Tumorentität und wurde bereits bei anderen Karzinomen beschrieben, wo sie mit einer schlechten Prognose assoziiert ist²⁸.

Basierend auf diesen Ergebnissen des WGS erfolgte am „MSKCC Genomics Core Laboratory“ die gezielte genetische Charakterisierung der Exone aller vorhandenen Tumorproben mittels Illumina HiSeq 2500 Sequenzierung, um effizient genetische Varianten zu detektieren.

Die angewendete MSK-IMPACT™ Methode (Integrated **M**utation **P**rofilng of **A**ctionable **C**ancer **T**argets) wurde am MSKCC entwickelt^{29,30} und beruht auf der Detektion eines Pool von über 300 Exons und Introns, die auch im klarzelligen Nierenzellkarzinom-Projekt des TCGA (TCGA-KIRC) und im TCGA-KICH beschrieben wurden³¹.

Ferner wurde das Genom aller untersuchten Proben spezifisch und umfassend auf die Ploidität untersucht. Hierfür wurde ein Algorithmus angewendet, der in Zusammenarbeit mit einem der Koautoren (V.E.S.) anhand der hier analysierten Proben entwickelt wurde. Die Methode wurde FACETS benannt (Fraction and

Allele-Specific Copy Number Estimates from Tumor Sequencing)³² und beruht auf die Allel-spezifische Detektion von Veränderungen der Kopienanzahl anhand von Daten der Next-Generation Sequenzierung. Dabei können Loss-of-Heterozygosity, Allel-spezifische Amplifikationen oder Verluste, Homo- oder Heterozygote Deletionen sowie allgemeine Veränderungen der Chromosomenzahlen berechnet werden.

Dieses Programm erlaubt eine Genomanalyse, die über die reine Analyse der Genmutationen hinausgeht. Die Effizienz von FACETS bei der Analyse der Ploidität wurde anhand der TCGA-KICH Kohorte validiert.

Desweiteren wurden die durch FACETS erzielten Ergebnisse mittels etablierter Methoden, wie die SNP Array Analyse (Affymetrix OncoScan)³³ und die konventionelle FISH-Untersuchung an einer Auswahl der hier untersuchten Tumorproben bestätigt.

In den Proben, die klinisch durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet waren, konnten genomische Veränderungen identifiziert werden, die in der Literatur mit der Metastasenentwicklung und der Erkrankungsprogression assoziiert sind.

Es handelte sich hierbei um eine überdurchschnittlich hohe Frequenz an Mutationen in den Genen *TP53* und *PTEN*, sowie die zeitliche Abfolge von chromosomalen Verlusten spezifischer Chromosomensätze gefolgt von einer Duplikation, die von uns als „imbalanced chromosomal duplication“ (ICD) bezeichnet wurde, wenn ≥ 3 Chromosome dupliziert erschienen.

Diese Merkmale waren in den Metastasenproben angereichert, was uns dazu veranlasste, für 5 Patienten von denen mehreren Tumorproben vorhanden waren (Primärtumoren und ≥ 1 Metastasen) phylogenetische Bäume zu erstellen, um die genomische Evolution des Tumors anhand der subklonalen Rekonstruktion darzustellen³⁴.

Der Einfluss der detektierten Veränderungen auf das Überleben der einzelnen Patienten wurde ebenfalls untersucht und validiert, in dem die unabhängige Kohorte des TCGA-KICH Projektes für die Analyse hinzugezogen wurde.

Zusammenfassend, konnte die Studie die Hintergründe des metastatisch verlaufenden chromophoben Nierenzellkarzinoms erleuchten.

Am Anfang der Pathogenese steht der Verlust der Chromosomenpaare 1, 2, 6, 10, 13, 17 und 21, da diese Veränderung anhand der phylogenetischen Untersuchung, initial in allen Proben vermutet wurde. In Tumorproben, die phänotypisch progredient verliefen, wurde als erste führende Mutation *TP53* in den phylogenetischen Studien nachgewiesen, gefolgt von der chromosomalen Duplikation, der sogenannten ICD und der Mutationen im Gen *PTEN*.

Wenn keine der genannten Merkmale nachgewiesen werden konnte, wie anhand der TCGA-KICH Kohorte bestätigt, betrug das 5-Jahres-Überleben 97%. Wurde eines der genannten genomischen Merkmale nachgewiesen (*TP53*, *PTEN* oder ICD), sank das 5-Jahres-Überleben auf 74%. In unserer Kohorte betrug das 5-Jahres-Überleben respektive 100% und 37%, was den prognostischen Stellenwert von Mutationen in *TP53*, *PTEN* und ICD unterstreicht.

Die prospektive Validierung dieser Parameter in der Klinik steht aus und sollte gefördert werden, um durch die Erfassung dieser Hochrisikocharakteristika zu Beginn der Erkrankung eine personalisierte und engmaschige Nachsorge ermöglichen zu können.

3.2 Prognostische klinische Kriterien für den aggressiven Verlauf des chromophoben Nierenzellkarzinom

3.2.1 Klinische Parameter mit prognostischer Relevanz für das chromophobe Nierenzellkarzinom³⁵

Als dritthäufigste Entität des Nierenzellkarzinoms (5-10% aller Nierenzellkarzinome) wird die chromophobe Form durch einen eher gutartigen Verlauf charakterisiert. Obwohl die Primärtumore meist sehr groß werden, kann eine operative Sanierung in den meisten Fällen die Patienten heilen, denn ein invasives Wachstum mit Metastasenentwicklung wird lediglich in 5-10% der Fälle beobachtet³⁶.

Die bevorzugte Metastasenlokalisierung betrifft die Leber und die Knochen und die Patienten haben in diesem Fall eine schlechte Prognose, da die systemische Behandlung mit mäßigen Erfolgen eingesetzt werden kann²³.

Bei der Seltenheit der Erkrankung sind die betroffenen Patienten in den klinischen Phase III Studien unterrepräsentiert, die nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome untersuchen.

Somit bedarf es dringend einer frühen Klassifizierung zum Diagnosezeitpunkt, um die Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko zu erfassen.

Solange personalisierte Biomarker wie der Tumormutationsstatus oder die Analyse der Ploidität nicht für den Einsatz in der Praxis validiert werden²², sind valide klinische Parameter als prognostische Biomarker erforderlich.

Dies ist unabdingbar, um Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko eine engmaschige Nachsorge anbieten zu können und im Falle einer Metastasierung gegebenenfalls eine Metastasektomie anzubieten, bis der Einsatz von zielgerichteten Medikamenten möglich wird.

Bis dato haben retrospektiven Analysen des chromophoben Nierenzellkarzinom kleine Kohorten untersucht und keine eindeutigen prognostischen Kriterien ermittelt, die das Risiko einer Metastasierung aufzeigen³⁷.

Wir präsentieren hier die größte Serie von Patienten mit dieser seltenen Entität, die am Memorial Sloan Kettering Cancer Center zwischen 1990 und 2016 operativ behandelt wurden mit dem Ziel der Identifizierung prognostischer klinischer Biomarker.

Insgesamt wurden 496 Patienten mit nachgewiesenem chromophoben Nierenzellkarzinom identifiziert. Die klinischen und pathologischen Charakteristika wurden mit denen von 3312 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom, die im selben Zeitraum an dem Zentrum behandelt wurden, verglichen.

Im Beobachtungszeitraum wurden ferner das Rezidiv-freie Überleben und das Gesamtüberleben erfasst.

Der mediane Beobachtungszeitraum betrug knapp 5 Jahre. Die Ergebnisse haben folgende Unterschiede in den Kohorten beleuchtet: Patienten mit chromophobem Nierenzellkarzinom sind jünger (59 versus 61 Jahren), weniger häufig Männer (54,8% versus 66,3%), mit einem niedrigen BMI (27.34 versus 29.09) und würden häufiger mit einer partiellen Nephrektomie behandelt (62,5% versus 51,5%) als Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom. Desweiteren wiesen chromophobe Nierenzellkarzinome günstigere T-Stadien auf (T1-2 78% versus 67%) und entwickelten seltener Metastasen (5% versus 15,3%) als das klarzellige Nierenzellkarzinom.

Das 5-Jahres-Rezidivfreie-Überleben (RFS) betrug 94,9% für das chromophobe und 84% für das klarzellige Nierenzellkarzinom (10-Jahres-Rezidivfreie-Überleben respektive 91,7% und 79,4%). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) betrug 92,3% für das chromophobe und 81,7% für das klarzellige Nierenzellkarzinom (10-Jahres-Gesamtüberleben respektive 82,1% und 63,9%).

Die multivariate Analyse bestätigten, dass Patienten mit einem chromophoben Nierenzellkarzinom eine günstigere Prognose in Hinblick auf das Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben haben. Die Tumorgröße und das Vorhandensein einer sarkomatoiden Differenzierung sind allerdings mit dem Risiko der Entwicklung von Metastasen assoziiert.

Zusammenfassend ist das chromophobe Nierenzellkarzinom eine Entität mit einem eher indolenten klinischen Verlauf. Jedoch sind große Primärtumoren und der histopathologische Nachweis von sarkomatoider Differenzierung mit der Entwicklung von Metastasen assoziiert. Daher sollten diese Faktoren in Zukunft für die Nachsorgeplanung der Patienten nach kurativer Nierenoperation einbezogen werden.

Betroffenen Patienten sollte ferner die weitere molekulare Diagnostik angeboten werden und der Einschluss in klinische Studien ermöglicht werden.

3.2.2 Einfluss der sarkomatoiden Differenzierung auf den klinischen Verlauf und die Systemtherapie beim chromophoben Nierenzellkarzinom³⁸

Das chromophobe Nierenzellkarzinom hat im lokalisierten Zustand eine exzellente Prognose mit einem 10-Jahres Überleben von 80-90%^{22,39} und einem geringen Metastasierungspotential. Liegen aber genomische oder histopathologische Risikofaktoren vor, kann sich ein metastasierter Zustand entwickeln und die heutzutage verfügbaren therapeutischen Optionen sind unzureichend in prospektiven klinischen Studien untersucht worden^{40,41}.

Die Beobachtungen zum chromophoben Nierenzellkarzinom im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit, sowie die hierzu verfügbare Literatur bestätigen, dass der histopathologische Nachweis einer sarkomatoiden Differenzierung mit einer ungünstigen Prognose einhergeht.

Dies betrifft alle Subtypen des Nierenzellkarzinoms im lokalisierten⁴² und metastasiertem Zustand⁴³, wobei die Daten zum Ansprechen dieser spezifischen Tumordifferenzierung auf die Systemtherapie meist aus kleinen retrospektiven Analysen stammen.

Beim chromophoben Nierenzellkarzinom wird die sarkomatoiden Differenzierung mit einer Inzidenz zwischen 2-11% beschrieben^{22,36,44} und die Prognose bei metastasierten Patienten ist vergleichbar mit oder ohne zusätzlicher sarkomatoider Differenzierung⁴⁵.

Wegen der dürftigen Daten und der uns zur Verfügung stehenden Analyse spezifisch metastasierter Patienten mit chromophoben Nierenzellkarzinom, wurde die Präsenz von sarkomatoider Differenzierung bei diesen Tumoren in Hinblick auf das klinische Verhalten und das Ansprechen auf die Therapie untersucht.

Es wurden alle Patienten mit metastasiertem chromophoben Nierenzellkarzinom erfasst, die zwischen 1990 und 2016 am Memorial Sloan Kettering Cancer Center eine Systemtherapie erhalten hatten und dessen Tumorproben für die pathologische Begutachtung vorhanden waren.

Die histopathologische Begutachtung erfolgte erneut, um eine sarkomatoide Differenzierung anhand der Präsenz von spindelförmigen Zellen nachzuweisen.

Ein Teil der Proben wurde zusätzlich mittels MSK-IMPACT™ sequenziert.

Insgesamt wurden 109 Patienten mit nachgewiesenem metastasierten chromophoben Nierenzellkarzinom identifiziert, die eine Erstlinientherapie am MSKCC erhalten hatten. Davon hatten 29 eine nachgewiesene sarkomatoide Differenzierung und deren Charakteristika wurden mit denen der Patienten ohne sarkomatoider Differenzierung verglichen.

Patienten mit sarkomatoider Differenzierung wiesen häufiger einen primär metastasierten Zustand, sowie Symptome auf (respektive 48% versus 19% [P=0.002] und 48% versus 10% [P <0.0001]). Bei den 80 Patienten, die initial nach der operativen Behandlung keinen Metastasen zeigten, war die Zeit bis zur Diagnose von Metastasen (TTR: time to recurrence) median länger für die 65 Patienten ohne sarkomatoider Differenzierung (48,8 Monate versus 2,7 Monate [p<0.001]).

Insgesamt erhielten 52 Patienten eine Erstlinienbehandlung (17 mit und 35 ohne sarkomatoider Differenzierung). Die Zeit bis zum Therapieabbruch bei Progress der Erkrankung (TTF: time to treatment failure) war kürzer für die 17 Patienten mit sarkomatoider Differenzierung (1,8 Monate versus 8,0 Monate [p<0.001]) und auch die weiteren Therapielinien zeigten keinen andauernden Erfolg.

Bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 14 Monaten wurde ein medianes Gesamtüberleben für alle 109 Patienten von 25 Monaten beobachtet, mit einer

Überlebensrate von 62,4% nach 12 Monate. Patienten mit sarkomatoider Differenzierung haben ein geringeres Gesamtüberleben gezeigt (7,5 Monate versus 38 Monate [$p < 0.001$]).

Insgesamt wurden 30 Tumorproben aus 22 Patienten sequenziert (6 mit und 16 ohne sarkomatoider Differenzierung). Die häufigsten Mutationen waren in den Genen *TP53* (64%) und *PTEN* (45%), wobei es keine Unterschiede in den zwei Gruppen gab.

Die spezifische Analyse der Mutationslast anhand der TMB (tumor mutational burden) und der Mikrosatelliteninstabilität Sensor Score (MSI-sensor Score) ergab eine geringere Mutationslast und einen niedrigen MSI-Score in Tumoren mit sarkomatoider Differenzierung. Möglicherweise ist die Assoziation von hoher TMB und hohem MSI-Score ein Hinweis auf das Ansprechen auf die Immun-Checkpoint – Inhibitor-Therapie.

Diese wurde leider in unserer Kohorte nicht gezielt untersucht, angesichts der retrospektiven Natur der Studie und der heterogenen Therapieoptionen, die auch dem langen Beobachtungszeitraum geschuldet waren.

Dennoch ist es die bis dato größte Kohorte von Patienten mit metastasiertem chromophoben Nierenzellkarzinom, bei der die prognostische Signifikanz der sarkomatoiden Differenzierung untersucht wurde.

Chromophobe Nierenzellkarzinome mit sarkomatoider Differenzierung weisen eindrucksvolle Unterschiede auf in Bezug auf den klinischen Verlauf, das Ansprechen auf die Systemtherapie und das Gesamtüberleben. Das unterstreicht die Relevanz der histopathologischen Begutachtung mit Angabe der sarkomatoiden Differenzierung, als einflussreicher prognostischer Biomarker beim chromophoben Nierenzellkarzinom.

3.3. Stratifizierung mit prognostischer Relevanz durch die genetische Charakterisierung des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

3.3.1 Nachweis von Veränderungen der *TERT* Gen Promoter Region und Einfluss auf den klinischen Verlauf beim Nierenzellkarzinom⁴⁶

Das Nierenzellkarzinom ist der Überbegriff für eine Vielzahl heterogener maligner Erkrankungen, die aus dem Nephron hervorgehen. Es wird zwischen dem häufigsten Subtyp, das klarzellige Nierenzellkarzinom (75% der Fälle) und die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome, die eine Zusammenfassung aller weiteren selteneren Entitäten darstellt^{1,3}.

Trotz rasanter wissenschaftlicher Fortschritte in den letzten zwei Jahrzehnten ist das gesamte Spektrum der Treiber für die Krebsentstehung in den unterschiedlichen Subgruppen nicht bekannt. Die Tumoren innerhalb eines Subtyps sind sehr heterogen, somit sind bestimmte genetische Treiber für die Krebsentstehung möglicherweise in mehreren Subtypen überlappend vertreten.

Ein möglicher ist die Veränderung des *TERT* Gens auf dem Chromosom 5. Das Gen kodiert ein Enzym, die Telomerase, das die Telomere am Ende jedes Chromosoms verlängert. Telomere werden nach jeder Zellteilung allmählich verkürzt, bis nach einer Anzahl von Zellteilungen die Apoptose eingeleitet wird⁴⁷. Das Enzym Telomerase, wird in proliferierende Zellen exprimiert verhindert die Rekombination und die Degradation der Telomere nach jeder Zellteilung⁴⁸. In differenzierten Zellen wird das *TERT* Gen durch Genstilllegung nicht exprimiert.

In Krebszellen wird allerdings das *TERT* Gen überexprimiert, insbesondere durch Mutationen in der *TERT* Promoter Region⁴⁹⁻⁵¹. In mehreren Malignomen sind die Überexpressionen des *TERT* Gens und somit die hohe Aktivität des *TERT* Enzyms mit einem fortgeschrittenen klinischen Verlauf und einer schlechten Prognose assoziiert⁵⁰.

Beim Nierenzellkarzinom wurde eine Frequenz von *TERT* Promoter Mutationen von 6-10% beschrieben^{52,53}, die eingesetzten Nachweismethoden (PCR, Sanger Sequenzierung) können allerdings die effektive Frequenz unterschätzen.

Interessanterweise wurde in der TCGA-KIRC Untersuchung des klarzelligen Nierenzellkarzinoms die *TERT* Region nicht in die Analyse miteinbezogen³¹.

Gegenstand dieser Arbeit wurde somit die Erfassung der Prävalenz von *TERT* Gen und Promoter-Region Mutationen und deren Einfluss auf das klinische Outcome in Patienten mit klarzelligen und nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen.

Es wurden alle Patienten untersucht, die zwischen 1999 und 2015 am Memorial Sloan Kettering Cancer Center wegen ihres Nierenzellkarzinoms eine Biopsie oder eine Operation des Tumors erhalten hatten und dessen Tumorproben zwischen 2013 und 2015 mittels MSK-IMPACT™ oder „whole-genome sequencing“ sequenziert wurden.

Dabei wurde spezifisch nach Veränderungen in 9 Genen gesucht, die anhand der publizierten Daten als genetische Treiber des Nierenzellkarzinoms anerkannt sind. Diese Gene sind: *VHL*, *PBRM1*, *BAP1*, *SETD2*, *TERT*, *KDM5C*, *TP53*, *mTOR*, *PTEN*^{25,54-56}. Die klinischen und pathologischen Charakteristika der Patienten wurden mittels Cox Regressionsanalysen mit den erfassten Mutationen assoziiert, insbesondere *TERT* Mutationen. Desweiteren wurden für das klarzellige Nierenzellkarzinom multivariable Modelle mit dem SSIGN Score (basierend auf Tumor-Stadium, Größe, Graduierung und Nekrose)⁵⁷ erstellt.

Insgesamt wurden 281 Patienten untersucht, 147 (52,3%) mit klarzelligen und 134 (47,7%) mit nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom. Die Kohorten unterschieden sich signifikant in Hinblick auf die demographischen Charakteristika, Tumorgraduierung, Tumorstadium und sarkomatoide Differenzierung, sodass die weiteren Untersuchungen getrennt durchgeführt wurden.

TERT Mutationen wurden in 12,2% (18/147) der klarzelligen und in 10,4% (14/134) der nicht-klarzelligen Nierenkarzinomen, mit Mutationen der Promoter Region in 94,4% (17/18) der klarzelligen und in 92,8% (13/14) der nicht-klarzelligen Nierenkarzinomen.

TERT Promoter Mutationen wurden bei klarzelligen Nierenzellkarzinomen in keinem Fall mit einer der anderen untersuchten Mutationen gemeinsam festgestellt. Die Überlebensuntersuchungen bei diesen Patienten ergaben, dass die Detektion von Mutationen in der *TERT* Promoter Region mit einem deutlich reduzierten krebsspezifischen Überleben einherging ($p=0.013$), aber es zeigte sich keine Assoziation von *TERT* Veränderungen und dem Rezidiv-freien Überleben ($p=0.567$). In der multivariablen Untersuchung waren sowohl *TERT* Promoter Mutationen als auch *BAP1* Mutationen mit einem höheren Risiko von krebsspezifischem Tod assoziiert (respektive $p=0.009$ und $p=0.011$), während nur *TP53* Mutationen mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergingen ($p=0.033$).

Auch bei den nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen waren *TERT* Mutationen in fast allen Fällen nicht mit den anderen untersuchten Veränderungen assoziiert, bis auf zwei Tumorproben, in denen *TERT* mit *TP53* und *SETD2* Mutationen auftraten. Wie bereits in den Vorarbeiten beschrieben, wurden *TERT* Mutationen bei chromophoben Nierenzellkarzinomen nachgewiesen^{22,25}, aber hier wurden diese auch in anderen Subtypen gezeigt (in papillären, nicht-klassifizierbaren und TFE3 Translokationskarzinomen). Die Überlebensuntersuchungen mit und ohne *TERT* Mutation ergaben einen Vorteil für das krebsspezifische Überleben, wenn die Mutation nicht vorhanden war, die statistische Relevanz konnte aber nicht erreicht werden. Keine der untersuchten Faktoren hatte einen Einfluss auf das Rezidiv-freie Überleben, lediglich die sarkomatoide Differenzierung war signifikant mit einem schlechteren krebsspezifischen Überleben assoziiert ($p=0.004$).

In dieser Arbeit wurde erstmalig die Prävalenz von *TERT* Mutationen bei klarzelligen, aber auch bei mehreren Subtypen der nicht-klarzelligen Karzinomen detektiert. Wie bereits für andere Karzinome belegt^{50,51}, hat auch diese Analyse einen ungünstigen Einfluss der *TERT* Veränderungen auf das Überleben bei klarzelligen Nierenzellkarzinomen aufgezeigt. Die fehlende statistisch relevante Assoziation bei den nicht-klarzelligen Karzinomen ist der Heterogenität dieser Gruppe geschuldet.

Die Ergebnisse unterstreichen den Stellenwert der *TERT*-Veränderungen für die Pathogenese, die unabhängig vom Nierenzellkarzinom-Subtyp ist: da in der Regel in den betroffenen Tumoren keine weiteren Veränderungen festgestellt wurden, charakterisiert die *TERT* Alteration einen spezifischen Subtyp mit einem eigenen Treiber für die Tumorentstehung und einer schlechteren Prognose⁴⁶. *TERT* Veränderungen sind ein prognostisch relevanter Biomarker und könnten potentiell das Ziel von Therapeutika darstellen.

3.3.2 Integration von somatischen Mutationen in den klinischen Verlauf beim klarzelligen Nierenzellkarzinom

Die Verbreitung von NGS Sequenzierungstechnologien hat das Verständnis und die potentielle Therapie vieler Tumorerkrankungen revolutioniert. Diese Fortschritte betreffen auch das klarzelligen Nierenzellkarzinoms: große internationale Projekte von Konsortien wie das „The Cancer Genome Atlas“ (TCGA)³¹, das „International Cancer Genome Consortium“ (ICGC)⁵⁸, und der „University of Tokyo“⁵⁹ haben die Mutationslandschaft des klarzelligen Nierenzellkarzinoms erleuchtet.

Ziel dieser Projekte war es, die molekularen Hintergründe der Krebsentstehung beim Nierenzellkarzinom aufzuzeigen, um potentielle zielgerichtete Therapiestudien zu ermöglichen.

Zudem sollten prognostische Biomarker identifiziert werden, die über die Aussagekraft der traditionellen klinischen und histopathologischen Variablen hinaus, einen Hinweis über den klinischen Verlauf liefern sollten.

Der Zusammenhang zwischen den Mutationen und den klinisch-pathologischen Charakteristika wurde jedoch bis dato nur in kleinen Kohorten untersucht, was gemeinsam mit der niedrigen Frequenz bestimmter Mutationen zu nicht signifikanten multivariablen Analysen geführt hat.

Somit war unser Bestreben die weltweit größte Datenbank aller Nierenzellkarzinomsubtypen zu erstellen, mit klinischen, pathologischen und Sequenzierungsdaten. Hierfür wurden in erster Linie Patienten und Tumorproben aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center einbezogen, aber auch alle

öffentlich verfügbaren Daten der o.g. publizierten Studien. Mit den Daten von >1000 Patienten mit klarzelligen Nierenzellkarzinom konnte die Analyse der Zusammenhänge der somatischen Genmutationen und der klinisch-pathologischen Charakteristika die Klärung mehrerer Fragestellungen erlauben.

3.3.2.1. *Analyse von somatischen Mutationen und klinischem Outcome in 1049 Patienten mit klarzelligen Nierenzellkarzinom*⁶⁰

Es wurden insgesamt 348 Patienten mit prospektiven gesammelten genomischen und klinischen Daten aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center eingeschlossen. Unter Einbezug der zuvor publizierten Daten der o.g. Studien wurden insgesamt 1049 Patienten analysiert. Es wurde als Grundlage ein Panel von 14 Genen gewählt, wobei für alle eingeschlossenen Patienten Daten zu den Genen *VHL*, *PBRM1*, *SETD2* und *BAP1* vorhanden waren. Der Beobachtungszeitraum begann zum Zeitpunkt der operativen Behandlung mittels Nephrektomie und es wurde das Rezidiv-freie sowie das Krebs-spezifische Überleben analysiert.

Es wurde eine Assoziation zwischen Tumorgröße und Mutation im Gen *BAP1* ($q=0.013$), während keine Assoziation zwischen den Mutationen und dem Tumorstadium festgestellt wurde. Mutationen in den Genen *BAP1* und *TP53* zeigten im multivariablen Modell ein reduziertes krebsspezifisches Überleben (CSS). Nach Einbezug des SSIGN Score bleibt lediglich *TP53* statistisch signifikant ($q=0.0005$). Mutationen im Gen *SETD2* waren in den Modellen ohne und nach Adjustierung mittels SSIGN Score mit einem reduzierten Rezidiv-freien Überleben ($q=0.047$) (RFS).

Zusammenfassend zeigt die Untersuchung von >1000 Patienten weltweit, dass somatische Mutationen in den Genen *BAP1*, *SETD2* und *TP53* mit einer schlechteren klinischen Prognose beim klarzelligen Nierenzellkarzinom assoziiert sind. Nach Adjustierung der Kohorten waren die Mutationen in den Genen *TP53* und *SETD2*, respektive mit

einem geringeren krebsspezifischen und rezidivfreien Überleben vergesellschaftet.

3.3.2.2. *Charakterisierung von somatischen Mutationen in kleinen letalen klarzelligen Nierenzellkarzinomen*⁶¹

Die Inzidenz des klarzelligen Nierenzellkarzinom ist in den letzten Jahrzehnten stetig gewachsen. Diese Tatsache ist den optimierten bildgebenden Verfahren geschuldet, die immer mehr kleine inzidentelle Raumforderungen der Nieren diagnostizieren lassen. In der Tat sind die meisten inzidentellen Nierentumore ≤ 4 cm groß und werden als „small renal masses“ (SRMs) bezeichnet⁶². Es gibt mehrere Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung dieser SRMs⁶³⁻⁶⁵ und die meisten Patienten haben nach der lokalen kurativen Therapie eine günstige Prognose. Dennoch entwickeln einige Tumore Lokalrezidive oder Metastasen und können zum Tod der Patienten führen⁶⁶.

Die zugrundeliegende Tumorbilologie dieser letalen SRMs ist unbekannt und der Einsatz von potentiellen Biomarker kann das Management der betroffenen Patienten in Zukunft maßgeblich beeinflussen. Wir analysierten die genetischen Mutationen der SRMs als mögliche Biomarker.

Hierfür wurde die o.g. Datenbank abgefragt. Es wurden insgesamt 203 Patienten in die finale Analyse eingeschlossen. Es wurde die Frequenz von 6 Mutationen analysiert (*VHL*, *PBRM1*, *SETD2*, *BAP1*, *MTOR*, *KDM5C*), die in mindestens 5% der Fälle auftrat, die Metastasen entwickelten oder an der Erkrankung starb. Diese Fälle wurden mit denen verglichen, die im Beobachtungszeitraum keine Metastasen entwickelt hatten.

Die Mutationen in den Genen *SETD2* ($p=0.014$) und *KDM5C* ($p=0.033$) traten häufiger in Patienten auf, die Metastasen entwickelt hatten oder an der Erkrankung verstorben waren. Die Überlebensuntersuchung ergab,

dass *KMD5C* Mutationen eine starke Assoziation mit geringerem Rezidivfreien und krebsspezifischen Überleben.

Zusammenfassend, SRM haben meistens eine sehr gute Prognose nach der Behandlung oder durch aktive Überwachung. Wir haben in dieser Arbeit die somatischen Mutationen identifiziert, die klinisch aggressiv verlaufende SRM charakterisieren. Diese Erkenntnis, sollte weitere Untersuchungen der SRM fördern, um in Zukunft mit *KDM5C* Mutationen und anderen Biomarker bereits zum Zeitpunkt einer Biopsie das weitere Management der Patienten zu bestimmen.

3.4. Beschreibung einer neuen Entität: das klarzellig-papilläre Nierenzellkarzinom

Das klarzellig-(tubulo-)papilläre Nierenzellkarzinom macht ca. 1% aller Nierenzellkarzinome aus und ist damit der häufigste der 2013 durch die Konsensus Konferenz der Internationalen Gesellschaft für Uropathologie (ISUP) neu beschriebenen Nierenzellkarzinom-Subtypen³.

Die Tumorzellen sind charakterisiert durch zystische, drüsenförmige, solide und papilläre Komponente. Das Zytoplasma ist hell und meist wird eine niedrige Graduierung angegeben⁶⁷. Es fehlen Veränderungen, die für ein invasives Wachstum typisch sind, wie prominente Nukeoli, mitotische Bilder, Nekrosen und sarkomatoide Differenzierung.

Trotz überlappender Merkmale mit klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinomen, weisen diese Tumore eine eindeutige Immunhistochemie und individuelle molekulare Profile auf. Immunhistochemisch sind pathognomonisch die Positivität von Zytokeratin 7 (CK7) und Carboanhydrase IX (CAIX), sowie die negative Reaktion für Alpha-Methylacyl-CoA Racemase (AMACR) und CD10⁶⁷. Genetische Analysen haben die klare Unterscheidung zum klarzelligen Nierenzellkarzinom bewiesen: es fehlen Verluste des Chromosomes 3p und des *VHL* Gens. Auch die typischen Veränderungen der papillären Nierenzellkarzinome, wie der Zugewinn der Chromosome 7 und 17 werden nicht nachgewiesen⁶⁸. Insgesamt wurden keine charakteristischen genetischen Veränderungen festgestellt.

Das immunhistochemische Expressionsprofil für diese Entität mittlerweile bekannt und sehr typisch. Die Diagnose dieser Entität wird nun vermehrt durch die Uro-Pathologen gestellt. Es liegen allerdings keine umfassenden genomischen Analysen des klarzellig-papillären Nierenzellkarzinoms vor.

Die Anzahl der publizierten Fälle mit einer längeren klinischen Verlaufsbeobachtung ist bis dato sehr klein, jedoch wurde hier noch kein Fall mit einer Metastasierung beschrieben⁶⁷⁻⁶⁹.

Diese Tatsachen verleiten zur Hypothese, dass das klarzellig-papilläre Nierenzellkarzinom eine Neoplasie mit indolentem klinischem Verlauf ist⁶⁷.

Die unbekanntenen molekularen Hintergründe und das Fehlen einer umfassenden klinischen Analyse, haben zur Erstellung der nachfolgend beschriebenen wissenschaftlichen Projekte zum klarzellig-papillären Nierenzellkarzinom geführt. In dem ersten Teil der Arbeit wurden sowohl der klinischen Verlauf, als auch die genomischen Charakteristika dieser neuen Entität, anhand der aktuell größten Kohorte von Patienten mit klarzellig-papillären Nierenzellkarzinom definiert. Obwohl die Diagnosestellung dieser Entität noch sehr selten ist, wurde auf die langjährige Erfahrung der Uro-Pathologen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center mit dieser Entität berufen, die diesen Subtyp bereits ab dem Jahr 2007 diagnostizierten⁶⁸.

3.4.1. Analyse der größten Kohorte von Patienten mit klarzellig-papillären Nierenzellkarzinom

(Die hier präsentierten Daten wurden noch nicht in peer-reviewed Journals veröffentlicht, daher werden die Ergebnisse nicht im Detail aufgeführt)

Anhand der unter Punkt 3.3 beschriebenen Datenbank wurden alle Patienten identifiziert, bei denen ein klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinom diagnostiziert wurde. Die ermittelten Tumorproben wurden einer histopathologischen Nachbefundung durch die Uro-Pathologen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center unterzogen.

Als Ergebnis der Nachbefundung wurden insgesamt 44 Patienten mit klarzellig-papillären Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die am Memorial Sloan Kettering Cancer Center zwischen 2007 und 2014 behandelt wurden.

Die Untersuchung der klinischen und pathologischen Charakteristika erfolgte im Vergleich zu derer von Patienten mit klarzelligigen und papillären Nierenzellkarzinomen.

Die Patienten mit klarzellig-papillären Nierenzellkarzinom wiesen kleinere Primärtumoren auf und es wurde die relative Häufung von synchronem Auftreten mit anderen Nierenzellkarzinom Subtypen verzeichnet. Anders bei den anderen häufigeren Entitäten des Nierenzellkarzinoms waren weibliche Patientinnen häufiger von dieser Entität betroffen. Kein Patient der Kohorte mit reinem klarzellig-papillären Nierenzellkarzinom entwickelte Metastasen im gesamten Beobachtungszeitraum von median 64,3 Monaten.

Diese Ergebnisse bestätigen erstmalig anhand einer großen retrospektiven Kohorte die indolente Natur dieser Entität.

Ferner wurden 5 repräsentative Tumorproben der „whole exome sequencing“ Analyse unterzogen, während 10 weitere Tumorproben mittels „target sequencing“ Analyse durch MSK-IMPACT™ untersucht wurden. Es wurde ein sehr niedriges TMB im Vergleich zu klarzelligen oder papillären Nierenzellkarzinomen festgestellt. Es wurden keine somatischen Genmutationen aufgezeigt, die in mehr als einer Probe wiederholt wurden. Die Proben wurden zudem auf die allel-spezifischen Kopien untersucht, mittels des unter 3.1. beschriebenen Algorithmus FACETS³², was auch keine relevanten Veränderungen auf chromosomaler Ebene hervorheben konnte.

Zusammenfassend konnte durch die Sequenzierung kein genetischer Treiber für die Tumorgenese aufgezeigt werden.

Die klinisch indolente Natur des klarzellig-papillären Nierenzellkarzinoms sollte weiter durch klinische Studien validiert werden, während die „stumme genetische Mutationslandschaft“ weitere Analyse fördern sollte, um die molekularen Veränderungen zu definieren, die diesen Tumor entstehen lassen und die für den gutartigen Verlauf dieses Subtyps verantwortlich sind.

3.4.2. Ungewöhnlicher oxidativer Metabolismus als zugrundeliegende Veränderung des klarzellig-papillären Nierenzellkarzinoms⁷⁰

Der molekulare Phänotyp des klarzellig-papillären Nierenzellkarzinom zeigt keine typischen genomischen Mutationen weder in unseren Untersuchungen (siehe 3.4.1.) als auch in den klarzellig-papillären Nierenzellkarzinom Proben der TCGA-KIRC Studie³¹, sodass diese Entität als „genomisch stummer“ Tumor bezeichnet wird.

Um die molekularen Hintergründe dieser Entität weiter zu definieren, wurden Analysen der Tumorzellen durchgeführt mit einem besonderen Fokus auf den metabolischen Phänotyp.

Die „whole genome“ Sequenzierung der unter 3.4.1. beschriebenen Tumorproben hatte die Vermutung hervorgehoben, dass diese Tumoren einen signifikanten Schwund an mitochondrialer DNA und RNA aufweisen.

Zudem hatte die metabolomische Analyse des klarzelligen Nierenzellkarzinoms durch unsere Arbeitsgruppe 2 Tumorproben aufgezeigt, die durch spezielle metabolische Merkmale gekennzeichnet waren: die 30-fache Erhöhung der Anhäufung von Sorbitol^{71,72}. Die Nachuntersuchung dieser 2 Proben bestätigte, dass es sich hierbei um klarzellig-papilläre Nierenzellkarzinome handelte. Dieses Erkenntnis wurde bestätigt, als weitere 9 klarzellig-papilläre Nierenzellkarzinom Proben metabolomisch profiliert wurden.

Diese Beobachtung wurde durch Analysen der Zellkulturen von klarzellig-papillären Nierenzellkarzinome bestätigt.

Während die Störung der mitochondrialen Atmungskette nicht als Treiber der Onkogenese anerkannt wird, sind einige Karzinome durch die mitochondriale Dysfunktion charakterisiert. Das betrifft in hohem Maße auch das klarzellige Nierenzellkarzinom: der Verlust des Tumorsuppressor Gens *VHL* aktiviert HIF (hypoxia inducible factor), was die mitochondriale Atmungskette zugunsten der Glykolyse runterreguliert⁷².

Ferner wurde hier beobachtet, dass diese Zellen einem hohen oxidativen Stress unterliegen. Dies erklärte die außerordentlich hohe Anhäufung von intrazellulärem Sorbitol deutlich und unterstreicht einen eigenen metabolischen Phänotyp, abseits der Atmungskette.

Entsprechend kann das helle Zytoplasma des klarzellig-papillären Nierenzellkarzinom auf das Überangebot von Glykogen zurückgeführt werden.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse wie “nicht-genetische” Ursachen für die Tumorentstehung in Betracht gezogen werden können, insbesondere, wenn Tumore sich als „genomisch stumm“ in der DNA-Analyse darstellen⁷⁰.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das vorliegende Habilitationsprojekt neue Erkenntnisse über die Subtypen des Nierenzellkarzinoms liefert.

In erster Linie wurde mittels umfassender genomischer Analysen eine aufwendig zusammengestellte Kohorte von Tumoren des sehr seltenen metastatisch verlaufenden chromophoben Nierenzellkarzinoms charakterisiert.

Die Erkenntnisse haben die genomischen Veränderungen auf chromosomaler und DNA Ebene aufgezeigt, die typisch für einen aggressiven Verlauf dieses üblicherweise indolenten Karzinoms sind. Der frühe Nachweis von Mutationen in den Genen *TP53* und *PTEN*, sowie die chromosomale Duplikation (ICD) sollten als genomische Biomarker für eine ungünstige Prognose dienen, um nach der operativen Sanierung eine engmaschige Nachsorge erlauben.

Bis zum Einzug der molekularen Diagnostik mittels Gensequenzierung in die Praxis, können klinische Faktoren eine ungünstige Prognose beim chromophoben Nierenzellkarzinom aufzeigen. Die Untersuchung einer großen Kohorte von Patienten mit chromophoben Nierenzellkarzinom in einem langen Beobachtungszeitraum haben die eher indolente Natur dieser Entität bestätigt. Allerdings sind die Tumorgröße und eine sarkomatoide Differenzierung Risikofaktoren für einen invasiven Verlauf, deren Wertigkeit in prospektiven Studien validiert werden sollte.

Die sarkomatoide Differenzierung ist für viele Tumorentitäten mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Diese Tatsache wurde genauer anhand einer Kohorte des seltenen sarkomatoiden chromophoben Nierenzellkarzinomen untersucht, die systemisch am MSKCC behandelt wurde. Die prognostische Wertigkeit dieser histologischen Veränderung wurde bestätigt mit einem deutlich schlechteren Ansprechen auf die gängigen Systemtherapien bei der metastasierten Erkrankung.

Die genetischen Veränderungen können unabhängig vom histopathologischen Subtyp eine spezifische Pathogenese aufzeigen und einen klinischen Verlauf des Nierenzellkarzinoms charakterisieren. Die Erkenntnis hat die Untersuchung einer

genetischen Variation gezeigt, die beim klarzelligen Nierenzellkarzinom durch die Arbeiten der großen Konsortien (TCGA und ICGC) nicht einbezogen wurde: die *TERT* Gen Promoter Region. 10-12% aller Nierenkarzinome zeigen Mutationen in diesem Gen, unabhängig vom Subtyp, und weisen eine schlechtere Prognose auf. Dies ist ein Zeichen für eine spezifische Pathogenese, die einen prognostisch relevanten Biomarker darstellt, aber auch potentiell das Ziel von Therapeutika sein könnte.

Die Vorarbeiten zum chromophoben Nierenzellkarzinom im Rahmen dieser Forschungsarbeit haben die Relevanz der Zusammenhänge der somatischen Genmutationen und der klinisch-pathologischen Charakteristika aufgezeigt. Diese Erkenntnisse sollten auch beim deutlich häufigeren klarzelligen Nierenzellkarzinom untersucht werden. Zu diesem Zwecke wurde die größte Datenbank mit klinischen und genomischen Daten erstellt unter Einbezug der publizierten Ergebnisse der internationalen Konsortien (TCGA, ICGC und University of Tokyo), um prognostisch relevante klinische und genomische Biomarker zu identifizieren.

Die Analyse hat ergeben, dass Mutationen in den Genen *TP53* und *SETD2*, respektive mit einem geringeren krebsspezifischen und rezidivfreien Überleben beim klarzelligen Nierenzellkarzinom vergesellschaftet sind.

Ferner, hat die Untersuchung von kleinen Primärtumoren in dieser Kohorte die somatische Mutation identifiziert, die mit einem ungünstigen klinischen Verlauf assoziiert ist. Nierentumoren ≤ 4 cm (SRM) haben üblicherweise eine sehr gute Prognose nach der lokalen Behandlung. Tragen sie aber eine Mutation im Gen *KMD5C* besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Metastasen.

Die Identifikation von genomischen Biomarker sollte den Behandlungsverlauf leiten, um individuelle Therapieentscheidungen zu treffen.

Aus dieser Datenbank konnten weitere Erkenntnisse gewonnen werden, die das Management von Patienten mit Nierenzellkarzinom in Zukunft beeinflussen werden⁷³⁻⁷⁷, wenn die genetische Analyse von somatischen Mutationen des Tumors Einzug in den klinischen Alltag finden wird.

Es gibt allerdings Tumore, die sich genetisch „stumm“ darstellen. Ein Beispiel dafür ist das indolent verlaufende klarzellig-papilläre Nierenzellkarzinom.

Die im Rahmen eines Teilprojektes untersuchte Kohorte dieser neuen Entität war charakterisiert durch die Abwesenheit von metastatischen Verläufen. Desweiteren wurden keine genetischen Veränderungen in den target und „whole genome“ NGS Verfahren nachgewiesen.

Die vorläufigen Ergebnisse führten zur umfassenden metabolomischen Analyse dieser Tumore. Es wurde ein komplett neuartiger Mechanismus der Tumorentstehung beobachtet, der mutmaßlich auch der Grund für den indolenten Verlauf dieses metabolisch aktiven Tumors darstellt.

Die genannten Projekte sind am Memorial Sloan Kettering im Rahmen meines zweijährigen Forschungsaufenthalts durchgeführt und abgeschlossen worden. Zurück an der LMU konnte ich die gewonnene Erfahrung in Tumorgenetik in die Diagnostik, Behandlung und Auswertung von uro-onkologischen Patienten einbringen⁷⁸.

Im Rahmen des neu etablierten Molekularen Tumorboards wurden vermehrt Tumorproben von Patienten mit Nieren-, Prostata- und Harnblasenkarzinom untersucht und deren Prognose und Therapie dadurch in einigen Fällen beeinflusst.

Analog dem Einsatz am Memorial Sloan Kettering Cancer Center wird aktuell eine umfassende Datenbank an der Urologischen Klinik der LMU aufgebaut. Die klinischen und genomischen Parameter der behandelten Patienten werden retro- und zukünftig auch prospektiv in unterschiedlichen Projekten untersucht werden, um insbesondere seltene Subtypen in Hinblick auf Prognose und Therapieansprechen im metastasierten Zustand zu charakterisieren. Dies betrifft neben den Nierenzellkarzinom-Subtypen, auch seltene Varianten des Harnblasenkarzinoms (z.B. Plattenepithelkarzinome der Harnblase, Urothelkarzinome mit *FGFR*-Mutationen) und seltene, aggressive Varianten des Prostatakarzinoms (z.B. sarkomatoide oder neuroendokrine Prostatakarzinome, *BRCA*-Mutationstragende Prostatakarzinome) (Ergebnisse noch nicht veröffentlicht). Insbesondere wird auch der Einfluss von unterschiedlichen molekularen und klinischen Faktoren auf die Toxizität und Effektivität der neuen Immun-Checkpoint-Inhibitor-

Therapien beim metastasierten Nierenzell- und Urothelkarzinom untersucht. Eine bereits abgeschlossene Arbeit über den Einfluss von Alter auf die Immuntherapie hat gezeigt, dass Checkpoint-Inhibitoren auch bei Patienten älter als 75 Jahren sicher eingesetzt werden können und im Vergleich zu jüngeren Patienten analoge Effektivität erzielen⁷⁹. Weitere Projekte in Kooperation mit dem Pathologischen Institut der LMU beinhalten die Analyse von immunhistochemischen und molekularen Faktoren und die Assoziation mit klinischen Parameter bei den genannten Tumorentitäten, die bereits vielversprechende Vorergebnisse erbracht haben (Ergebnisse noch nicht veröffentlicht).

Die Erfassung und Analyse der klinischen, immunhistochemischen und molekularen Marker soll zu einem personalisierten therapeutischen Vorgehen führen mit dem Ziel der Verbesserung der Prognose von uro-onkologischen Patienten.

5. Abkürzungsverzeichnis

AMACR	Alpha-Methylacyl-CoA Racemase
BAP1	BRCA1 associated protein-1
CAIX	Carboanhydrase IX
<i>CDKN2A</i>	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
CK7	Cytokeratin 7
CSS	Cancer Specific Survival
DNA	Desoxyribonucleic Acid
FACETS	Fraction and Allele-Specific Copy Number Estimates from Tumor Sequencing
HIF	Hypoxia Inducible Factor
ICD	Imbalanced Chromosomal Duplication
ICGC	International Cancer Genome Consortium
<i>KDM5C</i>	Lysine-specific demethylase 5C
MSI-sensor Score	Mikrosatelliteninstabilität Sensor Score
MSK-IMPACT™	I ntegrated M utation P rofilng of A ctionable C ancer T argets
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
<i>mTOR</i>	mechanistic Target of Rapamycin
NGS	Next-Generation Sequencing
OS	Overall Survival
<i>PBRM1</i>	Polybromo 1
PCR	Polymerase Chain Reaction
<i>PTEN</i>	Phosphatase and Tensin homolog
RFS	Recurrence Free Survival
RNA	Ribonucleic Acid
<i>SETD2</i>	SET Domain Containing 2
SNP Array	Single nucleotide polymorphism Array
SRM	Small Renal Masses
SSIGN Score	Stage, Size, Grade, and Necrosis Score

TCGA	The Cancer Genome Atlas
TCGA-KICH	The Cancer Genome Atlas-Kidney Renal Chromophobe
TCGA-KIRC	The Cancer Genome Atlas-Kidney Renal Clear Cell
<i>TP53</i>	Tumor Protein 53
TTF	Time to Treatment Failure
TTR	Time To Recurrence
VEGF	Vascular-Endothelial Growth Factor
<i>VHL</i>	Von Hippel Lindau
WGS	Whole Genome Sequencing

6. Literaturverzeichnis

1. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17009.
2. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol*. 2015;67(1):85-97.
3. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(10):1469-1489.
4. Reuter VE. The pathology of renal epithelial neoplasms. *Semin Oncol*. 2006;33(5):534-543.
5. Kroeger N, Choueiri TK, Lee JL, et al. Survival outcome and treatment response of patients with late relapse from renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Eur Urol*. 2014;65(6):1086-1092.
6. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*. 2012;188(2):391-397.
7. Eble JN, Sauter, G., Epstein, J. I., Sesterhenn, I. A. World Health Organization Classification Of Tumours. *IARC Press*. 2004.
8. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2763-2771.
9. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1769-1770.
10. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3791-3799.
11. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018;94:115-125.
12. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 3.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(2):151-159.
13. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015;67(5):913-924.
14. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541(7637):321-330.
15. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-1813.
16. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3851-3858.

17. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.
18. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-1127.
19. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103-1115.
20. Koshkin VS, Barata PC, Zhang T, et al. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):9.
21. Albiges L, Powles T, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019;76(2):151-156.
22. Casuscelli J, Weinhold N, Gundem G, et al. Genomic landscape and evolution of metastatic chromophobe renal cell carcinoma. *JCI Insight*. 2017;2(12).
23. Vera-Badillo FE, Conde E, Duran I. Chromophobe renal cell carcinoma: a review of an uncommon entity. *Int J Urol*. 2012;19(10):894-900.
24. Speicher MR, Schoell B, du Manoir S, et al. Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol*. 1994;145(2):356-364.
25. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell*. 2014;26(3):319-330.
26. Hoadley KA, Yau C, Wolf DM, et al. Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin. *Cell*. 2014;158(4):929-944.
27. Santaguida S, Amon A. Short- and long-term effects of chromosome mis-segregation and aneuploidy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16(8):473-485.
28. Rajagopalan H, Lengauer C. Aneuploidy and cancer. *Nature*. 2004;432(7015):338-341.
29. Won HH, Scott SN, Brannon AR, Shah RH, Berger MF. Detecting somatic genetic alterations in tumor specimens by exon capture and massively parallel sequencing. *J Vis Exp*. 2013(80):e50710.
30. Iyer G, Hanrahan AJ, Milowsky MI, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. *Science*. 2012;338(6104):221.
31. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*. 2013;499(7456):43-49.
32. Shen R, Seshan VE. FACETS: allele-specific copy number and clonal heterogeneity analysis tool for high-throughput DNA sequencing. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(16):e131.
33. Foster JM, Oumie A, Togneri FS, et al. Cross-laboratory validation of the OncoScan® FFPE Assay, a multiplex tool for whole genome tumour profiling. *BMC Med Genomics*. 2015;8:5.
34. Roth A, Khattra J, Yap D, et al. PyClone: statistical inference of clonal population structure in cancer. *Nat Methods*. 2014;11(4):396-398.
35. Casuscelli J, Becerra MF, Seier K, et al. Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Results From a Large Single-Institution Series. *Clin Genitourin Cancer*. 2019.

36. Przybycin CG, Cronin AM, Darvishian F, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(7):962-970.
37. Volpe A, Novara G, Antonelli A, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int*. 2012;110(1):76-83.
38. Ged Y, Chen YB, Knezevic A, et al. Metastatic Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Presence or Absence of Sarcomatoid Differentiation Determines Clinical Course and Treatment Outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(3):e678-e688.
39. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(5):612-624.
40. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):378-388.
41. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2765-2772.
42. Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, et al. Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma After Surgery. *Eur Urol*. 2018;73(5):772-780.
43. Molina AM, Tickoo SK, Ishill N, et al. Sarcomatoid-variant renal cell carcinoma: treatment outcome and survival in advanced disease. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(5):454-459.
44. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(3):275-284.
45. Lauer SR, Zhou M, Master VA, Osunkoya AO. Chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation: a clinicopathologic study of 14 cases. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2013;35(2):77-84.
46. Casuscelli J, Becerra MF, Manley BJ, et al. Characterization and Impact of TERT Promoter Region Mutations on Clinical Outcome in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2017.
47. Aubert G. Telomere dynamics and aging. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;125:89-111.
48. Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *Embo j*. 1992;11(5):1921-1929.
49. Chiba K, Johnson JZ, Vogan JM, Wagner T, Boyle JM, Hockemeyer D. Cancer-associated TERT promoter mutations abrogate telomerase silencing. *Elife*. 2015;4.
50. Huang DS, Wang Z, He XJ, et al. Recurrent TERT promoter mutations identified in a large-scale study of multiple tumour types are associated with increased TERT expression and telomerase activation. *Eur J Cancer*. 2015;51(8):969-976.
51. Vinagre J, Almeida A, Pópulo H, et al. Frequency of TERT promoter mutations in human cancers. *Nat Commun*. 2013;4:2185.

52. Hosen I, Rachakonda PS, Heidenreich B, et al. TERT promoter mutations in clear cell renal cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2015;136(10):2448-2452.
53. Wang K, Liu T, Liu L, et al. TERT promoter mutations in renal cell carcinomas and upper tract urothelial carcinomas. *Oncotarget*. 2014;5(7):1829-1836.
54. de Velasco G, Miao D, Voss MH, et al. Tumor Mutational Load and Immune Parameters across Metastatic Renal Cell Carcinoma Risk Groups. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(10):820-822.
55. Hakimi AA, Ostrovnaya I, Reva B, et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clin Cancer Res*. 2013;19(12):3259-3267.
56. Hakimi AA, Mano R, Ciriello G, et al. Impact of recurrent copy number alterations and cancer gene mutations on the predictive accuracy of prognostic models in clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2014;192(1):24-29.
57. Frank I, Blute ML, Chevillat 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;168(6):2395-2400.
58. Scelo G, Riazalhosseini Y, Greger L, et al. Variation in genomic landscape of clear cell renal cell carcinoma across Europe. *Nat Commun*. 2014;5:5135.
59. Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2013;45(8):860-867.
60. Manley BJ, Zabor EC, Casuscelli J, et al. Integration of Recurrent Somatic Mutations with Clinical Outcomes: A Pooled Analysis of 1049 Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4-5):421-427.
61. Manley BJ, Reznik E, Ghanaat M, et al. Characterizing recurrent and lethal small renal masses in clear cell renal cell carcinoma using recurrent somatic mutations. *Urol Oncol*. 2019;37(1):12-17.
62. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology*. 2006;68(4):737-740.
63. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009;182(4):1271-1279.
64. Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol*. 2000;163(3):730-736.
65. Motzer RJ, Jonasch E, Michaelson MD, et al. NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(11):1278-1285.
66. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol*. 2015;67(2):252-259.
67. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(8):1239-1245.
68. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol*. 2011;24(9):1207-1220.

69. Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol*. 2013;26(5):697-708.
70. Xu J, Reznik E, Lee HJ, et al. Abnormal oxidative metabolism in a quiet genomic background underlies clear cell papillary renal cell carcinoma. *Elife*. 2019;8.
71. Hakimi AA, Reznik E, Lee CH, et al. An Integrated Metabolic Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell*. 2016;29(1):104-116.
72. Lee BH. Commentary on: "An integrated metabolic atlas of clear cell renal cell carcinoma." Hakimi AA, Reznik E, Lee CH, Creighton CJ, Brannon AR, Luna A, Aksoy BA, Liu EM, Shen R, Lee W, Chen Y, Stirdivant SM, Russo P, Chen YB, Tickoo SK, Reuter VE, Cheng EH, Sander C, Hsieh JJ.: *Cancer Cell*. 2016 Jan 11;29(1):104-16. *Urol Oncol*. 2017;35(9):579-580.
73. Manley BJ, Tennenbaum DM, Vertosick EA, et al. The difficulty in selecting patients for cytoreductive nephrectomy: An evaluation of previously described predictive models. *Urol Oncol*. 2017;35(1):35.e31-35.e35.
74. Tennenbaum DM, Manley BJ, Zabor E, et al. Genomic alterations as predictors of survival among patients within a combined cohort with clear cell renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy. *Urol Oncol*. 2017;35(8):532.e537-532.e513.
75. Turajlic S, Xu H, Litchfield K, et al. Tracking Cancer Evolution Reveals Constrained Routes to Metastases: TRACERx Renal. *Cell*. 2018;173(3):581-594.e512.
76. Kashan M, Ghanaat M, Hotker AM, et al. Cystic Renal Cell Carcinoma: A Report on Outcomes of Surgery and Active Surveillance in Patients Retrospectively Identified on Pretreatment Imaging. *J Urol*. 2018;200(2):275-282.
77. Becerra MF, Reznik E, Redzematovic A, et al. Comparative Genomic Profiling of Matched Primary and Metastatic Tumors in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2018;4(6):986-994.
78. Mock A, Heilig CE, Kreutzfeldt S, et al. Community-driven development of a modified progression-free survival ratio for precision oncology. *ESMO Open*. 2019;4(6):e000583.
79. Schulz GB, Rodler S, Szabados B, et al. Safety, efficacy and prognostic impact of immune checkpoint inhibitors in older patients with genitourinary cancers. *J Geriatr Oncol*. 2020.

7. Originalarbeiten der Habilitationsleistung

Der Habilitationsleistung liegen folgende Originalarbeiten zugrunde:

1. **Casuscelli J**, Weinhold N, Gundem G, Wang L, Zabor EC, Drill E, Wang PI, Nanjangud GJ, Redzematovic A, Nargund AM, Manley BJ, Arcila ME, Donin NM, Cheville JC, Thompson RH, Pantuck AJ, Russo P, Cheng EH, Lee W, Tickoo SK, Ostrovnaya I, Creighton CJ, Papaemmanuil E, Seshan VE, Hakimi AA, Hsieh JJ. *Genomic landscape and evolution of metastatic chromophobe renal cell carcinoma*. JCI Insight. 2017 Jun 15;2(12). pii: 92688. doi: 10.1172/jci.insight.92688. eCollection 2017 Jun 15. PubMed PMID: 28614790; PubMed Central PMCID: PMC5470887. (IF: 6.014)
2. **Casuscelli J**, Becerra MF, Seier K, Manley BJ, Benfante N, Redzematovic A, Stief CG, Hsieh JJ, Tickoo SK, Reuter VE, Coleman JA, Russo P, Ostrovnaya I, Hakimi AA. *Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Results from a Large Single-Institution Series*. Clin Genitourin Cancer. 2019 Jun 26. pii: S1558-7673(19)30200-9. doi: 10.1016/j.clgc.2019.06.011. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31326335. (IF: 2.45)
3. Ged Y, Chen YB, Knezevic A, **Casuscelli J**, Redzematovic A, DiNatale RG, Carlo MI, Lee CH, Feldman DR, Patil S, Hakimi AA, Russo P, Motzer RJ, Voss MH. *Metastatic Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Presence or Absence of Sarcomatoid Differentiation Determines Clinical Course and Treatment Outcomes*. Clin Genitourin Cancer. 2019 Jun;17(3): e678-e688. doi: 10.1016/j.clgc.2019.03.018. Epub 2019 Apr 1. PubMed PMID: 31036466. (IF: 2.450)
4. **Casuscelli J**, Becerra MF, Manley BJ, Zabor EC, Reznik E, Redzematovic A, Arcila ME, Tennenbaum DM, Ghanaat M, Kashan M, Stief CG, Carlo M, Voss MH, Feldman DR, Motzer RJ, Chen Y, Reuter VE, Coleman JA, Russo P, Hsieh JJ, Hakimi AA. *Characterization and Impact of TERT Promoter Region Mutations on Clinical Outcome in Renal Cell Carcinoma*. Eur Urol Focus. 2017 Sep 23. pii: S2405-4569(17) 30212-2. doi: 10.1016/j.euf.2017.09.008. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28951115; PubMed Central PMCID: PMC5984188. (IF: 3.43)
5. Manley BJ, Zabor EC, **Casuscelli J**, Tennenbaum DM, Redzematovic A, Becerra MF, Benfante N, Sato Y, Morikawa T, Kume H, Fukayama M, Homma Y, Ogawa S, Arcila ME, Voss MH, Feldman DR, Coleman JA, Reuter VE, Motzer RJ, Russo P, Hsieh JJ, Hakimi AA. *Integration of Recurrent Somatic Mutations with Clinical Outcomes: A Pooled Analysis of 1049 Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma*. Eur Urol Focus. 2017 Oct;3(4-5):421-427. doi: 10.1016/j.euf.2016.06.015. Epub 2016 Jul 16. PubMed PMID: 28753773; PubMed Central PMCID: PMC5650556. (IF: 3.43)
6. Manley BJ, Reznik E, Ghanaat M, Kashan M, Becerra MF, **Casuscelli J**, Tennenbaum D, Redzematovic A, Carlo MI, Sato Y, Arcila M, Voss MH, Feldman DR, Motzer RJ, Russo P, Coleman J, Hsieh JJ, Hakimi AA. *Characterizing recurrent and lethal small renal masses in clear cell renal cell carcinoma using recurrent somatic mutations*. Urol Oncol. 2019 Jan;37(1):12-17. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.10.012. Epub 2017 Nov 11. PubMed PMID: 29132830; PubMed Central PMCID: PMC5984192. (IF: 2.863)

7. Xu J, Reznik E, Lee HJ, Gundem G, Jonsson P, Sarungbam J, Bialik A, Sanchez-Vega F, Creighton CJ, Hoekstra J, Zhang L, Sajjakulnukit P, Kremer D, Tolstyka Z, **Casuscelli J**, Stirdivant S, Tang J, Schultz N, Jeng P, Dong Y, Su W, Cheng EH, Russo P, Coleman JA, Papaemmanuil E, Chen YB, Reuter VE, Sander C, Kennedy SR, Hsieh JJ, Lyssiotis CA, Tickoo SK, Hakimi AA. *Abnormal oxidative metabolism in a quiet genomic background underlies clear cell papillary renal cell carcinoma*. *Elife*. 2019 Apr 1;8. pii: e38986. doi: 10.7554/eLife.38986. PubMed PMID: 30924768; PubMed Central PMCID: PMC6459676. (IF: 7.616)

8. Vollständiges Schriftenverzeichnis (Stand 15.08.2020)

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. Schulz GB, Rodler S, Szabados B, Graser A, Buchner A, Stief C, **Casuscelli J**. *Safety, efficacy and prognostic impact of immune checkpoint inhibitors in older patients with genitourinary cancers*. J Geriatr Oncol. 2020 Jun 18; S1879-4068(20)30115-6.doi: 10.1016/j.jgo.2020.06.012. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32565147. (IF: 2.761)
2. Rodler S, Apfelbeck M, Schulz GB, Ivanova T, Buchner A, Staehler M, Heinemann V, Stief C, **Casuscelli J**. *Telehealth in Uro-oncology beyond the pandemic: Toll or Life-saver?* Eur Urol Focus. 2020 Sep 15;6(5):1097-1103. doi: 10.1016/j.euf.2020.05.010. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32534969 (IF: 3.43)
3. Rodler S, Buchner A, Stief CG, Heinemann V, Staehler M, **Casuscelli J**. *Patients' Perspective on Digital Technologies in Advanced Genitourinary Cancers*. Clin Genitourin Cancer. 2020 Apr 7:S1558-7673(20)30080X.doi:10.1016/j.clgc.2020.03.018. Online ahead of print. PMID: 32527682 (IF: 2.45)
4. Rodler S, Apfelbeck M, Stief C, Heinemann V, **Casuscelli J**. *Lessons from the coronavirus disease 2019 pandemic: Will virtual patient management reshape uro-oncology in Germany?* Eur J Cancer. 2020 Jun;132:136-140. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.003. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32361628 (IF: 6.68)
5. **Casuscelli J**, Becerra MF, Seier K, Manley BJ, Benfante N, Redzematovic A, Stief CG, Hsieh JJ, Tickoo SK, Reuter VE, Coleman JA, Russo P, Ostrovnaya I, Hakimi AA. *Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Results From a Large Single-Institution Series*. Clin Genitourin Cancer. 2019 Jun 26. pii: S1558-7673(19)30200-9. doi: 10.1016/j.clgc.2019.06.011. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31326335. (IF: 2.45)
6. **Casuscelli J**, Becerra MF, Manley BJ, Zabor EC, Reznik E, Redzematovic A, Arcila ME, Tennenbaum DM, Ghanaat M, Kashan M, Stief CG, Carlo M, Voss MH, Feldman DR, Motzer RJ, Chen Y, Reuter VE, Coleman JA, Russo P, Hsieh JJ, Hakimi AA. *Characterization and Impact of TERT Promoter Region Mutations on Clinical Outcome in Renal Cell Carcinoma*. Eur Urol Focus. 2017 Sep 23. pii: S2405-4569(17) 30212-2. doi: 10.1016/j.euf.2017.09.008. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28951115; PubMed Central PMCID: PMC5984188. (IF: 3.43)
7. **Casuscelli J**, Weinhold N, Gundem G, Wang L, Zabor EC, Drill E, Wang PI, Nanjangud GJ, Redzematovic A, Nargund AM, Manley BJ, Arcila ME, Donin NM, Cheville JC, Thompson RH, Pantuck AJ, Russo P, Cheng EH, Lee W, Tickoo SK, Ostrovnaya I, Creighton CJ, Papaemmanuil E, Seshan VE, Hakimi AA, Hsieh JJ. *Genomic landscape and evolution of metastatic chromophobe renal cell carcinoma*. JCI Insight. 2017 Jun 15;2(12). pii: 92688. doi: 10.1172/jci.insight.92688. eCollection 2017 Jun 15. PubMed PMID: 28614790; PubMed Central PMCID: PMC5470887. (IF: 6.205)

8. **Casuscelli J**, Schmidt S, DeGray B, Petri ET, Celić A, Folta-Stogniew E, Ehrlich BE, Boggon TJ. *Analysis of the cytoplasmic interaction between polycystin-1 and polycystin-2*. Am J Physiol Renal Physiol. 2009 Nov;297(5):F1310-5. doi: 10.1152/ajprenal.00412.2009. Epub 2009 Sep 2. PubMed PMID: 19726544; PubMed Central PMCID: PMC2781345. (IF: 3.602)

Originalarbeiten als Koautor

1. Mock A, Heilig CE, Kreutzfeldt S, Huebschmann D, Heining C, Schröck E, Brors B, Stenzinger A, Jäger D, Schlenk R, Glimm H, Fröhling S, Horak P; DKTK MASTER Network. *Community-driven development of a modified progression-free survival ratio for precision oncology* ESMO Open. 2019 Nov 13;4(6):e000583. doi:10.1136/esmoopen-2019-000583. eCollection 2019. PMID: 31798980 (IF: 5.329)
2. Ziegelmüller BK, Spek A, Szabados B, **Casuscelli J**, Buchner A, Stief C, Staehler M. *Partial Nephrectomy in pT3a Tumors Less Than 7 cm in Diameter Has a Superior Overall Survival Compared to Radical Nephrectomy* Cureus. 2019 Sep 27;11(9):e5781. doi: 10.7759/cureus.5781. PMID: 3172354 (IF: 0)
3. Marcon J, Graser A, Horst D, **Casuscelli J**, Spek A, Stief CG, Reiser MF, Rübenthaler J, Buchner A, Staehler M. *Papillary vs clear cell renal cell carcinoma. Differentiation and grading by iodine concentration using DECT-correlation with microvascular density*. Eur Radiol. 2019 Jul 5. doi: 10.1007/s00330-019-06298-2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31278580. (IF: 3.962)
4. Schlemmer M, Spek A, Rodler S, Schott M, **Casuscelli J**, Staehler M. *Sequential Treatment Based on Sunitinib and Sorafenib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma*. Cureus. 2019 Mar 13;11(3):e4244. doi: 10.7759/cureus.4244. PubMed PMID: 31131167; PubMed Central PMCID: PMC6516620. (IF: 0)
5. Ged Y, Chen YB, Knezevic A, **Casuscelli J**, Redzematovic A, DiNatale RG, Carlo MI, Lee CH, Feldman DR, Patil S, Hakimi AA, Russo P, Motzer RJ, Voss MH. *Metastatic Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Presence or Absence of Sarcomatoid Differentiation Determines Clinical Course and Treatment Outcomes*. Clin Genitourin Cancer. 2019 Jun;17(3):e678-e688. doi: 10.1016/j.clgc.2019.03.018. Epub 2019 Apr 1. PubMed PMID: 31036466. (IF: 2.450)
6. Xu J, Reznik E, Lee HJ, Gundem G, Jonsson P, Sarungbam J, Bialik A, Sanchez-Vega F, Creighton CJ, Hoekstra J, Zhang L, Sajjakulnukit P, Kremer D, Tolstyka Z, **Casuscelli J**, Stirdivant S, Tang J, Schultz N, Jeng P, Dong Y, Su W, Cheng EH, Russo P, Coleman JA, Papaemmanuil E, Chen YB, Reuter VE, Sander C, Kennedy SR, Hsieh JJ, Lyssiotis CA, Tickoo SK, Hakimi AA. *Abnormal oxidative metabolism in a quiet genomic background underlies clear cell papillary renal cell carcinoma*. Elife. 2019 Apr 1;8. pii: e38986. doi: 10.7554/eLife.38986. PubMed PMID: 30924768; PubMed Central PMCID: PMC6459676. (IF: 7.616)
7. Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Ziegelmüller B, **Casuscelli J**, Schulz G, Stief CG, Karl A. *Midterm Health-related Quality of Life After Radical Cystectomy: A Propensity Score-matched Analysis*. Eur Urol Focus. 2019 Mar 7. pii:S2405

- 4569(19) 30052-5. doi: 10.1016/j.euf.2019.02.017. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30853603. (IF: 1.35)
8. Spek A, Szabados B, **Casuscelli J**, Stief C, Staehler M. *Adjuvant therapy in renal cell carcinoma: the perspective of urologists*. Int J Clin Oncol. 2019 Jun;24(6):694-697. doi: 10.1007/s10147-019-01398-x. Epub 2019 Feb 13. PubMed PMID: 30758764. (IF: 2.503)
 9. Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, **Casuscelli J**, Kretschmer A, Mumm JN, Ziegelmüller B, Stief CG, Karl A. *Validation of a High-End Virtual Reality Simulator for Training Transurethral Resection of Bladder Tumors*. J Surg Educ. 2019 Mar-Apr;76(2): 568-577. doi: 10.1016/j.jsurg.2018.08.001. Epub 2018 Sep 1. PubMed PMID: 30181038. (IF: 2.30)
 10. Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Kretschmer A, **Casuscelli J**, Ziegelmüller B, Stief CG, Karl A. *Surgical High-risk Patients With ASA \geq 3 Undergoing Radical Cystectomy: Morbidity, Mortality, and Predictors for Major Complications in a High-volume Tertiary Center*. Clin Genitourin Cancer. 2018 Dec;16(6): e1141-e1149. doi: 10.1016/j.clgc.2018.07.022. Epub 2018 Aug 1. PubMed PMID: 30174234 (IF: 2.54)
 11. Kashan M, Ghanaat M, Hötcker AM, Duzgol C, Sanchez A, DiNatale RG, Blum KA, Becerra MF, Manley BJ, **Casuscelli J**, Chiok M, Coleman JA, Russo P, Tickoo SK, Akin O, Hakimi AA. *Cystic Renal Cell Carcinoma: A Report on Outcomes of Surgery and Active Surveillance in Patients Retrospectively Identified on Pretreatment Imaging*. J Urol. 2018 Aug;200(2):275-282. doi: 10.1016/j.juro.2018.02.3087. Epub 2018 Mar 1. PubMed PMID: 29496470; PubMed Central PMCID: PMC6050111. (IF: 5.381)
 12. Manley BJ, Reznik E, Ghanaat M, Kashan M, Becerra MF, **Casuscelli J**, Tennenbaum D, Redzematovic A, Carlo MI, Sato Y, Arcila M, Voss MH, Feldman DR, Motzer RJ, Russo P, Coleman J, Hsieh JJ, Hakimi AA. *Characterizing recurrent and lethal small renal masses in clear cell renal cell carcinoma using recurrent somatic mutations*. Urol Oncol. 2019 Jan;37(1):12-17. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.10.012. Epub 2017 Nov 11. PubMed PMID: 29132830; PubMed Central PMCID: PMC5984192. (IF: 2.863)
 13. Becerra MF, Reznik E, Redzematovic A, Tennenbaum DM, Kashan M, Ghanaat M, **Casuscelli J**, Manley B, Jonsson P, DiNatale RG, Blum KA, Durack JC, Solomon SB, Arcila ME, Bourque C, Socci N, Carlo MI, Lee CH, Voss MH, Feldman DR, Motzer RJ, Coleman JA, Russo P, Cheng EH, Hakimi AA, Hsieh JJ. *Comparative Genomic Profiling of Matched Primary and Metastatic Tumors in Renal Cell Carcinoma*. Eur Urol Focus. 2018 Dec;4(6):986-994. doi: 10.1016/j.euf.2017.09.016. Epub 2017 Oct 20. PubMed PMID: 29066084; PubMed Central PMCID: PMC5910293. (IF: 1.35)
 14. Hellbach K, Sterzik A, Sommer W, Karpitschka M, Hummel N, **Casuscelli J**, Ingrisich M, Schlemmer M, Graser A, Staehler M. *Dual energy CT allows for improved characterization of response to antiangiogenic treatment in patients with metastatic renal cell cancer*. Eur Radiol. 2017 Jun;27(6):2532-2537. doi: 10.1007/s00330-016-4597-7. Epub 2016 Sep 27. PubMed PMID: 27678131. (IF: 4.027)

15. Tennenbaum DM, Manley BJ, Zabor E, Becerra MF, Carlo MI, **Casuscelli J**, Redzematovic A, Khan N, Arcila ME, Voss MH, Feldman DR, Motzer RJ, Benfante NE, Coleman JA, Russo P, Hsieh JJ, Hakimi AA. *Genomic alterations as predictors of survival among patients within a combined cohort with clear cell renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy*. Urol Oncol. 2017 Aug;35(8):532.e7-532.e13. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.03.015. Epub 2017 Apr 10. PubMed PMID: 28408295; PubMed Central PMCID: PMC5545055. (IF: 2.863)
16. Dong Y, Manley BJ, Becerra MF, Redzematovic A, **Casuscelli J**, Tennenbaum DM, Reznik E, Han S, Benfante N, Chen YB, Arcila ME, Aras O, Voss MH, Feldman DR, Motzer RJ, Fabbri N, Healey JH, Boland PJ, Chawla M, Durack JC, Lee CH, Coleman JA, Russo P, Hakimi AA, Cheng EH, Hsieh JJ. *Tumor Xenografts of Human Clear Cell Renal Cell Carcinoma But Not Corresponding Cell Lines Recapitulate Clinical Response to Sunitinib: Feasibility of Using Biopsy Samples*. Eur Urol Focus. 2017 Dec;3(6):590-598. doi: 10.1016/j.euf.2016.08.005. Epub 2016 Aug 25. PubMed PMID: 28753786; PubMed Central PMCID: PMC5608640. (IF: 1.35)
17. Manley BJ, Zabor EC, **Casuscelli J**, Tennenbaum DM, Redzematovic A, Becerra MF, Benfante N, Sato Y, Morikawa T, Kume H, Fukayama M, Homma Y, Ogawa S, Arcila ME, Voss MH, Feldman DR, Coleman JA, Reuter VE, Motzer RJ, Russo P, Hsieh JJ, Hakimi AA. *Integration of Recurrent Somatic Mutations with Clinical Outcomes: A Pooled Analysis of 1049 Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma*. Eur Urol Focus. 2017 Oct;3(4-5):421-427. doi: 10.1016/j.euf.2016.06.015. Epub 2016 Jul 16. PubMed PMID: 28753773; PubMed Central PMCID: PMC5650556. (IF: 1.35)
18. Manley BJ, Tennenbaum DM, Vertosick EA, Hsieh JJ, Sjoberg DD, Assel M, Benfante NE, Strobe SA, Kim E, **Casuscelli J**, Becerra MF, Coleman JA, Hakimi AA, Russo P. *The difficulty in selecting patients for cytoreductive nephrectomy: An evaluation of previously described predictive models*. Urol Oncol. 2017 Jan;35(1):35.e1-35.e5. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.07.010. Epub 2016 Aug 24. PubMed PMID: 27567689; PubMed Central PMCID: PMC5154851. (IF: 2.863)
19. Schneider MJ, Dietrich O, Ingrisich M, Helck A, Winter KS, Reiser MF, Staehler M, **Casuscelli J**, Notohamiprodjo M. *Intravoxel Incoherent Motion Magnetic Resonance Imaging in Partially Nephrectomized Kidneys*. Invest Radiol. 2016 May;51(5):323-30. doi: 10.1097/RLI.0000000000000244. PubMed PMID: 26713966 (IF: 5.195)
20. Bauer RM, Rutkowski M, Kretschmer A, **Casuscelli J**, Stief CG, Huebner W. *Efficacy and complications of the adjustable sling system ArgusT for male incontinence: results of a prospective 2-center study*. Urology. 2015 Feb;85(2):316-20. doi: 10.1016/j.urology. 2014.10.019. PubMed PMID: 25623675. (IF: 5.195)
21. Staehler M, Bader M, Schlenker B, **Casuscelli J**, Karl A, Roosen A, Stief CG, Bex A, Wowra B, Muacevic A. *Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors*. J Urol. 2015 Mar;193(3):771-5. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.044. Epub 2014 Aug 14. PubMed PMID: 25132240. (IF: 4.67)

Kasuistiken

Ziegel Müller BK, Szabados B, Spek A, **Casuscelli J**, Stief C, Staehler M. *Emphysematous pyelonephritis: Case report and literature overview*. Urologia. 2018 Aug;85(3):123-126. doi: 10.1177/0391560317749428. Epub 2018 Mar 26. Review. PubMed PMID: 30117388. (IF: 0)

Übersichtsartikel/Reviews

1. Szabados B, Foller S, Schulz GB, Staehler M, Grimm MO, Stief CG, **Casuscelli J**. [Follow-up of renal cell carcinoma in a nonmetastatic stage]. Urologe A. 2019 Jan;58(1):65-76. doi: 10.1007/s00120-018-0823-z. PubMed PMID: 30627750 (IF: 0.43)
2. Schulz GB, Gresser EK, **Casuscelli J**, Strittmatter F, Tritschler S, Karl A, Stief CG, Nörenberg D. [Value of imaging in upper urinary tract tumors]. Urologe A. 2019 Jan;58(1):5-13. doi: 10.1007/s00120-018-0828-7. PubMed PMID: 30617530. (IF: 0.43)
3. Ziegel Müller BK, Spek A, Szabados B, **Casuscelli J**, Clevert DA, Staehler M. [Epidemiology and diagnostic assessment of small renal masses]. Urologe A. 2018 Mar;57(3):274-279. doi: 10.1007/s00120-018-0585-7. PubMed PMID: 29460170. (IF: 0.43)
4. **Casuscelli J**, Vano YA, Fridman WH, Hsieh JJ. *Molecular Classification of Renal Cell Carcinoma and Its Implication in Future Clinical Practice*. Kidney Cancer. 2017 Jul 26;1(1):3-13. doi: 10.3233/KCA-170008. Review. PubMed PMID: 30334000; PubMed Central PMCID: PMC6179110. (IF: 0)
5. **Casuscelli J**, Hsieh JJ. *The evolution of metastatic kidney cancer treatment – from interferons to the novel immunotherapies* BJUI Knowledge. 2017 Oct. doi.org/10.18591/BJUIK.0107 (IF: 0)
6. **Casuscelli J**, Gratzke C, Stief CG, Staehler M. [Partial nephrectomy. Rationale and limitations of an organ-preserving approach]. Urologe A. 2012 Sep;51(9):1194-201. doi: 10.1007/s00120-012-2873-y. German. PubMed PMID: 22669250. (IF: 0.45)
7. **Casuscelli J**, Fischereder M, Gratzke C, Staehler M, Stief CG. [Nephron-sparing treatments for kidney cancer]. MMW Fortschr Med. 2012 Dec 17;154(22):45-6, 48. German. PubMed PMID: 23297539. (IF: 0.1)

Letters to the Editor

1. **Casuscelli J**, Hsieh JJ. *Are We Ready for Adjuvant Sunitinib in High-risk Renal Cell Carcinoma?* Eur Urol. 2018 Jan;73(1):69-70. doi:10.1016/j.eururo. 2017.09.026. Epub 2017 Oct 12. PubMed PMID: 29032154 (IF: 17.28)

2. **Casuscelli J**, Hakimi AA. *Longer Telomere Length and Renal Cell Carcinoma*. Eur Urol. 2017 Nov;72(5):755-756. doi: 10.1016/j.eururo.2017.08.008. Epub 2017 Sep 18. PubMed PMID: 28927584. (IF: 17.28)