

Aus der Klinik für Urologie und Urochirurgie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
Direktor: Prof. Dr. med. M.S. Michel

Relevanz Perioperativer Einflussfaktoren auf das onkologische Outcome
bei Patienten mit Urothelkarzinom der oberen Harnwege

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Maximilian Schneider

aus
Velbert
2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Philipp Erben

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
2	EINLEITUNG.....	2
2.1	Epidemiologie.....	2
2.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	2
2.3	Histologie, Klassifikation und Stadieneinteilung.....	3
2.4	Diagnostik.....	5
2.5	Prognose.....	5
2.6	Therapie und Nachsorge.....	7
2.7	Perioperative Transfusion von allogenen Erythrozytenkonzentraten bei onkologischen Patienten.....	10
2.8	Das metabolische Syndrom bei onkologischen Patienten.....	11
2.9	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	12
3	MATERIAL UND METHODEN.....	13
3.1	Patientenkollektiv.....	13
3.2	Statistische Auswertung.....	15
4	ERGEBNISSE.....	16
4.1	Daten zum Patientenkollektiv.....	16
4.1.1	Klinische und histopathologische Merkmale und präoperative Laborparameter.....	16
4.1.2	Follow- up.....	18
4.2	Perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.....	20
4.3	Das metabolische Syndrom.....	26
4.4	Einfluss histopathologischer Parameter.....	30
4.4.1	Gesamtüberleben.....	30
4.4.2	Rezidivfreies Überleben.....	35
4.4.3	Blasenrezidivfreies Überleben.....	39

5 DISKUSSION	41
5.1 Perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	41
5.2 Das metabolische Syndrom bei Patienten mit Urothelkarzinom der oberen Harnwege	45
5.3 Der Einfluss histopathologischer- und klinischer Parameter auf das Gesamt-, rezidivfreie-, und blasenrezidivfreie Überleben.....	47
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	52
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	54
8 TABELLARISCHER ANHANG.....	61
9 LEBENSLAUF	65
10 DANKSAGUNG	66

1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASA- Score – American Society of Anesthesiologists- Score

Abb. – Abbildung

BMI – Body mass index (kg/m²)

CT – Computer Tomographie

Cis – Carcinoma in situ

EAU – European Association of Urology

ECOG- PS – Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status

HR – Hazard Ratio

IGF- 1 – Insulin like growth factor – 1

KI – Konfidenz Intervall

MMC – Mitomycin C

N-Status – Nodalstatus (Lymphknotenbefall durch Tumor)

OP – Operation

PAI-1 – Plasminogen Aktivator Inhibitor – 1

R- Status – Residualtumor Status

RR – relatives Risiko

TNM – Tumor Node Metastasis Stadieneinteilung

UTUC – Upper tract urothelial carcinoma (Urothelkarzinom der oberen Harnwege)

URS – Ureterorenoskopie

VEGF – vascular endothelial growth factor

Vgl. – Vergleiche

WHO – World Health Organization

2 EINLEITUNG

2.1 Epidemiologie

Das Urothelkarzinom ist der 4. häufigste Tumor bei Männern und die 12. häufigste Neoplasie bei Frauen [1]. In 90-95% der Fälle findet sich das Urothelkarzinom in der Harnblase und ist somit der häufigste maligne Befund der ableitenden Harnwege [2].

Das Urothelkarzinom der oberen Harnwege ist als vom Urothel ausgehende Neoplasie im Bereich des Nierenbeckens und des Ureters definiert [3]. Läsionen im Nierenbecken finden sich etwa doppelt so häufig wie Läsionen in den Ureteren [4]. Insgesamt macht das UTUC einen Anteil von 5-10% der Urothelkarzinome aus [5].

Die Inzidenz des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege wird auf jährlich 1-2 Neuerkrankungen pro 100'000 Einwohner geschätzt [6].

Die höchste Inzidenz findet sich bei Patienten zwischen 70 und 90 Jahren. Männer sind drei Mal häufiger betroffen als Frauen [7].

Bei 17% der Patienten mit UTUC lässt sich ein gleichzeitig vorliegendes Urothelkarzinom der Harnblase finden [4]. Bis zu 41% der Patienten weisen eine positive Anamnese für intravesikale Tumoren auf [8]. In 30-50% der Fälle entwickeln Patienten mit UTUC ein Rezidiv in der Harnblase.[9]

2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Es werden sporadische von hereditären Urothelkarzinomen unterschieden.

Bei sporadisch auftretenden Urothelkarzinomen der oberen Harnwege sind diverse Risikofaktoren bekannt.

Nikotinabusus und berufliche Exposition gegenüber aromatischen Aminen zählen zu den am meisten verbreiteten exogenen Risikofaktoren des Urothelkarzinoms der Harnblase sowie auch der oberen Harnwege [5, 10].

Als weiterer, spezifischer Risikofaktor für die Entstehung eines Urothelkarzinoms der oberen Harnwege sind Aristolochiasäuren, die in *Aristolochia fangchi* und *Aristolochia clematis* vorkommen, beschrieben. Der kanzerogene Effekt der Aristolochiasäure basiert auf einer Mutation im p53 Gen- ein Tumorsuppressorgen. Diese Mutation lässt sich vermehrt bei Patienten mit einer „chinese herbs“ oder endemischen Balkan Nephropathie beobachten [11, 12].

Eine hohe Inzidenz für Urothelkarzinome der oberen Harnwege ist in Taiwan beschrieben. Mit einem Anteil der Urothelkarzinome der oberen Harnwege von 20-25% an allen Urothelkarzinomen, liegt die prozentuale Häufigkeit hier über dem zu erwartenden Wert. In der Literatur wird angenommen, dass eine Assoziation zwischen dem Auftreten der Urothelkarzinome der oberen Harnwege und einer Arsenbelastung im Trinkwasser, sowie der sogenannten „Schwarzfuß- Krankheit“, in dieser Population besteht. Auch hier geht man von einem spezifischen Risikofaktor für die Entstehung des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege aus [10, 11, 13].

Die Einnahme des Analgetikums Phenacetin als ätiopathogenetischer Faktor hat seit dem Verschwinden des Produktes vom Markt im Jahr 1970 an Bedeutung verloren [10].

In der Literatur wird weiterhin das Urothelkarzinom der Harnblase als Risikofaktor für das Auftreten eines Urothelkarzinoms der oberen Harnwege angeführt. Die

Prävalenz eines Urothelkarzinoms der oberen Harnwege nach Zystektomie bei intravesikalem Urothelkarzinom liegt in einer Metaanalyse bei 0,75- 6,4% [14].

Auf molekularer Ebene sind zwei genetische Polymorphismen als Risikofaktoren beschrieben.

Die genetische Variabilität des T Allels des Gens „rs9642880“ auf Chromosom 8q24 ist nicht nur Risikofaktor für das Auftreten eines Urothelkarzinoms der oberen Harnwege. Es korreliert außerdem mit einer erhöhten Aggressivität des Tumors, welche sich im Stadium und Grading widerspiegelt [15].

Der zweite bekannte genetische Polymorphismus, der mit einem erhöhten Auftreten von Urothelkarzinomen der oberen Harnwege assoziiert ist, ist das „Phenol Sulfotransferase SULT1A1*2 Allel“ [16].

Familiär gehäufte Urothelkarzinome des oberen Harntraktes sind assoziiert mit dem Auftreten von hereditären nicht polypösen kolorektalen Karzinomen (HNPCC) auch als „Lynch- Syndrom“ bezeichnet [17].

2.3 Histologie, Klassifikation und Stadieneinteilung

Neoplasien der oberen Harnwege sind zu 75% reine Urothelkarzinome [18].

In 25% der Fälle finden sich histologische Varianten des Urothelkarzinoms. Zu den drei häufigsten histologischen Varianten gehören das Plattenepithelkarzinom (9,9%), das glanduläre Karzinom (4,0%) und das multiple Karzinom (3,9%) [18]. Weitere histologische Varianten sind das mikropapilläre und das sarkomatoide Karzinom sowie das Lymphoepitheliom [19].

Hierbei handelt es sich um Mischtypen mit urothelialelem Anteil. Diese histologischen Varianten des Urothelkarzinoms sind klinisch den high- grade Tumoren zuzuordnen und haben verglichen mit rein urothelialen Karzinomen eine schlechtere Prognose [19]. Die rein nicht-urotheliale Histologie findet sich bei Tumoren der oberen Harnwege selten [20, 21].

Klassifikation

Das UTUC lässt sich in drei Gruppen einteilen. Man unterteilt papillär- nicht- invasive, sessile Läsionen (Carcinoma in situ) und invasive Karzinome.

Innerhalb der papillären Tumore werden weiterhin „papillary urothelial tumours of low malignant potential“ (PUNLMP) sowie low- und high-grade Tumore unterschieden. Die Relevanz der Klassifikation wird deutlich bei der Betrachtung ihres Einflusses auf die Prognose. So wirkt sich das Vorliegen eines CIS sowie auch eines high- grade Tumors negativ auf die Prognose der Erkrankung aus. [22].

TNM- Stadieneinteilung

Tab. 1 TNM- Klassifikation des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege [23]

T- primärer Tumor	
<i>T_x</i>	Primärer Tumor kann nicht beurteilt werden
<i>T₀</i>	Kein Hinweis auf einen primären Tumor
<i>T_a</i>	Nicht- invasives papilläres Karzinom
<i>T_{is}</i>	Carcinoma in situ
<i>T₁</i>	Der Tumor infiltrierte das subepitheliale Bindegewebe
<i>T₂</i>	Der Tumor infiltrierte die muscularis
<i>T₃</i>	- Der Tumor reicht über die muscularis hinaus bis in das peripelvine Fett bzw. das renale Parenchym (bei Tumoren des Nierenbeckens) - Der Tumor reicht über die muscularis hinaus bis in das periureterale Fett (bei Tumoren des Ureters)
<i>T₄</i>	Der Tumor infiltrierte benachbarte Organe bzw. infiltrierte durch das Nierenparenchym hindurch bis in das perirenale Fett
N- regionale Lymphknoten	
<i>N_x</i>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<i>N₀</i>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
<i>N₁</i>	Regionale Lymphknotenmetastasen in einem Lymphknoten mit einem maximalen Durchmesser von ≤2cm
<i>N₂</i>	- Regionale Lymphknotenmetastasen in einem Lymphknoten mit einem maximalen Durchmesser von >2cm - multiple Lymphknotenmetastasen
M- Fernmetastasen	
<i>M_x</i>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<i>M₀</i>	Keine Fernmetastasen
<i>M₁</i>	Fernmetastasen

Im Rahmen der Lymphadenektomie werden hiliäre, abdominelle- paraaortale, paracavale, sowie für den Ureter intrapelvine Lymphknoten entnommen [23].

Histologisches Grading:

Die aktuelle Version der WHO Klassifikation für urotheliale Tumore (2004) unterscheidet low-grade von high- grade Tumoren [24]. Da die vorliegende Studie sich auf eine Kohorte bezieht, bei welcher Patienten einbezogen wurden, deren Erstdiagnose des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege vor dem Jahr 2004 gestellt wurde, wird an dieser Stelle auch das Grading System nach WHO 1973 erwähnt. Hier werden G1- G3 Tumoren histopathologisch je nach Differenzierungsgrad unterschieden [25].

2.4 Diagnostik

Klinik:

In 70-80% der Fälle wird das UTUC durch eine Makro- oder Mikrohämaturie symptomatisch [26]. Flankenschmerzen treten bei 20-40% der Patienten auf [27]. In 10-20% der Fälle liegt eine palpable lumbale Raumforderung vor [27].

Zu den systemischen Symptomen gehören u.a.: Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust, Fieber, Fatigue und Husten [27].

Bildgebung:

Von allen klinisch verfügbaren radiologischen Untersuchungstechniken ist die computertomographische Urographie die präziseste Untersuchung [28].

Eine CT-Urographie ist als computertomographische Untersuchung beider Nieren, der Ureteren und der Harnblase nach Applikation eines intravenösen Kontrastmittels definiert [29].

Flache Läsionen des Urothels ohne raumfordernden Charakter sowie urotheliale Verdickung können nicht mit einer CT-Urographie detektiert werden [30].

Weitere indirekte CT morphologische Zeichen, die ein Hinweis auf das Vorliegen eines Urothelkarzinoms der oberen Harnwege sein können, sind eine Hydronephrose sowie iliakal- und paraaortal vergrößerte Lymphknoten [31, 32].

Die Magnet Resonanz Urographie (MRU) ist Patienten vorbehalten, die keine CT-Urographie erhalten können. Kontraindikationen für jodhaltiges Kontrastmittel sowie ionisierende Strahlung sind hier die häufigsten Kontraindikationen für eine CT-Urographie [33, 34].

Zystoskopie und Urinzytologie:

Ein positiver Befund in der Urinzytologie bei einem normalen zystoskopischen Befund der Harnblase sowie nach Ausschluss eines Cis in der Harnblase oder der prostatistischen Harnröhre, legt das Vorhandensein eines Urothelkarzinoms der oberen Harnwege nahe [2]. Dennoch wird die Gewinnung der Urinzytologie direkt aus den oberen Harnwegen empfohlen, die sogenannte „in situ Zytologie“ [35].

Ureterorenoskopie und retrograde Ureteropyelographie:

Die flexible Ureterorenoskopie ermöglicht die Visualisierung der Ureteren und des Nierenbeckens. Außerdem kann mit Hilfe der flexiblen Ureterorenoskopie eine Probeentnahme suspekter Areale erfolgen [36]. In 90% der Fälle ermöglicht die Probeentnahme ein adäquates Tumor Grading bei einem geringen Anteil falsch positiver Befunde [36]. Des Weiteren dient die Probeentnahme der Diagnostik eines Carcinoma in situ [34].

Die retrograde Ureteropyelographie ist ein weiteres diagnostisches Mittel bei Urothelkarzinomen der oberen Harnwege. Die diagnostische Genauigkeit der Untersuchung entspricht der einer CT- Urographie. Da sie jedoch invasiver ist, wird sie nur in Ausnahmefällen als alleinige Diagnostik durchgeführt. Meist erfolgt die retrograde Ureteropyelographie gemeinsam mit der Ureterorenoskopie [34].

2.5 Prognose

Das UTUC ist eine aggressive onkologische Erkrankung. Etwa ein Viertel der Patienten verstirbt innerhalb der ersten 5 Jahre an dem Malignom [37]. Es werden präoperative von postoperativen prognostischen Faktoren unterschieden (siehe Tabelle 2).

Tab. 2 Prognostische Faktoren des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege [34]

präoperative	postoperative
Multifokalität	Staging
Grading	Grading
fortgeschrittenes Alter	gleichzeitiges Cis
Nikotinabusus in der Vorgeschichte	distales Ureter Management
erhöhter ASA Score (Komorbiditäten)	lymphovaskuläre Invasion
systemische Symptome der Erkrankung	N- Status
Hydronephrose	R- Status
Verzögerung der OP um >3 Monate	Tumorarchitektur
Tumor Lokalisation	histologische Variante des Urothelkarzinoms
BMI >30	
ECOG- PS ≥1	
erhöhte Neutrophile/ Lymphozyten Ratio	

ASA = American Society Anesthesiologists; BMI= Body mass index; ECOG- PS= Eastern cooperative oncology group performance status

Präoperative Faktoren:

Höheres Lebensalter zum Zeitpunkt der Nephroureterektomie wird unabhängig assoziiert mit einem verminderten Krebs-spezifischen Überleben [38]. Dennoch ist zu beachten, dass auch ältere Patienten im Rahmen einer radikalen Nephroureterektomie mit Blasenmanschette kurativ behandelt werden können [39].

Der Raucherstatus ist nicht nur Risikofaktor für die Entstehung eines Urothelkarzinoms, sondern hat auch negativen Einfluss auf die Rezidivrate sowie das Auftreten von Blasenrezidiven nach einer radikalen Nephroureterektomie mit Blasenmanschette [40-42].

Der Einfluss der Lokalisation des Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt auf die Prognose des Patienten konnte bisher nicht abschließend geklärt werden und wird in der Literatur kontrovers diskutiert [43, 44].

Bei Patienten mit multifokalen Befunden wird eine schlechtere Prognose angenommen [44, 45].

Der ASA-Score (American Society of Anesthesiologists) wurde entwickelt, um das perioperative Risiko von Patienten anhand ihrer Komorbiditäten zu stratifizieren [46].

Der präoperative ASA-Score korreliert signifikant mit dem Krebs-spezifischen Überleben nach einer kurativen Nephroureterektomie mit Blasenmanschette[46].

Ursprünglich entworfen, um den Allgemeinzustand sowie den funktionellen Status onkologischer Patienten zu evaluieren, dient der ECOG- PS (Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status) auch der prognostischen Klassifizierung onkologischer Patienten [47]. Eine multizentrische retrospektive französische Studie konnte eine Korrelation des ECOG- PS mit dem allgemein Überleben von Patienten mit einem UTUC zeigen [47].

Die präoperative Neutrophilen-Lymphozyten Ratio wird auch als prognostischer Faktor beschrieben und korreliert mit einer erhöhten Krebs- spezifischen Mortalität [48].

Der Einfluss von Adipositas bzw. Untergewicht auf die Prognose der Erkrankung wird in der Literatur bisher kontrovers diskutiert [49, 50].

Postoperative Faktoren:

Als allgemein anerkannte prognostische Faktoren des Gesamtüberlebens und des krebspezifischen Überlebens für das Urothelkarzinom der oberen Harnwege gelten Tumor Staging, Grading, Lymphknotenmetastasen, Multifokalität, lymphovaskuläre Invasion, konkomitantes Cis, sowie eine sessile Tumorarchitektur [51]. Eine ausgedehnte Tumornekrose ist mit einem verminderten rezidivfreien- und krebspezifischen Überleben assoziiert [52].

Des Weiteren ist das Vorhandensein eines Residualtumors nach der radikalen Nephroureterektomie mit Blasenmanschette ein prognostischer Faktor für das Auftreten von Metastasen im weiteren Krankheitsverlauf [53].

Risikostratifizierung:

Die EAU- Leitlinie empfiehlt zur individuellen Therapieplanung eine Risikostratifizierung der Patienten anhand der in Tabelle 3 angeführten diagnostischen Parameter [34].

Tab. 3 Klinische Risikostratifizierung von Patienten mit Urothelkarzinom der oberen Harnwege.

Low risk UTUC*	High risk UTUC**
Unifokalität	Multifokalität
Tumorgröße <2cm	Tumorgröße >2cm
Low- grade Urinzytologiebefund	High-grade Urinzytologiebefund
Low- grade URS Biopsiebefund	High- grade URS Biopsiebefund
Nicht- invasiver Aspekt in CT- Urographie	Hydronephrose
	Z.n. radikaler Zystektomie bei Urothelkarzinom der Harnblase
	variante Histologie

* Alle Faktoren müssen erfüllt sein um den Tumor als Low-risk stratifizieren zu können

**Das Vorliegen eines dieser Faktoren genügt zur Stratifizierung des Tumors als High- risk.

2.6 Therapie und Nachsorge

Die Therapie des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege erfolgt aufgrund der Schwierigkeit eines exakten präoperativen Stagings, gemäß der Risikostratifizierung (siehe Tabelle 3) [34]. Goldstandard für die Therapie des High- risk Urothelkarzinoms der oberen Harnwege ist demzufolge die radikale Nephroureterektomie mit Blasenmanschette (RNU) [9, 34, 37].

Für die Low- risk Gruppe werden in der EAU Leitlinie 2018 lokale Verfahren empfohlen [34]. Als Rationale für nierenerhaltende Therapieverfahren wird von Remzi et al. die Vermeidung einer chronischen Niereninsuffizienz, welche häufig Folge der RNU ist, bei wenig fortgeschrittenen Tumoren angeführt. So stellt auch eine chronische Niereninsuffizienz eine Verminderung der Lebenserwartung dar, die mit dem erhöhten Rezidivrisiko bei lokalen Therapieformen abgewogen werden muss [9].

Nierenerhaltende Therapie:

Zur nierenerhaltenden Therapie stehen verschiedene technische Verfahren zur Verfügung. An dieser Stelle werden sie zur Übersicht lediglich aufgelistet. Dazu gehören ureteroskopische laserbasierte Verfahren, perkutane Verfahren sowie die segmentale Ureterektomie. Desweiteren stehen lokale BCG- und MMC Instillationstherapie sowohl zur primären, als auch zur adjuvanten Therapie zur Verfügung [54].

Radikale Nephroureterektomie:

Die Therapie der Wahl bei high- risk Urothelkarzinomen der oberen Harnwege ist die radikale Nephroureterektomie mit Blasenmanschette. Bei der Entfernung der sogenannten Blasenmanschette handelt es sich um eine Resektion des distalen Ureters inklusive seiner intramuralen Anteile, sowie des Ostiums der Harnblase. Derzeit stehen drei, mit einigen Einschränkungen gleichwertige Herangehensweisen zur Verfügung. Zum einen besteht die Möglichkeit einer offen radikalen Nephroureterektomie mit Blasenmanschette. Auch für die Entfernung der Blasenmanschette stehen hier verschiedene Varianten zur Verfügung. Es werden offene von laparoskopischen sowie transurethral endoskopisch unterstützten Verfahren unterschieden [55].

In den Leitlinien der „European Association of Urology“ wird eine Empfehlung ausgesprochen die offene Herangehensweise bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien (pT3, pT4) sowie high- grade Tumoren, der laparoskopischen Herangehensweise zu bevorzugen [34, 56]. Bei diesen Patienten scheint die laparoskopische RNU der offenen Variante im Bezug auf den weiteren onkologischen Verlauf der Patienten unterlegen zu sein [56].

Zum anderen kann eine laparoskopische RNU erfolgen [25]. Für die Resektion der Blasenmanschette stehen auch hier die bereits oben aufgeführten Alternativen zur Verfügung.

Laparoskopische und offene Verfahren sind im Bezug auf onkologische Sicherheit und Langzeitergebnisse unter Beachtung der oben genannten Einschränkung ebenbürtig [57, 58]. Die roboterassistierte Operationstechnik ist aus onkologischer sowie chirurgischer Sicht vielversprechend, jedoch stehen Langzeitergebnisse dieser Methode noch aus [59, 60].

Lymphadenektomie:

Die Lymphadenektomie bei Urothelkarzinomen der oberen Harnwege kann aus zwei Gründen vorgenommen werden: therapeutisches Interesse und optimales Staging [25]. Gemäß der europäischen Leitlinie der EAU sollte eine Lymphadenektomie bei Patienten mit pTa- pT1 Tumoren nicht durchgeführt werden, da lediglich 2,2% der Patienten einen Lymphknotenbefall haben [34]. Im Vergleich dazu sind bei 16% der pT2- pT4 Tumoren die Lymphknoten befallen, weshalb bei diesen Tumoren eine Lymphadenektomie häufig durchgeführt wird [25, 34].

Dennoch gibt die EAU- Leitlinie keine klare Empfehlung weder zur Indikation noch zum genauen Umfang der Lymphadenektomie [34].

Adjuvante Instillationstherapie:

Die einmalige adjuvante MMC- Instillation innerhalb der ersten 72 Stunden nach dem operativen Eingriff soll die Blasenrezidiv Rate des Urothelkarzinoms der obere Harnwege senken [34]. So berichten Fang et al. (2013) in einer Metanalyse von einer Blasenrezidivrate von 20,5% bei Patienten, die eine postoperative Instillationstherapie erhalten haben, gegenüber 36,7% bei Patienten, die eine solche Therapie nicht erhalten haben (Odds Ratio 0.48, 95%- Konfidenzintervall 0.33-0.69, $p=0.0001$) [61].

Fortgeschrittene Tumoren:

Die Therapie fortgeschrittener Urothelkarzinome der oberen Harnwege ist auf Grund der Seltenheit dieser Erkrankung aus den Therapieempfehlungen des Urothelkarzinoms der Harnblase extrapoliert [25]. Aus onkologischer Sicht gibt es keine Indikation zur RNU bei metastasierten Urothelkarzinomen der oberen Harnwege, abgesehen von palliativen Indikationen [34]. Die EAU Leitlinie 2018 misst der Strahlentherapie bei der Behandlung des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege zu keinem Zeitpunkt, weder als alleiniger Therapieansatz, noch in Kombination mit Chemotherapeutika, Bedeutung bei [34].

Somit bleibt für fortgeschrittenen Urothelkarzinome der oberen Harnwege derzeit lediglich die Empfehlung für eine systemische Chemotherapie. Es existieren verschiedene Therapieregimes, welche sich meist aus einer Kombination mit Platin-basierten Substanzen zusammensetzen [62]. Häufig verwendete Kombinationen sind beispielsweise Cis- Platin und Gemcitabine oder Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cis- Platin [62]. Der begrenzende Faktor für die Anwendbarkeit dieser Regime ist die nach RNU häufig eingeschränkte Nierenfunktion. Hier sind insbesondere die Platin- basierten Substanzen zu nennen, bei welchen die Folgen der Nephrotoxizität und der onkologische Nutzen der Therapie gegeneinander abgewogen werden müssen [63]. Seisen et al. berichten von einem Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit fortgeschrittenen Urothelkarzinomen der oberen Harnwege (pT3/pT4N0,pT3/pT4Nx und pTx N+), die eine adjuvante, Platin-basierte Chemotherapie erhielten gegenüber Patienten, die sich lediglich einer Nachsorge unterzogen (HR=0.77; 95%-KI=0.68-0.88; $p<0.001$) [64].

Desweiteren sind Target- Therapien mit Substanzen, wie zum Beispiel „Nivolumab“(PD1- Rezeptor Antikörper) Gegenstand derzeitiger Forschung, finden aktuell jedoch lediglich Anwendung im Rahmen klinischer Studien [65].

Beim muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase wird die Verwendung von Target- Therapien (Atezolizumab, Pembrolizumab und Nivolumab) bei fortgeschrittenen Tumoren von der EAU bereits empfohlen [66].

Konkrete Empfehlungen zu Indikation, Zeitpunkt der Applikation und angewendeten Substanzen beim UTUC bleiben Gegenstand der aktuellen Forschung (Stand 2018).

Nachsorge

Um eine Früherkennung von metachronen Blasentumoren sowie Lokalrezidiven und Fernmetastasen zu gewährleisten, ist eine systematische Tumornachsorge erforderlich [25]. Im Rahmen der Nachsorge sollten folgende Untersuchungen erfolgen: Zystoskopie, Urinzytologie, CT- Urographie, Ureteroskopie und Spülzytologie. Der Zeitpunkt und die zu verwendende Untersuchungstechnik in der Nachsorge richten sich außerdem nach der Risikostratifizierung des Tumors sowie dem Ausmaß der Therapie und sind Tabelle 4 zu entnehmen [34].

Tab. 4 Nachsorge Regimen Urothelkarzinom der oberen Harnwege [34]

	Untersuchungsmethode	Intervall post- OP
Nach RNU		
low- risk	Zystoskopie	3 Monate, 1Jahr, dann jährlich für 5 Jahre
	CT- Urographie	jährlich für 5 Jahre
high-risk	Zystoskopie	alle 3 Monate für 2 Jahre, dann alle 6 Monate bis zum 5. Jahr, dann jährlich
	Urinzytologie	alle 3 Monate für 2 Jahre, dann alle 6 Monate bis zum 5. Jahr, dann jährlich
	CT- Urographie	alle 6 Monate für 2 Jahre, dann jährlich
nach konservativer Therapie		
low- risk	Zystoskopie	nach 3 und 6 Monaten, dann jährlich für 5 Jahre
	CT- Urographie	nach 3 Monaten und 6 Monaten, dann jährlich für 5 Jahre
	Ureteroskopie	nach 3 Monaten einmalig
high- risk	Zystoskopie	nach 3 und 6 Monaten, dann jährlich
	Urinzytologie	nach 3 und 6 Monaten, dann jährlich
	CT- Urographie	nach 3 und 6 Monaten, dann jährlich
	Ureteroskopie	nach 3 und 6 Monaten
	Spülzytologie	nach 3 und 6 Monaten

2.7 Perioperative Transfusion von allogenen Erythrozytenkonzentraten bei onkologischen Patienten

Im Rahmen der Erkrankung an einem UTUC kann es in verschiedenen Situationen zur Notwendigkeit einer Transfusion von allogenen Erythrozytenkonzentraten kommen. In der Literatur werden perioperative Transfusionsraten bei Patienten mit UTUC, welche sich einer RNU unterziehen, von bis zu 20% beschrieben [67].

Der Einfluss von allogenen Bluttransfusionen auf das Immunsystem ist bereits seit Jahrzehnten Gegenstand der Forschung. So berichtete Opelz et al. erstmalig im Jahr 1973 über ein verbessertes Langzeitüberleben bei Patienten, welche sich einer allogenen Nierentransplantation unterzogen und präoperativ allogene Erythrozytenkonzentrate erhalten hatten [68]. Grantt äußerte daraufhin 1981 erstmals den Verdacht, dass der immunsuppressive Effekt einer Gabe von allogenen Erythrozytenkonzentraten negative Auswirkungen auf die Prognose von Tumorpatienten haben könnte [69].

Diesem Einwand folgte eine Vielzahl an Publikationen, welche teilweise einen Zusammenhang zwischen perioperativer Transfusion von allogenen Erythrozytenkonzentraten und einem verschlechtertem onkologischen Verlauf herstellen konnten, jedoch auch kontroverse Ergebnisse hervorbrachten [70-73].

Für das Kolonkarzinom, das Ovarialkarzinom, sowie das Hepatozelluläre Karzinom spricht die derzeitige Studienlage für eine Assoziation von perioperativen Transfusionen allogener Erythrozytenkonzentrate und einer höheren Rezidivneigung [71, 73, 74].

Eine Vielzahl an Studien zu urologischen Malignomen, wie zum Beispiel dem Prostatakarzinom zeigen kontroverse Resultate bezüglich der Auswirkung der perioperativen Transfusion allogener Erythrozytenkonzentrate [75-77].

Eine Metanalyse von Cata et al. (2016) bestätigt eine Assoziation der perioperativen Transfusion allogener Erythrozytenkonzentrate bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase, mit einem schlechteren Gesamtüberleben, krebsspezifischem- und rezidivfreiem Überleben [72].

Die Studienlage bezüglich der Auswirkung perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Urothelkarzinomen der oberen Harnwege ist derzeit kontrovers[67, 78, 79].

2.8 Das metabolische Syndrom bei onkologischen Patienten

Die Erstbeschreibung des metabolischen Syndroms erfolgte in den 1920er Jahren durch Kylin et al., welches damals als gemeinsames Auftreten von arterieller Hypertonie, Hyperglykämie und Gicht definiert war [80]. Im Laufe der Zeit änderte sich das Verständnis des metabolischen Syndroms, sodass bis zum heutigen Tage verschiedene Definitionen nebeneinander existieren [81]. In der vorliegenden Studie wurde die Definition des metabolischen Syndroms der WHO von 1999 zugrunde gelegt, welche in Tabelle 5 abgebildet ist.

Tab. 5 WHO Definition metabolisches Syndrom 1999 [82]

Diabetes mellitus / erhöhte nüchtern Glykämie/ erhöhte Glukosetoleranz/ Insulinresistenz <u>plus 2</u> oder mehr der folgenden Faktoren	
Adipositas	BMI >30kg/m ² oder Taille- Hüft- Verhältnis >0,9 (bei Männern)/ >0,85 (bei Frauen)
Dyslipidämie	Triglyceride ≥1,7 mmol/L oder HDL- Cholesterin <0,9 mmol (bei Männern) oder <1,0 mmol/L (bei Frauen)
arterielle Hypertonie	>140/90 mmHg
Mikroalbuminurie	>20 µg/min

Das metabolische Syndrom ist ein etablierter kardiovaskulärer Risikofaktor[83]. In den vergangenen Jahren konnte jedoch auch eine Assoziation des metabolischen Syndroms mit verschiedenen Neoplasien gezeigt werden [84]. Dazu zählen das Hepatozelluläre Karzinom, das kolorektale Karzinom, das Urothelkarzinom der Harnblase bei Männern, das Endometrium Karzinom, das Pankreaskarzinom und das post- menopausale Mamma Karzinom [84-87].

Hinsichtlich der Auswirkung des metabolischen Syndroms auf das Auftreten und den Krankheitsverlauf beim UTUC, existieren bis dato keine Publikationen, welche über die gängigen Datenbanken (PubMed, Cochrane, Web of Science, Livio, Google Scholar) zu finden sind. Ein Ziel der vorliegenden Studie ist die Erfassung des metabolischen Syndroms als möglicher Risikofaktor für einen beeinträchtigten onkologischen Krankheitsverlauf bei Urothelkarzinomen der oberen Harnwege.

2.9 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Das UTUC ist ein seltener Tumor. Die derzeitige Literatur zum Thema UTUC besteht überwiegend aus retrospektiven Studien mit kleinen Patientenkollektiven. In der vorliegenden Arbeit werden daher aktuelle Fragestellungen, welche in der gegenwärtigen Literatur kontrovers sind am Kollektiv von Patienten, welche sich einer Behandlung in der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim unterzogen haben, validiert.

Im Einzelnen werden folgende Fragen bearbeitet:

1. Gibt es einen Einfluss perioperativer Transfusionen allogener Erythrozytenkonzentrate auf den onkologischen Krankheitsverlauf?
2. Hat das metabolische Syndrom als Komorbidität einen Einfluss auf den onkologischen Krankheitsverlauf?
3. Können etablierte histopathologische Parameter als Risikofaktoren für den weiteren Krankheitsverlauf anhand der vorliegenden Studie validiert werden?

Nicht zuletzt sollen die im Rahmen der Erstellung dieser Arbeit erhobenen klinischen Daten der weiteren Erforschung und dem Erkenntnisgewinn über das Urothelkarzinom der oberen Harnwege dienen sowie eine potentielle Basis für multizentrische Registerstudien bieten.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Die Identifikation der für die Kohorte dieser Studie infrage kommenden Patienten erfolgte durch eine systematische Suche im klinikinternen Informationssystem für radikale Nephroureterektomie mit Blasenmanschette und Urothelkarzinom der oberen Harnwege. Dabei wurden Patienten eingeschlossen, welche sich an der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim im Rahmen eines Urothelkarzinoms der oberen Harnwege einer radikalen Nephroureterektomie mit Blasenmanschette im Zeitraum zwischen Januar 2002 und Dezember 2013 unterzogen haben.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen ausschließlich eine Ureterteilresektion bzw. alleinige Nephrektomie durchgeführt wurde. Weiterhin wurden Patienten mit Tumoren, bei denen es sich histologisch nicht um Urothelkarzinome handelte, nicht in die Studie aufgenommen. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen im Rahmen anderer Erkrankungen bzw. anderer chirurgischer Eingriffe, wie einer Zystektomie bei Urothelkarzinom der Harnblase oder im Rahmen einer Multiviszeralresektion- zusätzlich eine radikale Nephroureterektomie durchgeführt wurde.

Anschließend wurden klinische Parameter der Patienten aus dem Informationssystem der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim, sowie aus Krankenakten des urologischen Archivs bezogen.

Im weiteren Verlauf wurden sowohl behandelnde ambulante Urologen, als auch Hausärzte der Patienten identifiziert. In Zusammenarbeit mit diesen konnten anhand eines Fragebogens klinische Verlaufsparemeter erhoben werden (siehe Anhang).

Die Follow-up Daten wurden zwischen Juni und November 2016 erhoben. Letztlich wurde die finale Kohorte definiert durch eine Nachsorgezeit von mindestens 6 Monaten bei Patienten, welche nicht nachweislich innerhalb dieser Zeit verstorben waren. Dabei konnten insgesamt die klinischen Parameter inklusive einer Nachsorgezeit von mindestens 6 Monaten bei 83 Patienten/-innen gesichert werden. In Abbildung 1 ist die Auswahl des untersuchten Patientenkollektivs mit den genannten Ausschlusskriterien dargestellt.

Für die Durchführung der vorliegenden Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission II der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg vor (Zeichen: 2016-813R-MA).

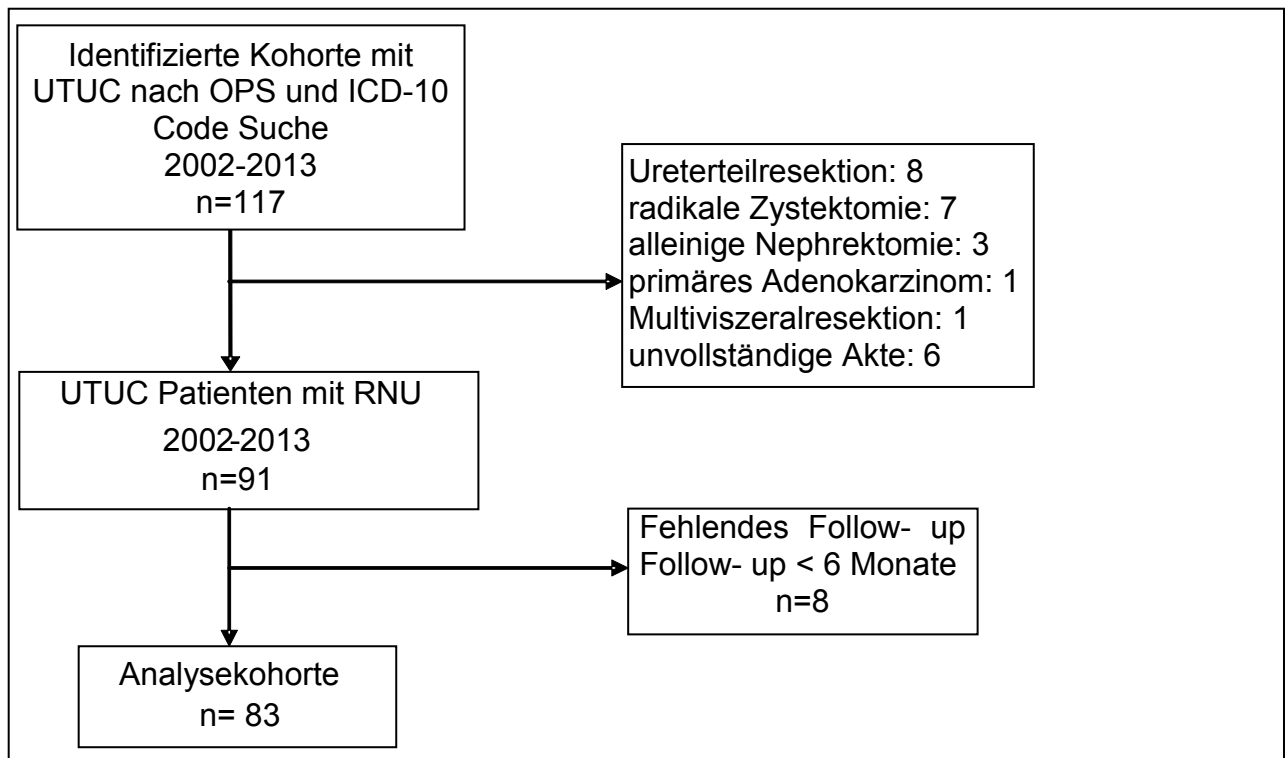


Abb. 1 Erstellung der UTUC Kohorte der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim 2002- 2013: Die Patienten mit UTUC, welche sich einer RNU unterzogen, wurden initial anhand der OPS und ICD-10 Codes identifiziert. Patienten mit Ureterteilresektion, radikaler Zystektomie, alleiniger Nephrektomie, primärem Adenokarzinom, Multiviszeralresektion und unvollständiger Akte wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei den übrigen 91 Patienten wurde ein Follow- up erstellt. Patienten, die ein Follow- up von weniger als 6 Monaten hatten und nicht nachweislich innerhalb dieses Zeitraums verstarben wurden von der Studie ausgeschlossen. So ergab sich die finale Kohorte mit 83 Patienten/-innen.

Definitionen:

Da in der Literatur teilweise verschiedene Definitionen für einige Parameter vorliegen sind im Folgenden zum klaren Verständnis einige Definitionen angeführt, welche für die Erstellung dieser Arbeit angenommen wurden.

Für das Grading des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege wurde seitens des pathologischen Instituts der Universitätsklinik Mannheim in den meisten Fällen das WHO 1973 System angegeben (G1- G3) [25]. Dies gilt auch für Patienten, bei denen die Diagnose nach 2004 gestellt wurde. Bei einigen Patienten wurde dennoch auch das WHO 2004 Grading System verwendet [24]. Im Rahmen der statistischen Berechnung der vorliegenden Studie wurden die Subgruppen weiter gruppiert. So wurden G1 und G2 Tumoren mit den low- grade Tumoren zusammengefasst. Die zweite Gruppe ergab sich aus Patienten mit G3 und high- grade Tumoren.

Als Rezidiv ist das Wiederauftreten des Urothelkarzinoms nach der kurativen Nephroureterektomie mit Blasenmanschette zu verstehen. Rezidive können lokal, in Form von Lymphknotenmetastasen oder als Fernmetastasen in Erscheinung treten. Sie sind beim UTUC von intravesikalischen Rezidiven abzugrenzen, welche im Rahmen dieser Studie als eigene Entität eingeordnet wurden [88].

Als präoperativ wurde in der vorliegenden Arbeit ein Zeitraum von 30 Tagen vor dem chirurgischen Eingriff definiert. Bezüglich der präoperativen laborchemischen Untersuchung wurde die letzte Untersuchung vor dem Eingriff ausgewählt.

Als perioperativer Zeitraum wurde hier die Zeit 30 Tage vor bis 30 Tage nach dem chirurgischen Eingriff definiert.

Der intraoperative Blutverlust beruht auf Schätzung des Operateurs anhand des Volumens im Absaugebehälter.

Die Datenerhebung für den Faktor metabolisches Syndrom orientierte sich an den WHO- Kriterien (1999) (siehe Tabelle 12) [82].

Der Faktor „arterielle Hypertonie“ wurde ausschließlich bei Patienten erhoben, welche auch an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt waren.

Mikroalbuminurie konnte aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und dem mangelnden Vorliegen in den vorhandenen Daten nicht erhoben werden.

Der Parameter BMI wurde zum einen als stetiger Faktor statistisch analysiert. Zum anderen wurde die Kohorte gemäß der Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms in Gruppen aufgeteilt, die jene Patienten umfasst, die einen BMI <30 kg/m² haben und solche mit einem BMI ≥ 30 kg/m² [82].

Die jeweiligen Diagnosen wurden aus der Krankenakte und dem Klinik internen Informationssystem entsprechend der angegebenen Vorerkrankungen übernommen. Es wurden- abgesehen von der Diagnose „metabolisches Syndrom“- keine nachträglichen Diagnosen anhand von laborchemischen bzw. klinischen Parametern gestellt.

3.2 Statistische Auswertung

Sämtliche statistischen Berechnungen erfolgten selbstständig mit SPSS 18 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA). Außerdem wurden die Ergebnisse in Zusammenarbeit mit Frau Sylvia Büttner von der medizinischen Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung des Universitätsklinikums Mannheim, mit dem SAS-System 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) validiert und um den C- Index nach Harrel's ergänzt. Für qualitative Faktoren wurden absolute sowie relative Häufigkeiten angegeben. Für Quantitative Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Beim Vergleich von zwei Gruppen wurden der Chi²- Test, Exakter Test nach Fisher, t-Test für unabhängige Stichproben oder der Mann- Whitney- U- Test verwendet. Überlebenskurven, rezidivfreies- und blasenrezidivfreies Überleben wurden mit dem Log-Rank Test berechnet. Die Hazard- Ratios wurden durch die Cox- Regressionsanalysen untersucht. Die Selektion der Parameter für die multivariate Cox- Regressionsanalyse erfolgte auf Grundlage im Chi-Quadrat-Test, U-Test oder t-Test signifikanter Merkmale.

Die Prognosegüte des Cox- Modells bezüglich der Mortalität wurde anhand des C- Index nach Harrel's angegeben (Tabelle 16).

Alle p-Werte waren zweiseitig. Statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ angenommen. Für p- Werte $< 0,1$ wurde ein statistischer Trend angenommen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Daten zum Patientenkollektiv

4.1.1 Klinische und histopathologische Merkmale und präoperative Laborparameter

Die untersuchte Kohorte bestand aus insgesamt 83 Patienten/-innen. Das mediane Patientenalter betrug 71 Jahre (Spannweite 36- 91 Jahre). In Tabelle 6 sind die klinischen und histopathologischen Merkmale des Kollektivs aufgeführt.

Die Parameter „Alter“, „Staging“ und „Grading“ des Tumors wurden als solche erhoben und zusätzlich in jeweils zwei Gruppen aufgeteilt.

Die vollständige Tabelle mit allen erhobenen klinischen und histopathologischen Parametern findet sich im Anhang (1).

Tab. 6 Klinische und histopathologische Patientendaten

Klinische Merkmale		
<i>Alter (Jahre)</i>		n= 83
Median	71	
Mittelwert	69,55	
Spannweite	55	
<i>Geschlecht</i>		n=83
Männlich (%)	59 (71,1%)	
Weiblich (%)	24 (28,9%)	
Histopathologische Merkmale		
<i>Staging (%)</i>		n= 83
pTa;pTis	12 (14,5%)	
pT1	12 (14,5%)	
pT2	14 (16,9%)	
pT3	39 (47,0%)	
pT4	6 (7,2%)	
<i>Staging gruppiert (%)</i>		n= 83
pTa, pTis, pT 1-2	38 (45,8%)	
pT 3- 4	45 (54,2%)	
<i>Grading (%)</i>		n=82
G1	4(4,9%)	
G2	39 (47,6%)	
G3	32 (39,02%)	
G4	2 (2,4%)	
Low grade	3 (3,6%)	
High grade	2(2,4%)	
<i>Grading gruppiert (%)</i>		n= 82
low grade, G1 -2	46 (56,1%)	
G3, high grade	36 (43,9%)	
<i>Tumorarchitektur</i>		n= 58
Papillär(%)	55 (94,8%)	
sessil (%)	3 (5,2%)	

<i>Tumorgröße (cm)</i>		n=68
Mittelwert	4,6	
Median	4,0	
Spannweite	12 (1,0-13,0)	
<i>Lymphovaskuläre Invasion (%)</i>		n=67
ja	19 (28,4%)	
nein	48 (71,6%)	
Keine Angaben	16	
<i>Vaskuläre Invasion (%)</i>		n=79
Ja	16 (20,3%)	
Nein	63 (79,8%)	
<i>synchrone Metastasen (%)</i>		n=82
Ja	2 (2,4%)	
Nein	80 (97,6%)	
<i>R-Status (%)</i>		n=83
Positiv	5 (6,0%)	
negativ	78 (94,0%)	
<i>N-Status (%)</i>		n=83
Positiv	11 (13,3%)	
negativ	72 (86,8%)	
<i>Lymphadenektomie (%)</i>		n=83
Erfolgt	20 (24,1%)	
Nicht erfolgt	63 (75,9%)	
<i>Fokalität (%)</i>		n=83
Unifokal	67 (80,7%)	
multifokal	16 (19,3%)	
<i>Lokalisation (%)</i>		n=82
Nierenbecken	54 (65,9%)	
Ureter	20 (24,4%)	
beides	8 (9,8%)	
<i>Konkomitantes Cis (%)</i>		n=83
Positiv	10 (12,0%)	
Negativ	73 (88,0%)	

Präoperative Laborparameter

Für die Kohorte wurden verschiedene präoperative laborchemische Parameter erhoben, welche in Tabelle 7 abgebildet sind.

Tab. 7 Präoperative laborchemische Parameter

Laborparameter	
<i>Hämoglobin (mg/dL)</i>	
	n=83
Mittelwert	13,24
Median	13,50
Spannweite	6,5 (9,0-15,5)
<i>Leukozyten (x10³/μL)</i>	
	n=83
Mittelwert	7,66
Median	7,05
Spannweite	17,42 (4,09- 21,51)
<i>Thrombozyten (x10³/μL)</i>	
	n=83
Mittelwert	249,5
Median	243
Spannweite	462 (106- 568)
<i>INR</i>	
	n=83
Mittelwert	0,99
Median	0,98
Spannweite	0,31 (0,87-1,18)
<i>CRP (mg/dL)</i>	
	n=52
Mittelwert	21,01
Median	3,95
Spannweite	168,9 (0,8- 169,7)

4.1.2 Follow- up

Das Follow- up der Patienten wurde in Zusammenarbeit mit den behandelnden ambulanten Urologen bzw. Hausärzten erstellt. Einschlusskriterium der Studie war ein mindest Follow- up von 6 Monaten nach dem chirurgischen Eingriff bei Patienten, welche nicht nachweislich in dieser Zeit verstorben waren. Die mediane Follow- up Zeit entspricht demnach der medianen Überlebenszeit und beträgt im beobachteten Patientenkollektiv 36 Monate (Spannweite 0- 163 Monate).

Der Anteil jener Patienten, welche im Beobachtungszeitraum verstarben lag bei 44,6% (n=37).

Bei 24,1% der Patienten (n=20) trat innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs lag bei 7 Monaten (Spannweite 2-34 Monate).

Ein Blasenrezidiv erlitten 44% der Patienten (n=33) mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten des Blasenrezidivs von 8 Monaten (Spannweite 3-39 Monate).

Tab. 8 Follow- up Daten

<i>Tod (%)</i>		n=83
Ja	37 (44,6%)	
Nein	46 (55,4%)	
<i>Überlebenszeit (Monate)</i>		n=83
Mittelwert	53,18	
Median	36,0	
Spannweite	163 (0-163)	
<i>Rezidiv (%)</i>		n=83
Ja	20 (24,1%)	
Nein	63 (75,9%)	
<i>Zeit bis zum Rezidiv (Monate)</i>		n=22
Mittelwert	9,5	
Median	7,0	
Spannweite	32 (2-34)	
<i>Blasenrezidiv (%)</i>		n= 75
Ja	33 (44,0%)	
Nein	42 (56,0%)	
<i>Zeit bis zum Blasenrezidiv (Monate)</i>		n=33
Mittelwert	11,55	
Median	8,0	
Spannweite	36 (3-39)	

Subgruppenanalyse

Im Rahmen der Subgruppenanalyse wurde das Patientenkollektiv zum einen abhängig vom Transfusionsstatus von Erythrozytenkonzentraten und zum Anderen je nach Vorliegen des metabolischen Syndroms unterteilt.

In Abbildung 2 ist die Subgruppierung der Kohorte graphisch dargestellt.

Die Subgruppen wurden jeweils auf Unterschiede bezüglich der drei Endpunkte Überlebenszeit, rezidivfreie Zeit und blasenrezidivfreie Zeit untersucht. Desweiteren wurden Unterschiede im Hinblick auf klinische sowie histopathologische Parameter der Subgruppen analysiert.

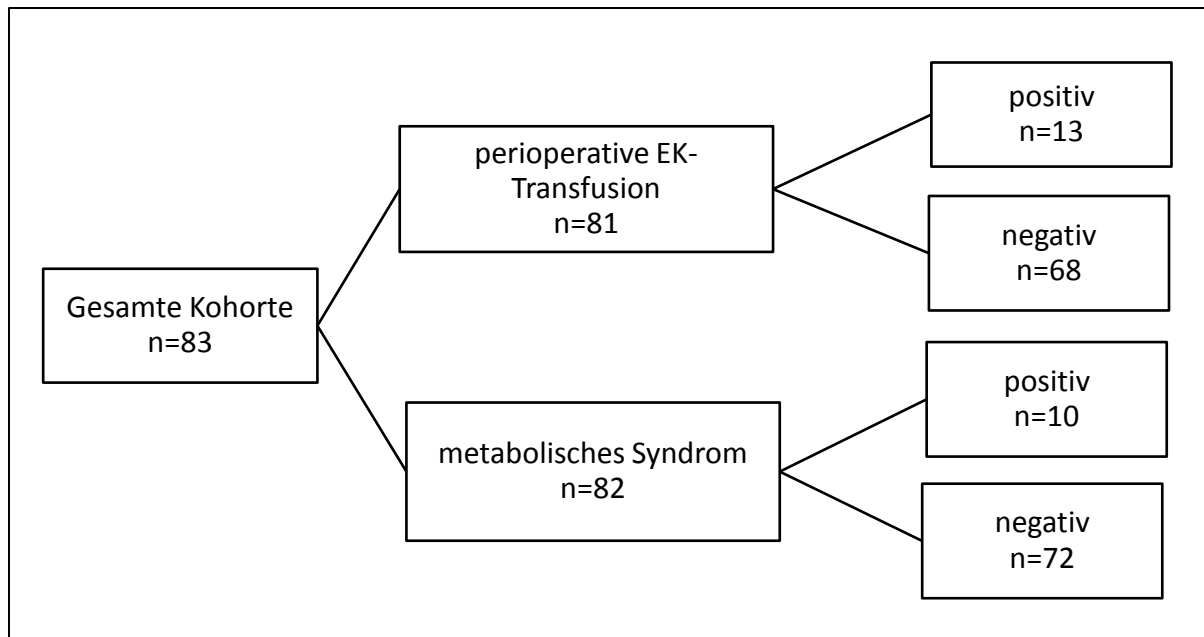


Abb. 2 Subgruppierungen des Patientenkollektivs: Das Patientenkollektiv wurde unter verschiedenen Gesichtspunkten wie dem Transfusionsstatus von perioperativen Erythrozytenkonzentraten sowie dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms weiter analysiert.

4.2 Perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Tabelle 9 sind die perioperative Transfusionsrate, der intraoperativer Blutverlust sowie das intraoperative Volumenmanagement mit Kolloiden bzw. Kristalloiden zu entnehmen.

In der beobachteten Kohorte lag die Transfusionsrate bei 16,1% (n=13).

Tab. 9 Transfusionsrate, Blutverlust und intraoperatives Volumenmanagement

<i>perioperative EK-Gabe (%)</i>		n= 81
Ja	13 (16,1%)	
Nein	68 (84,0%)	
<i>intraoperativer Blutverlust (mL)</i>		n=64
Mittelwert	407,8	
Median	400	
Spannweite	900 (100-1000)	
<i>intraoperative Kolloide (mL)</i>		n= 51
Mittelwert	645,1	
Median	500	
Spannweite	1500 (0-1500)	
<i>intraoperative Kristalloide (mL)</i>		n=51
Mittelwert	923,53	
Median	500	
Spannweite	5950 (250- 6200)	

In Abbildung 3 ist die Überlebenszeit in Monaten je nach perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten graphisch dargestellt. Die erwartete mittlere Überlebenszeit lag bei der Gruppe, welche perioperativ transfundiert wurde, bei 8,3 Monaten, wohingegen sie bei der nicht transfundierten Gruppe bei 65,4 Monaten lag

(Standardabweichung 1,92 bzw. 4,36 Monate). Über den gesamten Beobachtungszeitraum lag die Mortalität bei Patienten, welche perioperativ transfundiert wurden bei 76,9% (n=10) gegenüber 38,2% (n=26) in der Gruppe nicht transfundierter Patienten. Der Unterschied in der Überlebenszeit erwies sich im Log-Rank Test als signifikant ($p < 0,0001$).

Die Parameter, welche in die multivariate Cox- Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens eingegangen sind Tabelle 16 zu entnehmen

Hier zeigte sich, dass die perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auch in der multivariaten Analyse mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko einherging (HR=4,04; 95%-KI=1,53-10,69; $p = 0,005$).

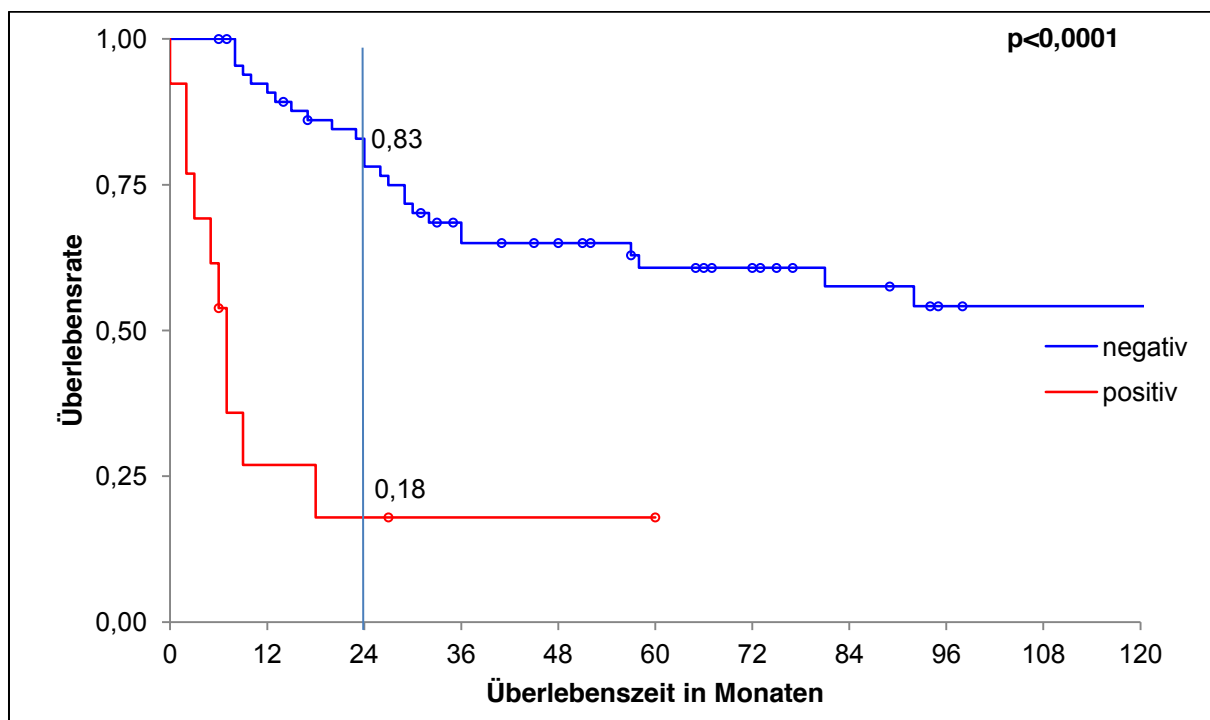


Abb. 3 Überlebenszeit in Monaten nach perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten: Nach 24 Monaten liegt die Überlebensrate der Patienten, welche perioperative Erythrozytenkonzentrate erhielten bei 18% gegenüber 83% bei den Patienten, welche nicht perioperativ transfundiert wurden. Der Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen den beiden dargestellten Gruppen erwies sich im Log- Rank Test als signifikant ($p < 0,001$).

Die rezidivfreie Zeit in Monaten bei Patienten, welchen perioperativ Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden, und bei jenen, welche keine Transfusion erhielten, ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Das erwartete mittlere rezidivfreie Überleben liegt bei 7,4 Monaten (Standardabweichung 0,79 Monate). Bei den nicht transfundierten Patienten beträgt die erwartete mittlere rezidivfreie Überlebenszeit 28,9 Monate (Standardabweichung 1,35 Monate). Die Rezidivrate lag in der Gruppe transfundierter Patienten bei 38,5% (n=5) gegenüber 20,6% (n=14) in der Gruppe nicht transfundierter Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum. Die Differenz bezüglich der rezidivfreien Überlebenszeit zwischen den Gruppen transfundierter und nicht transfundierter Patienten erwies sich im Log-Rank Test als signifikant ($p = 0,0038$).

Die Parameter, welche in die multivariate Cox- Regressionsanalyse der rezidivfreien Zeit eingegangen, sind Tabelle 18 zu entnehmen. Hier war die Transfusion perioperativer Erythrozytenkonzentrate nicht signifikant mit dem Auftreten von Rezidiven assoziiert (HR=1,09; 95%-KI=0,29-4,07; $p = 0,9$).

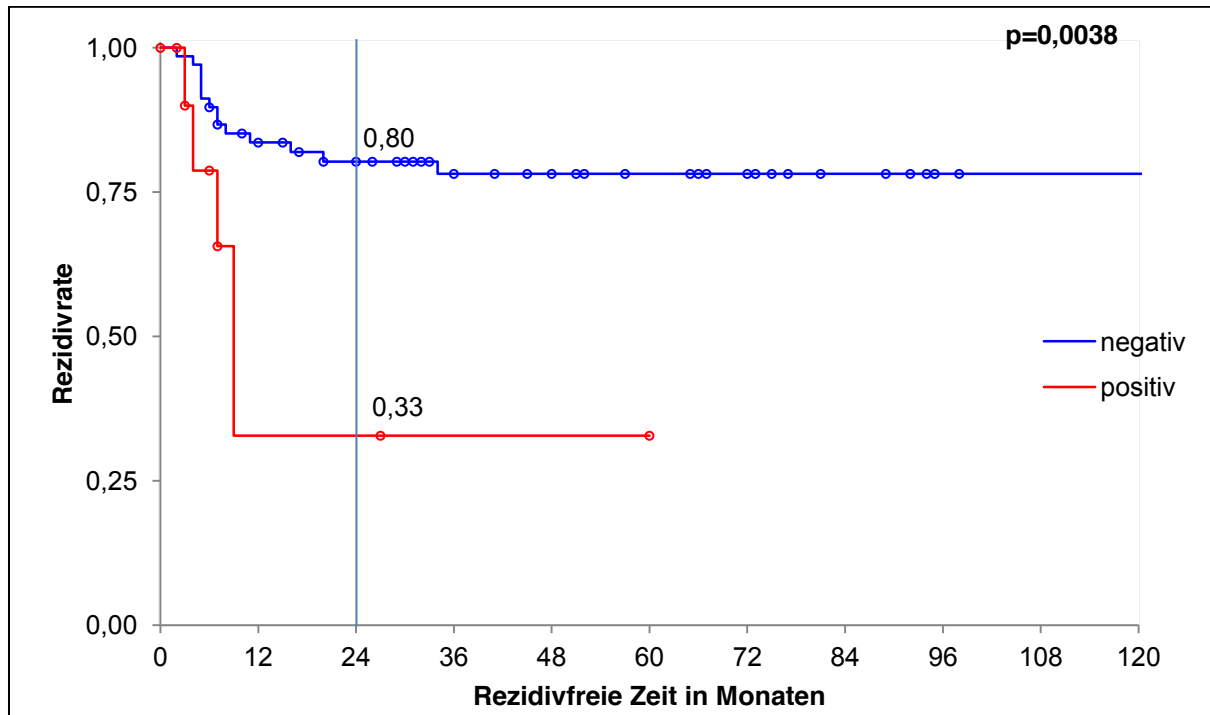


Abb. 4 Rezidivfreie Zeit in Monaten nach perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten: Nach 24 Monaten haben 33% der Patienten, welche perioperativ transfundiert wurden kein Rezidiv erlitten. Bei den Patienten, welche perioperativ keine Erythrozytenkonzentrate erhielten liegt der Anteil der Patienten, welche nach 24 Monaten kein Rezidiv hatten bei 80%. Der dargestellte Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens war im Log-Rank Test signifikant ($p=0,0038$).

In der Gruppe der Patienten, welche perioperativ transfundiert wurden, traten innerhalb des Beobachtungszeitraums keine Blasenrezidive auf, wobei bei 2 Patienten dieser Gruppe die entsprechenden Daten fehlten. In der Gruppe perioperativ nicht transfundierter Patienten hingegen lag die Blasenrezidivrate innerhalb des Beobachtungszeitraums bei 50% ($n=31$). Zwar konnte keine Signifikanz bezüglich des Unterschiedes zwischen beiden Gruppen gefunden werden. Es ließ sich jedoch für die blasenrezidivfreie Zeit ein statistischer Trend beobachten ($p=0,098$).

Weiterhin wurde der Unterschied verschiedener klinischer und histopathologischer Parameter in der Gruppe perioperativ transfundierter Patienten gegenüber der Gruppe, welche nicht perioperativ transfundiert wurde geprüft. In Tabelle 10 sind jene Parameter aufgelistet, bei welchen ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden konnte.

Tab. 10 Klinische und histopathologische Parameter, bei welchen ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe perioperativ transfundierter und nicht transfundierter Patienten gefunden wurde

Parameter	Signifikanz
pT- Stadium (gruppiert)	p=0,0004 (0,003)
Grading (gruppiert)	p=0,0007 (<0,0001)
Tumorarchitektur	p=0,019
Vaskuläre Invasion	p=0,01
präoperativer Hb- Wert	p<0,0001
ASA- Score (gruppiert)	p= 0,0495 (0,017)
Diabetes mellitus Typ 2	p=0,0097

In der Gruppe der perioperativ transfundierten Patienten war die relative Häufigkeit höherer pT-Stadien und höherer Grading Werte größer, als in der Gruppe nicht transfundierter Patienten (p=0,003 bzw. p<0,0001). In Abbildung 5 A ist das pT-Stadium unterteilt nach perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten dargestellt.

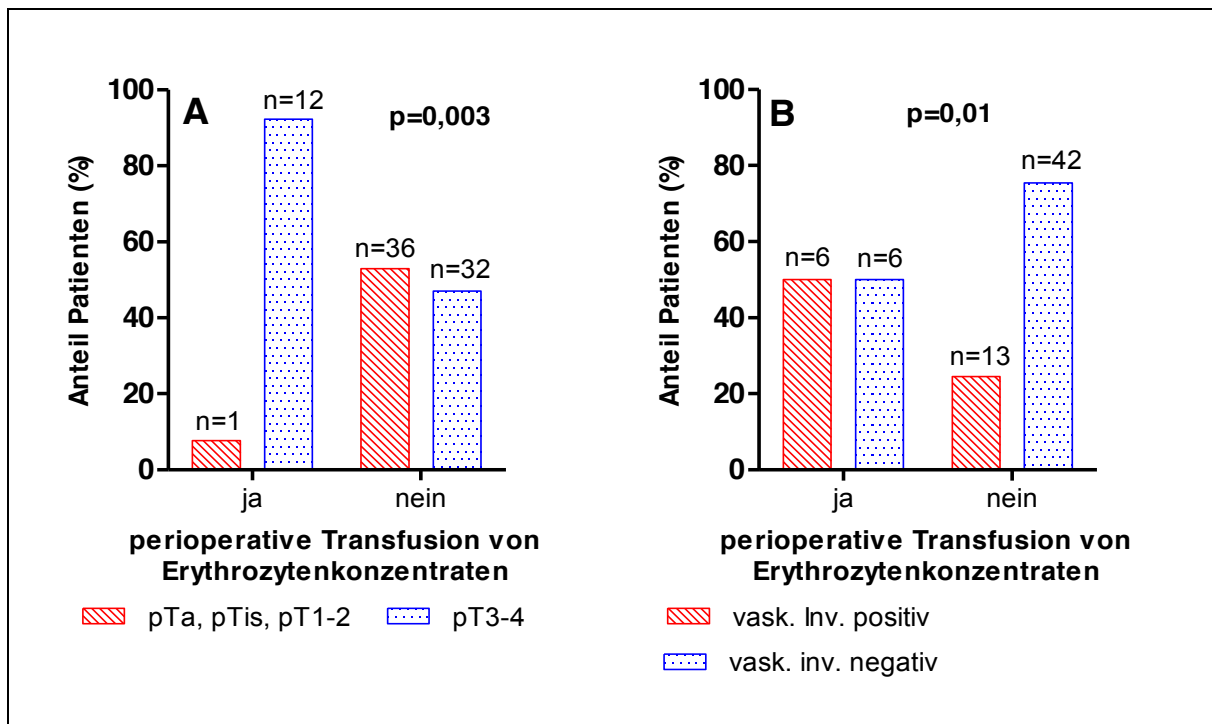


Abb. 5 A) pT- Stadium nach perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten: Unter den Patienten, welche perioperativ Erythrozytenkonzentrate erhielten, lag der Anteil der pTa, pTis, pT1-2 Tumoren bei 7,7%. 92,4% dieser Patienten hatten ein Tumorstadium pT3-4. Bei Patienten, die nicht perioperativ transfundiert wurden, lag der Anteil der pTa, pTis, pT1-2 Tumoren bei 53%. Der Anteil von pT3-4 Tumoren betrug hier 47,1%. Dieser Unterschied war im Chi²- Test signifikant (p=0,003). **B) Vaskuläre Invasion nach perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten:** Patienten, die perioperativ transfundiert wurden, hatten in 50% der Fälle Tumoren mit vaskulärer Invasion. Der Anteil der Urothelkarzinome mit vaskulärer Invasion bei Patienten, die keine perioperativen Erythrozytenkonzentrate erhalten hatten lag bei 15,4%. Dieser Unterschied erwies sich im exakten Test nach Fisher als signifikant (p=0,01).

Die Rate der Urothelkarzinome mit vaskulärer Invasion bei Patienten, welche perioperativ Erythrozytenkonzentrate erhielten lag bei 50% (n=6). Patienten, welche perioperativ keine Erythrozytenkonzentrate erhielten hatten nur in 15,4% (n=13) der Fälle Tumoren mit vaskulärer Invasion. Die Assoziation perioperativer Transfusion

von Erythrozytenkonzentraten und vaskulärer Invasion des Urothelkarzinoms erwies sich als signifikant ($p=0,01$) (siehe Abbildung 5 B).

Bezüglich der Tumorarchitektur lag die Rate sessiler CIS in der Gruppe perioperativ transfundierter Patienten bei 40% ($n=2$), in der Gruppe nicht transfundierter Patienten bei 2% ($n=1$) ($p=0,019$).

Weiterhin konnte eine Assoziation des präoperativen Hämoglobinwertes und der perioperativen Transfusionsrate gefunden werden. So lag der mittlere präoperative Hämoglobinwert in der Gruppe perioperativ transfundierter Patienten bei 11,42 g/dL (Standardabweichung 1,46 g/dL) gegenüber 13,56g/dL (Standardabweichung 1,28 g/dL) bei Patienten, welche keine perioperativen Erythrozytenkonzentrate erhalten hatten ($p<0,0001$).

In der Gruppe perioperativ transfundierter Patienten war die relative Häufigkeit höherer ASA- Score Werte höher als in der Gruppe perioperativ nicht transfundierter Patienten ($p=0,0495$). So ließ sich beobachten, dass 66,7% ($n=6$) der Patienten, welche perioperativ Erythrozytenkonzentrate erhielten einen ASA- Score von 3 bis 4 hatte, gegenüber 22,2% ($n=8$) in der Gruppe nicht transfundierter Patienten. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der Parameter ASA- Score lediglich bei 54,2% der Patienten zu erheben war.

Bezüglich des Volumenmanagements konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen transfundierter und nicht transfundierter Patienten gefunden werden. Dies gilt sowohl für die Gabe von Kristalloiden, wie auch für die Gabe von Kolloiden ($p=0,51$ bzw. $p=0,69$).

In der Gruppe perioperativ transfundierter Patienten lag der Anteil von Diabetikern (Typ 2 Diabetes) mit 53,9% ($n=7$) über jenem in der Gruppe nicht transfundierter Patienten, welcher bei 17,7% ($n=12$) lag ($p=0,0097$)(siehe Abbildung 6).

Das Patientenkollektiv wurde bezüglich des Parameters Diabetes mellitus Typ 2 aufgeteilt und auf Assoziationen hinsichtlich jener Parameter untersucht, welche mit einer perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten assoziiert waren.

Dabei konnte eine Assoziation von Diabetes mellitus Typ 2 mit dem präoperativen Hb- Wert gefunden werden ($p=0,021$). So lag der mittlere präoperative Hb-Wert in der Gruppe der Diabetiker bei 12,6 g/dL (Standardabweichung 1,8g/dL). Bei nicht-Diabetikern lag der präoperative Hb-Wert im Mittel bei 13,5g/dL (Standardabweichung 1,4g/dL).

Weiterhin konnte ein statistischer Trend für die Assoziation von Diabetes mellitus Typ 2 und die Tumorarchitektur gefunden werden ($p=0,092$). Hier hatten 18,2% ($n=2$) der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Urothelkarzinom mit sessiler Architektur. Der Anteil sessiler Tumoren bei den nicht- Diabetikern lag bei 2,2% ($n=1$).

Bezüglich der Parameter: pT- Stadium, Tumorgrading, vaskuläre Invasion und ASA-Score, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 gefunden werden ($p>0,05$).

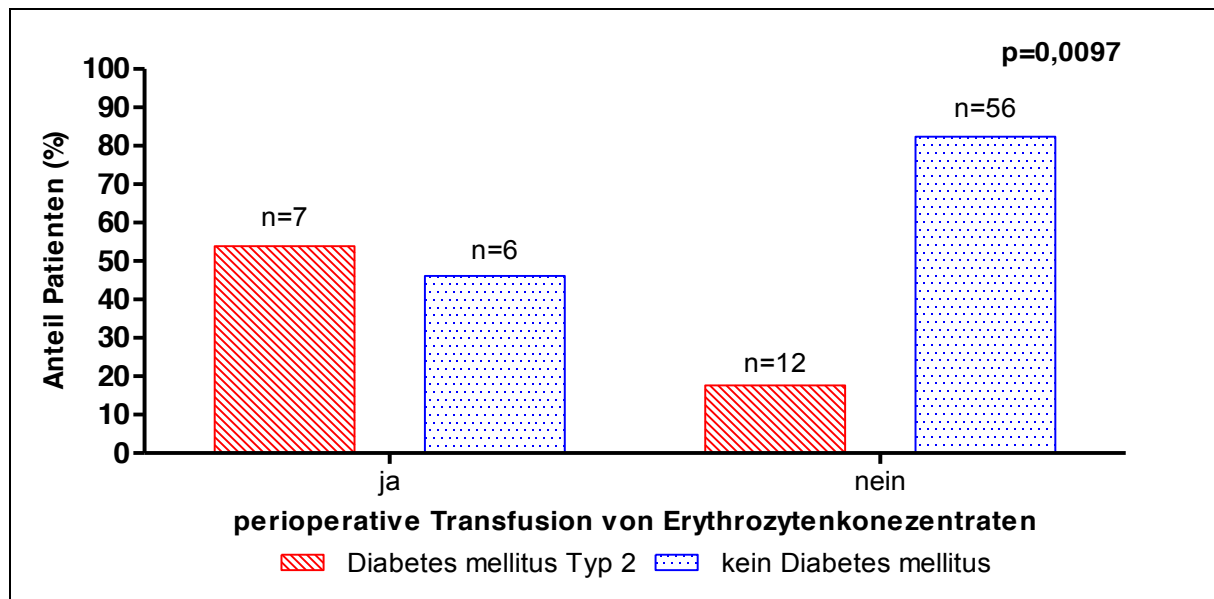


Abb. 6 Diabetes mellitus Typ 2 nach perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (p=0,0097): Patienten, welche perioperativ Erythrozytenkonzentrate erhielten, litten in 53,9% der Fälle an Diabetes mellitus Typ 2. Bei Patienten, welche nicht perioperativ transfundiert wurden, lag der Anteil an Diabetikern bei 17,7%. Dieser Unterschied erwies sich im exakten Test nach Fisher als signifikant (p=0,0097).

Für die in Tabelle 11 dargestellten Parameter konnte kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Gruppen perioperativ transfundierter und nicht transfundierter Patienten gefunden werden.

Tab. 11 Klinische und histopathologische Parameter, bei welchen kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe perioperativ transfundierter und nicht transfundierter Patienten gefunden wurde

Parameter	Signifikanz
Alter	p=0,31
Geschlecht	p=0,51
operatives Vorgehen (offen vs. laparoskopisch)	p=0,76
LVI	p=0,16
N-Status	p=1,0
intraoperativer Blutverlust	p=0,57
BMI +/- 30 kg/m ²	p=1,0
metabolisches Syndrom	p=0,2
Kristalloide	p=0,51
Kolloide	p=0,69

LVI= Lymphovaskuläre Invasion

4.3 Das metabolische Syndrom

In der untersuchten Kohorte konnten 10 Patienten (12,2%) identifiziert werden, bei welchen die Diagnosekriterien für das metabolische Syndrom erfüllt wurden.

Tab. 12 Metabolisches Syndrom und seine Komponenten

<i>Diabetes mellitus Typ 2 (%)</i>		n= 82
Ja	20 (24,4%)	
Nein	62 (75,6%)	
<i>BMI (kg/m²)</i>		n=80
Mittelwert	27,34	
Median	27,0	
Spannweite	25 (17-42)	
<i>BMI (%)</i>		n=80
<30 kg/m ²	56 (70,0%)	
≥30 kg/m ²	24 (30%)	
<i>Hypercholesterinämie (%)</i>		n=82
Ja	33 (40,2%)	
Nein	49 (59,8%)	
<i>Arterielle Hypertonie bei Pat. mit Diabetes mellitus Typ 2 (%)</i>		n=19
Ja	18 (94,7%)	
Nein	1 (5,3%)	
<i>Metabolisches Syndrom (%)</i>		n= 82
Ja	10 (12,2%)	
Nein	72 (87,8%)	

In Abbildung 7 A ist die Überlebenszeit in Monaten nach metabolischem Syndrom aufgeführt. Das erwartete mittlere Überleben der Patienten mit metabolischem Syndrom lag bei 12,2 Monaten (Standardabweichung 1,41 Monate). Das erwartete mittlere Überleben der Patienten ohne metabolisches Syndrom lag bei 60,6 Monaten (Standardabweichung 4,51). Insgesamt lag die Mortalität, über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet, in der Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom bei 50% (n=5) gegenüber 43,1% (n=31) in der Gruppe der Patienten ohne metabolisches Syndrom. Bezüglich des Unterschiedes in der Überlebenszeit konnte mit dem Log-Rank Test keine Signifikanz gefunden werden (p=0,3).

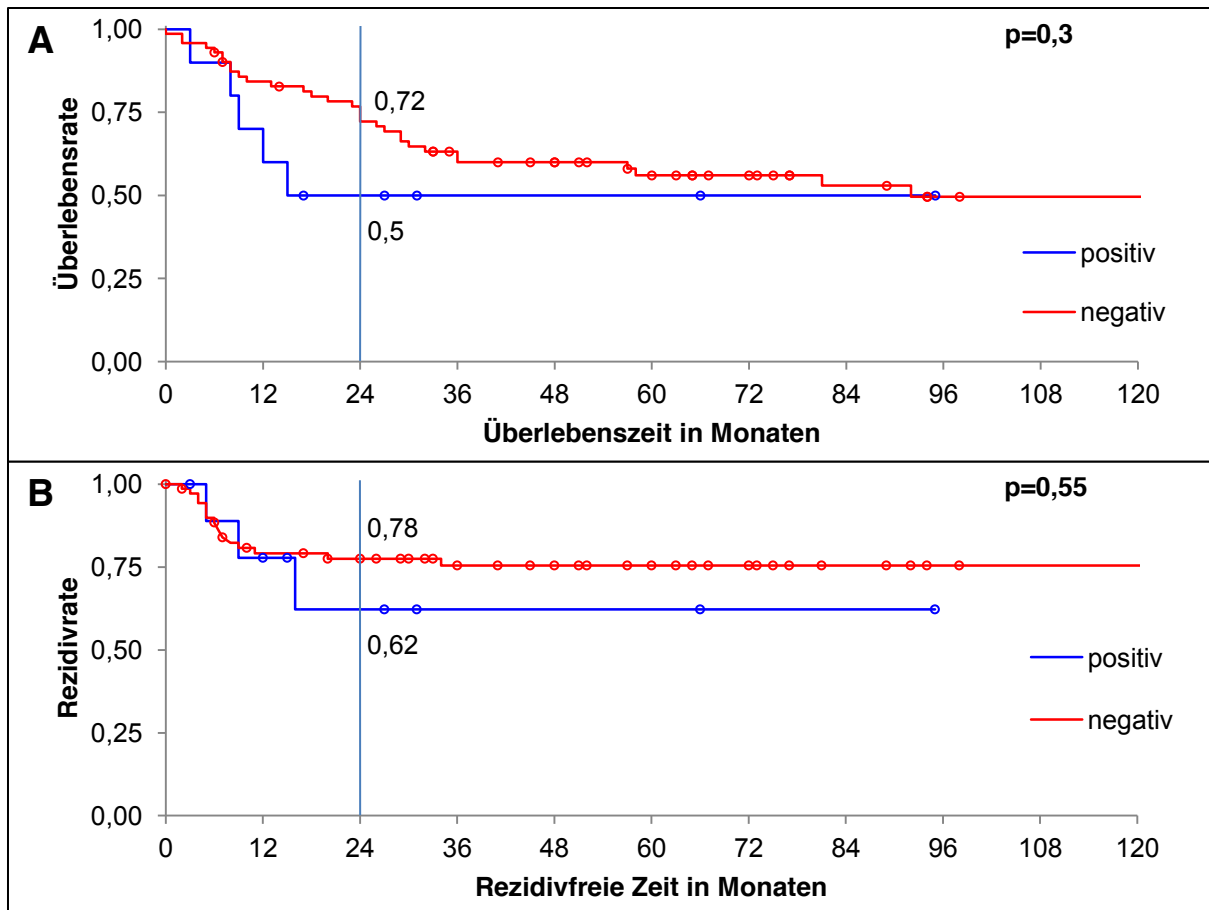


Abb. 7 A) Überlebenszeit in Monaten nach metabolischem Syndrom: Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei Patienten mit metabolischem Syndrom bei 50% gegenüber 72% bei Patienten, die nicht an einem metabolischen Syndrom litten. Dieser Unterschied erwies sich im Log-Rank Test als nicht signifikant ($p=0,3$). **B) Rezidivfreie Zeit in Monaten nach metabolischem Syndrom:** Der Anteil der Patienten mit metabolischem Syndrom, welche nach 24 Monaten kein Rezidiv erlitten lag bei 62%. Demgegenüber lag der Anteil in der Gruppe der Patienten, ohne metabolisches Syndrom bei 78%. Dieser Unterschied war im Log-Rank Test nicht signifikant ($p=0,55$).

In Abbildung 7 B ist die rezidivfreie Zeit in Monaten nach metabolischem Syndrom graphisch dargestellt. In der Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom lag die erwartete mittlere rezidivfreie Zeit bei 13,9 Monaten gegenüber 27,9 Monaten in der Gruppe der Patienten ohne metabolisches Syndrom (Standardabweichung 1,64 Monate bzw. 1,44 Monate). Die Rezidivrate über den gesamten Zeitraum betrachtet lag bei 30% ($n=3$) bei Patienten mit - und bei 22,2% ($n=16$) bei Patienten ohne metabolisches Syndrom. Für den Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der rezidivfreien Zeit konnte mit dem Log-Rank Test keine Signifikanz gefunden werden ($p=0,55$).

Die Blasenrezidivrate bei Patienten mit metabolischem Syndrom lag bei 12,5% ($n=1$) über den gesamten Beobachtungszeitraum. 47% ($n=31$) der Patienten ohne metabolisches Syndrom hatten in der gleichen Zeit ein Blasenrezidiv. Die erwartete mittlere Zeit bis zum Blasenrezidiv lag bei Patienten mit metabolischem Syndrom bei 39 Monaten. Bei Patienten ohne metabolisches Syndrom hingegen lag sie bei 21,3 Monaten (Standardabweichung 1,66 Monate). Im Log-Rank Test ergab sich keine statistische Signifikanz für den beschriebenen Unterschied ($p=0,13$).

Die Subgruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom wurde der Gruppe der Patienten ohne metabolisches Syndrom bezüglich verschiedener klinische und histopathologischer Parameter gegenübergestellt. In Tabelle 13 sind jene Parameter

aufgelistet, bei denen sich ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Subgruppen ergab.

Tab. 13 Klinische und histopathologische Parameter, bei welchen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen von Patienten mit und ohne metabolischem Syndrom gefunden wurde

Parameter	Signifikanz
pT-Stadium (gruppiert)	p=0,049 (p=0,5)
Grading (gruppiert)	p=0,2 (p=0,02)
vaskuläre Invasion	p=0,026
konkomitantes Cis	p=0,0997*
präoperativer Hb- Wert	p=0,03
CRP (gruppiert +/- 10mg/dL)	p=0,0489 (p=0,04)

*statistische Tendenz $p < 0,10$

Bei der Gruppe der Patienten mit metabolischen Syndrom traten proportional signifikant mehr Fälle mit höheren pT-Stadien auf ($p=0,049$). Da für die einzelnen pT-Stadien nur eine geringe Patientenzahl vorlag, wurden die pT-Stadien gruppiert (siehe Tabelle 6). Hierbei war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu finden ($p=0,5$) (siehe Abbildung 8).

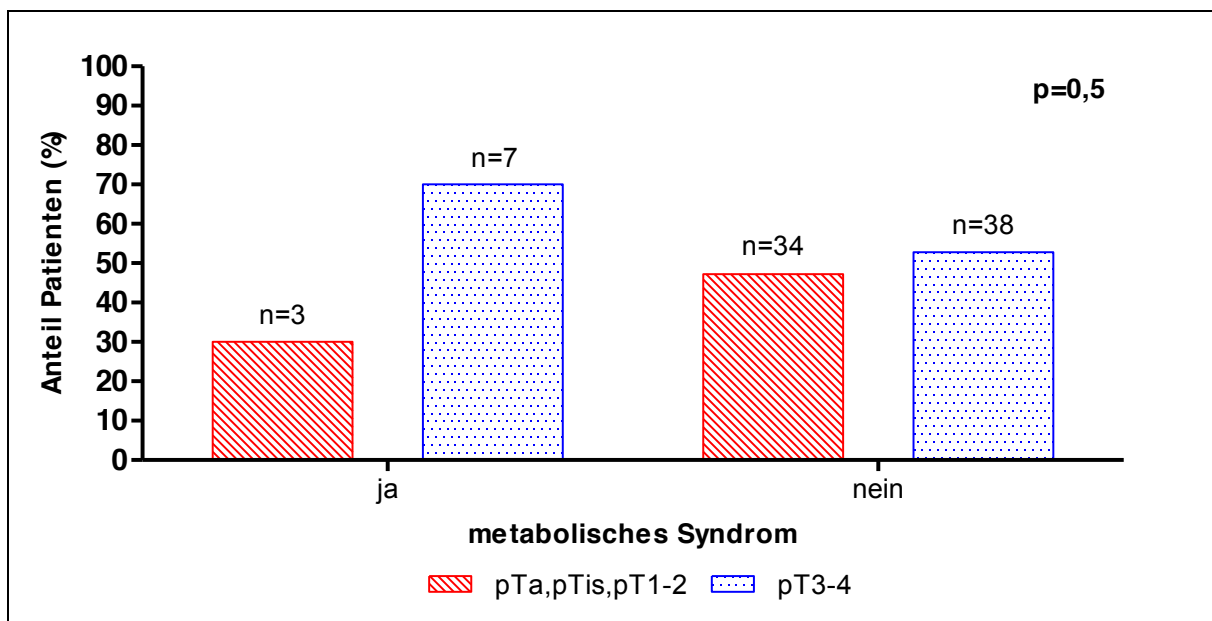


Abb. 8 pT- Stadium gruppiert nach metabolischem Syndrom: In der Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom lag der Anteil der Patienten mit pT3-4 Tumoren bei 70%. In der Gruppe der Patienten, welche nicht an einem metabolischen Syndrom litten, beträgt dieser Anteil 52,8%. Im exakten Test nach Fisher erwies sich dieser Unterschied als nicht- signifikant ($p=0,5$).

Bezüglich des Gradings ließ sich kein signifikanter Unterschied Zwischen den beiden Gruppen finden ($p=0,2$). Da auch hier für die einzelnen Grading- Untergruppen eine geringe Fallzahl vorlag, wurden diese zusammengefasst (siehe Tabelle 6). Hierbei lag der Anteil der höhergradig entdifferenzierten Tumoren bei 80% ($n=8$) in der Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom gegenüber 38,6% ($n=28$) in der Gruppe der Patienten ohne metabolisches Syndrom ($p=0,02$) (siehe Abbildung 9A).

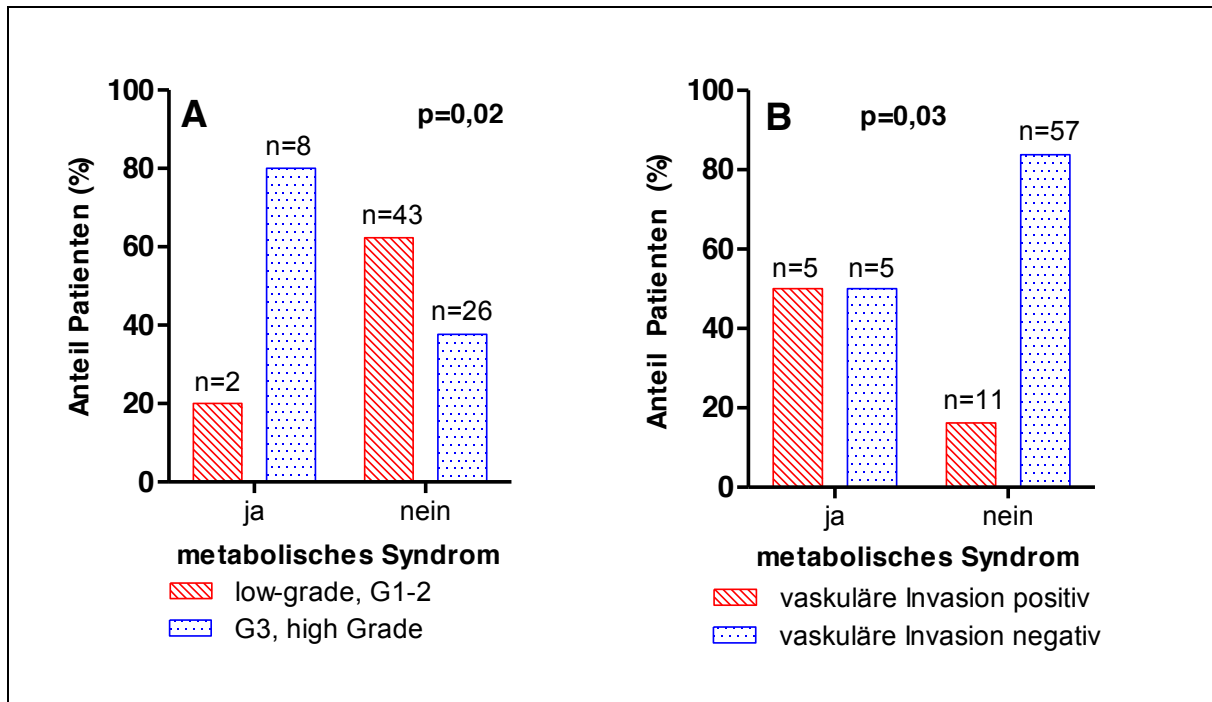


Abb. 9 A) Grading gruppiert nach metabolischem Syndrom: In der Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom lag der Anteil der G3 und high Grade Tumoren bei 80%. Im Vergleich dazu betrug der Anteil der G3 und high-Grade Tumoren in der Gruppe der Patienten, welche nicht am metabolischen Syndrom litten 39,4%. Im exakten Test nach Fisher ergab sich für diesen Unterschied ein signifikantes Ergebnis ($p=0,02$). **B) Vaskuläre Invasion nach metabolischem Syndrom:** Patienten mit metabolischem Syndrom hatten in 50% der Fälle Urothelkarzinome mit vaskulärer Invasion. In der Gruppe der Patienten, welche nicht am metabolischen Syndrom litten, lag dieser Anteil bei 16,2%. Dieser Unterschied erwies sich im exakten Test nach Fisher als signifikant ($p=0,03$).

In der Patientengruppe mit metabolischem Syndrom konnte bei 50% ($n=5$) der Patienten eine vaskuläre Invasion des Tumors festgestellt werden. Dieser Anteil lag signifikant über jenem, bei der Gruppe der Patienten ohne metabolisches Syndrom ($p=0,03$). Hier konnte bei 16,2% ($n=11$) der Patienten eine vaskuläre Invasion des Tumors gefunden werden (siehe Abbildung 9B).

Weiterhin ließ sich eine signifikante Assoziation des metabolischen Syndroms und des präoperativen Hb- Wertes feststellen ($p=0,03$). Der mittlere präoperative Hb-Wert lag in der Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom bei 12,3 g/dL (Standardabweichung 2,06 g/dL) gegenüber 13,4 g/dL (Standardabweichung 1,39 g/dL) in der Gruppe der Patienten ohne metabolisches Syndrom.

Es konnte außerdem ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des CRP Wertes gefunden werden ($p=0,048$). In der Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom lag der mittlere präoperative CRP- Wert bei 27,5 mg/dL (Standardabweichung 34,74 mg/dL). Bei jenen Patienten ohne metabolisches Syndrom lag der mittlere präoperative CRP-Wert bei 19,8 mg/dL (Standardabweichung 38,2 mg/dL). Wegen der geringen Fallzahl wurde auch hier eine Gruppierung des CRP- Wertes vorgenommen mit einem Grenzwert von 10,0 mg/dL. In der Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom lag der Anteil der Patienten, welche einen präoperativen CRP-Wert von über 10 mg/dL hatten bei 62,5% ($n=5$) gegenüber 23,3% ($n=10$) in der Gruppe der Patienten ohne metabolisches Syndrom ($p=0,039$).

Bezüglich der präoperativen Leukozytenzahl konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p=0,98$). Patienten mit metabolischem Syndrom hatten im Mittel $7,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ Leukozyten (Standardabweichung $2,04 \times 10^3/\mu\text{L}$). Patienten, welche nicht

am metabolischen Syndrom erkrankt waren, hatten eine mittlere präoperative Leukozytenzahl von $7,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Standardabweichung $2,91 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Ein statistischer Trend konnte ($p < 0,10$) für den Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Vorliegens eines konkomitanten Carcinoma in situ (Cis) festgestellt werden ($p = 0,0997$). In der Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom lag der Anteil der Patienten mit konkomitantem Cis bei 20% ($n = 2$) gegenüber 8,5% ($n = 6$) in der Gruppe der Patienten ohne metabolisches Syndrom.

In Tabelle 14 sind jene Parameter aufgeführt, für welche kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom und der Gruppe der Patienten ohne metabolisches Syndrom, gefunden werden konnte.

Tab. 14 Klinische und histopathologische Parameter, bei welchen kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den Gruppen von Patienten mit und ohne metabolischem Syndrom gefunden wurde

Parameter	Signifikanz
Alter	$p = 0,43$
Geschlecht	$p = 0,72$
operatives Vorgehen (offen vs. laparoskopisch)	$p = 0,48$
LVI	$p = 0,27$
N-Status	$p = 0,62$
präoperative Leukozytenzahl	$p = 0,98$
ASA- Score (gruppiert)	$p = 0,18$ ($p = 0,36$)

4.4 Einfluss histopathologischer Parameter

Neben dem Einfluss der Transfusion perioperativer Erythrozytenkonzentrate und des metabolischen Syndroms auf Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und Blasenrezidiv- freies Überleben, wurde die Kohorte auch auf den Einfluss histopathologischer Parameter auf die jeweiligen Endpunkte untersucht. Dafür wurde das Patientenkollektiv entsprechend der Verteilung verschiedener histopathologischer Parameter unterteilt und die so entstehenden Subgruppen miteinander bezüglich der oben genannten Endpunkte verglichen.

4.4.1 Gesamtüberleben

In Tabelle 15 sind die histopathologischen Parameter aufgelistet, bei denen sich im Patientenkollektiv signifikante Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens im Log- Rank Test ergaben.

Tab. 15 Signifikante Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben nach histopathologischen Parametern (Log- Rank Test)

Parameter	Signifikanz
pT-Stadium gruppiert	p=0,0003
Grading gruppiert	p=0,0006
vaskuläre Invasion	p=0,001
lymphovaskuläre Invasion	p=0,002
Lymphknotenstatus	p=0,0016
Rezidiv	p<0,0001
Tumorarchitektur	p=0,096

Nach Unterteilung der Kohorte in pT- Stadien ließ sich beobachten, dass Patienten der Gruppe mit pT3 und pT4 Tumoren (n=45) ein erwartetes mittleres Gesamtüberleben von 31,4 Monaten hatten (Standardabweichung 3,49 Monate). Die Mortalität lag in dieser Gruppe bei 60% (n=27). Die Patienten der Gruppe mit pTa, pTis, pT1 oder pT2 Tumoren (n=38) hingegen wiesen ein erwartetes mittleres Gesamtüberleben von 76,5 Monaten auf (Standardabweichung 4,93 Monate). Hier lag die Mortalität bei 26,3% (n=10). Dieser Unterschied erwies sich im Log-Rank Test als signifikant (p=0,0003).

In der multivariaten Analyse war für das pT-Stadium kein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben zu finden (HR=1,91; 95%-KI=0,76-4,78; p=0,17) (vgl. Tabelle 16).

Ähnliches ließ sich bei Unterteilung der Kohorte nach Tumor Grading beobachten. So lag das erwartete mittlere Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit G3 und high Grade Tumoren (n=36) bei 31,1 Monaten (Standardabweichung 3,99 Monate). In der Gruppe verstarben 61,1% (n=22) der Patienten. Bei Patienten mit low- Grade, G1 oder G2 Tumoren (n=46) lag das erwartete mittlere Gesamtüberleben hingegen bei 63,5 Monaten (Standardabweichung 4,33 Monate). Dabei betrug die Mortalität 30,4% (n=14). Auch hier erwies sich der Unterschied im Log-Rank Test als signifikant (p=0,0006).

In der multivariaten Analyse war das Tumor Grading nicht mit dem Gesamtüberleben zu assoziieren (HR=1,06; 95%-KI=0,41-2,73; p=0,91) (vgl. Tabelle 16).

In Abbildung 10 ist das Gesamtüberleben in Monaten bei Patienten mit Tumoren mit und ohne vaskuläre Invasion graphisch dargestellt. 68,8% (n=11) der Patienten mit Tumoren mit vaskulärer Invasion verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Hierbei lag das erwartete Gesamtüberleben bei 19,7 Monaten (Standardabweichung 3,55 Monate). In der Gruppe der Patienten mit Tumoren ohne vaskuläre Invasion lag die Mortalität bei 39,7% (n=25), bei einem erwarteten mittleren Überleben von 64 Monaten (Standardabweichung 4,65 Monate). Es wurde ein signifikanter Unterschied im Log- Rank Test gefunden (p=0,001).

In der multivariaten Analyse war keine Signifikanz für diesen Zusammenhang zu finden (HR=1,50; 95%-KI=0,68-3,32; p=0,32) (vgl. Tabelle 16)

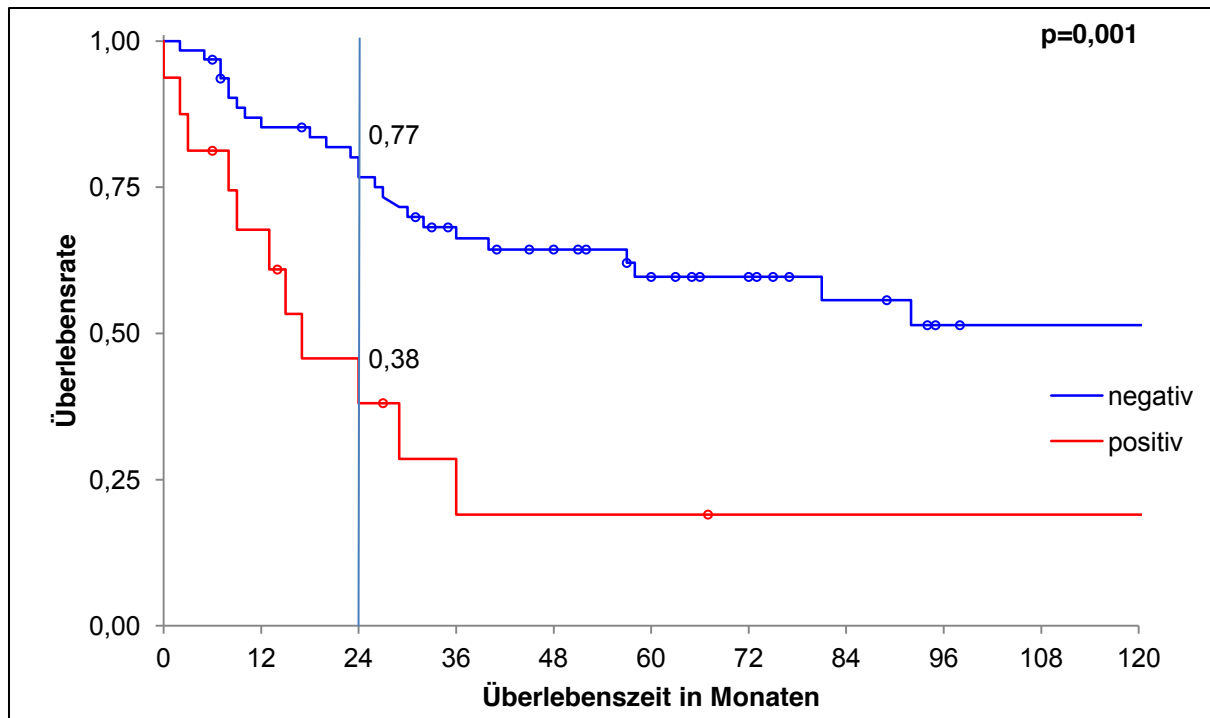


Abb. 10 Gesamtüberleben in Monaten nach vaskulärer Invasion: Die 2-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit Tumoren mit vaskulärer Invasion lag bei 38%. In der Gruppe der Patienten mit Tumoren, welche keine vaskuläre Invasion aufwiesen, lag die Überlebensrate nach 2 Jahren bei 78%. Der dargestellte Unterschied erwies sich im Log-Rank Test als signifikant ($p=0,001$).

Abbildung 11 zeigt die Überlebenszeit nach Monaten bei Patienten mit Tumoren, welche eine lymphovaskuläre Invasion zeigten gegenüber jenen, bei denen keine lymphovaskuläre Invasion gefunden werden konnte. Die Mortalität bei Patienten mit Tumoren mit lymphovaskulärer Invasion lag bei 63,2% ($n=12$) bei einem erwarteten mittleren Überleben von 20,7 Monaten (Standardabweichung 3,55 Monate). In der Gruppe jener Patienten mit Tumoren, welche keine lymphovaskuläre Invasion aufwiesen, lag die Mortalität bei 37,5% ($n=18$) bei einem erwarteten mittleren Überleben von 44,2 Monaten (Standardabweichung 3,04 Monate). Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen im Log-Rank Test gefunden werden ($p=0,002$).

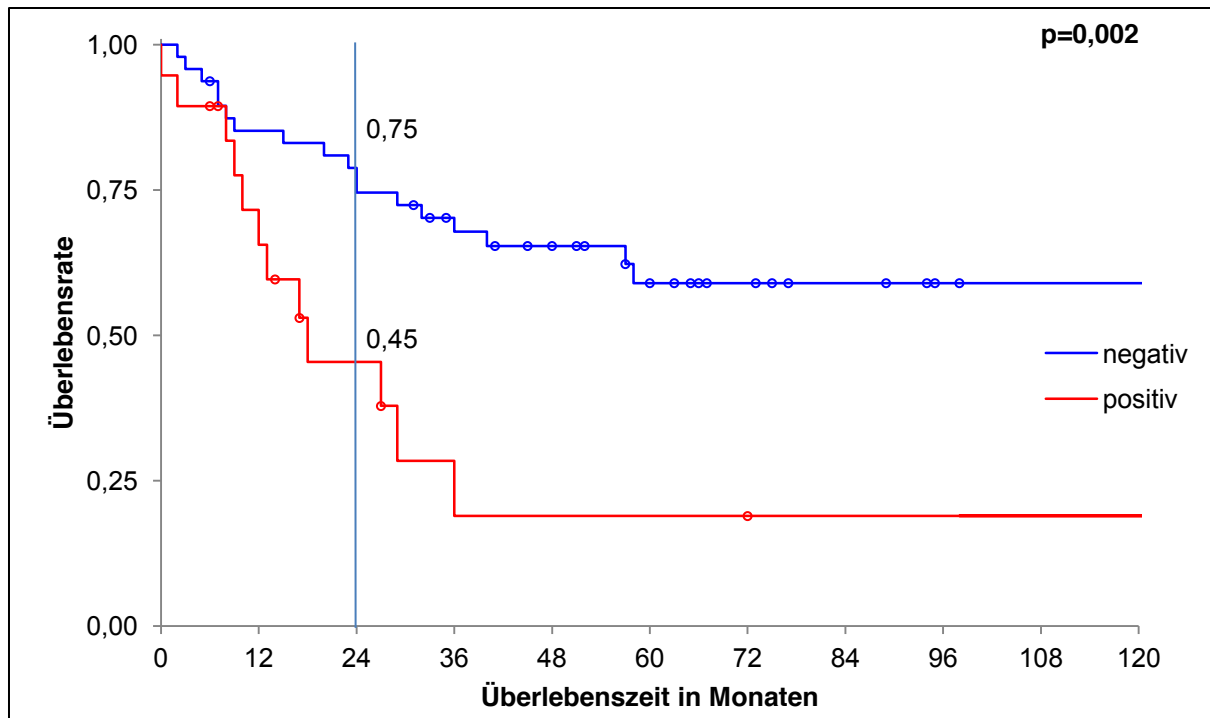


Abb. 11 Überlebenszeit in Monaten nach lymphovaskulärer Invasion: Die 2-Jahresüberlebensrate betrug in der Gruppe der Patienten mit Urothelkarzinomen, welche eine lymphovaskuläre Invasion aufwiesen 45%. In der Gruppe der Patienten mit Tumoren, welche keine lymphovaskuläre Invasion hatten, lag die Überlebensrate nach 2 Jahren bei 75%. Der graphisch dargestellte Unterschied erwies sich auch im Log-Rank Test als signifikant ($p=0,002$).

In Abbildung 12 ist die Überlebenszeit in Monaten für Patienten mit Lymphknoten positivem und negativem Befund abgebildet. 81,8% ($n=9$) der Patienten mit nodal-positivem Befund verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Das erwartete mittlere Überleben lag in dieser Gruppe bei 19 Monaten (Standardabweichung 4,18 Monate). In der Gruppe der Patienten mit negativem Nodalstatus lag die Mortalität bei 38,9% ($n=28$) mit einem erwarteten mittleren Überleben von 63,5 Monaten (Standardabweichung 4,47 Monate). Dieser Unterschied erwies sich im Log-Rank Test als signifikant ($p=0,0016$).

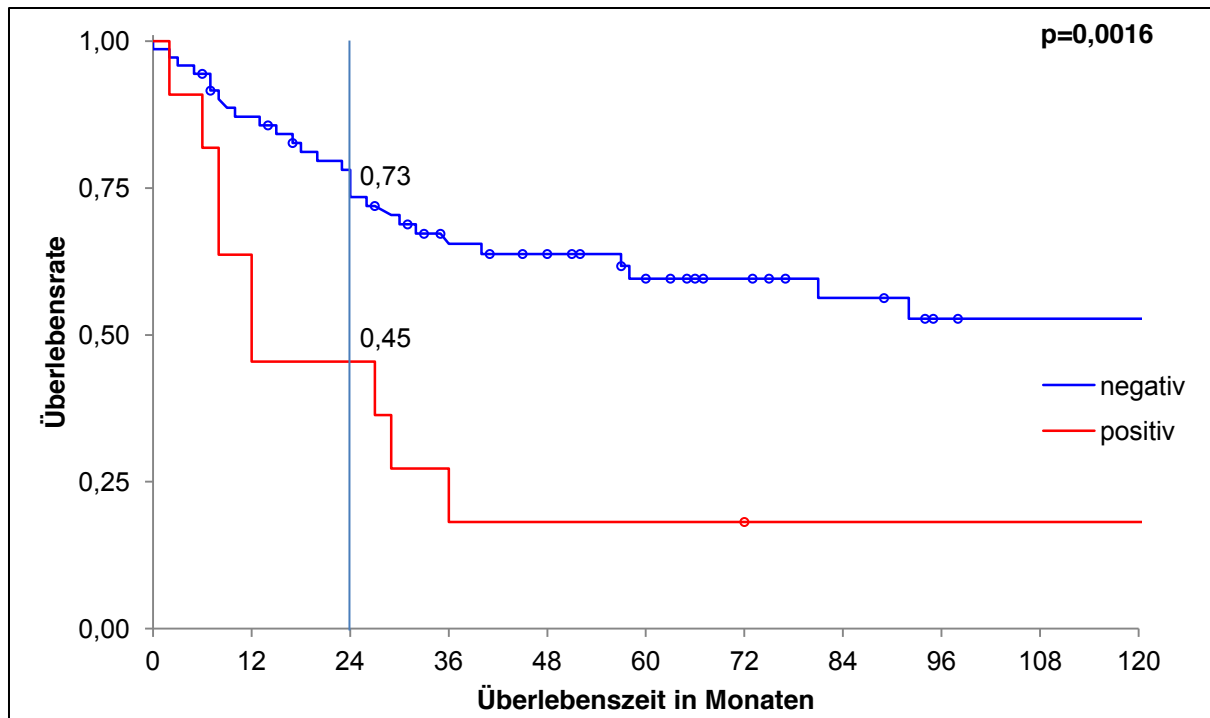


Abb. 12 Überlebenszeit in Monaten nach Lymphknotenbefall: Die 2-Jahresüberlebensrate in der Gruppe der Patienten mit Lymphknotenbefall betrug 45%. Patienten, deren Lymphknoten zum Zeitpunkt der Diagnose nicht befallen waren hatten eine Überlebensrate von 73% nach 2 Jahren. Der dargestellte Unterschied erwies sich im Log-Rank Test als signifikant ($p=0,0016$).

Desweiteren konnte eine signifikante Assoziation von Rezidivaufreten und Gesamtüberleben im Log-Rank Test festgestellt werden ($p<0,0001$). Die Mortalität bei Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv hatten lag bei 85% ($n=17$) mit einer erwarteten mittleren Überlebenszeit von 21,7 Monate (Standardabweichung 3,78 Monate). In der Gruppe der Patienten, welche kein Rezidiv erlitten lag die Mortalität bei 31,8% ($n=20$) bei einem erwarteten mittleren Überleben von 63,9 Monaten (Standardabweichung 4,54 Monate). Dies ließ sich auch in der multivariaten Analyse bestätigen. Hier war das Mortalitätsrisiko für Patienten, welche innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv erlitten mehr als drei Mal höher als bei Patienten, die kein Rezidiv hatten ($HR=3,59$; 95%-KI=1,46-8,78; $p=0,005$) (vgl. Tabelle 16).

Für den Parameter Tumorarchitektur ergab sich zwischen den Gruppen der Patienten mit papillären Tumoren gegenüber den Patienten mit sessilen Tumoren zwar kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Überlebenszeit, jedoch ließ sich eine statistische Tendenz zeigen ($p=0,096$). So lag die Mortalität bei Patienten mit sessilen Tumoren bei 66,7% ($n=2$) mit einem erwarteten mittleren Überleben von 5,7 Monaten (Standardabweichung 1,54 Monate). In der Gruppe der Patienten mit papillären Tumoren verstarben 36,4% ($n=20$) innerhalb des Beobachtungszeitraums. Hier lag das erwartete mittlere Überleben bei 59,4 Monaten (Standardabweichung 4,13 Monate).

Weder für das Patientenalter noch für das Geschlecht ließ sich ein signifikanter Unterschied noch eine statistische Tendenz der jeweiligen Subgruppen feststellen ($p>0,05$).

Tab. 16 Zusammenhang zwischen klinischen und histopathologischen Parametern und Gesamtüberleben in der multivariaten Cox- Regressionsanalyse

	p-Wert	Hazard Ratio	95%- KI
<i>multivariate Analyse</i>			
EK- Gabe	0,005	4,04	1,53-10,69
pT-Stadium gruppiert	0,17	1,91	0,76-4,78
Grading gruppiert	0,91	1,06	0,41-2,73
Vaskuläre Invasion	0,32	1,50	0,68-3,32
Rezidiv	0,005	3,59	1,46-8,78
C- Index		0,79	

KI= Konfidenzintervall

4.4.2 Rezidivfreies Überleben

Tabelle 17 beschreibt histopathologische Parameter, bei welchen eine signifikante Assoziation mit dem rezidivfreien Überleben gefunden werden konnte.

Tab. 17 Signifikante Unterschiede im Bezug auf das rezidivfreie Überleben nach histopathologischen Parametern (Log-Rank Test)

Parameter	Signifikanz
pT- Stadium gruppiert	p=0,008
Grading gruppiert	p=0,0002
vaskuläre Invasion	p=0,028
lymphovaskuläre Invasion	p=0,046
Lymphknotenstatus	p=0,034
konkomitantes Cis	p=0,04
Lokalisation	p=0,08*

Cis= Carcinoma in situ

**Signifikanzniveau $p < 0,1$*

Bei Patienten mit einem pT3 bzw. pT4 Tumor trat in 33,3% der Fälle (n=15) ein Rezidiv auf. Hierbei lag die erwartete mittlere Zeit bis zum Rezidiv bei 15,1 Monaten (Standardabweichung 1,11 Monate). In der Gruppe der Patienten mit pTa, pTis, pT1 und pT2 Tumoren erlitten 13,2% (n=5) der Patienten ein Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums. Hier lag die erwartete mittlere Zeit bis zum Rezidiv bei 31,7 Monaten (Standardabweichung 1,29 Monate). Es konnte eine signifikante Assoziation von höheren Tumorstadien und dem Auftreten eines Rezidivs sowie der Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs gefunden werden (p=0,008). In der multivariaten Analyse war dieser Zusammenhang nicht signifikant (HR=2,67; 95%-KI=0,67-10,56; p=0,16) (vgl. Tabelle 18).

Auch bei dem Parameter Tumor Grading konnte eine Assoziation von Auftreten eines Rezidivs sowie Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs festgestellt werden (p=0,0002). So lag die Rezidivrate bei Patienten mit G3 und high- Grade Tumoren bei 41,7% (n=15). Die erwartete mittlere Zeit bis zum Rezidiv betrug in dieser Gruppe 22 Monate (Standardabweichung 2,5 Monate). In der Gruppe der Patienten mit low-grade, G1 und G2 Tumoren traten in 10,9% (n=5) der Fälle ein Rezidiv auf. Hier lag die erwartete mittlere Zeit bis zum Rezidiv bei 22,4 Monaten (Standardabweichung 0,88 Monate). In der multivariaten Analyse bestätigte sich dieser Zusammenhang (HR=3,54; 95%-KI=1,01-12,43; p=0,049) (vgl. Tabelle 18).

In Abbildung 13 ist die rezidivfreie Zeit in Monaten nach vaskulärer Invasion dargestellt. Es konnte eine signifikante Assoziation der vaskulären Invasion und dem Auftreten eines Rezidivs sowie der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs gefunden werden ($p=0,028$). Bei Patienten mit vaskulärer Invasion trat in 37,5% der Fälle ($n=6$) ein Rezidiv auf, wobei die erwartete mittlere Zeit bis zum Rezidiv bei 14,3 Monaten lag (Standardabweichung 2,2 Monate). In der Gruppe der Patienten bei denen das Urothelkarzinom keine vaskuläre Invasion aufwies lag die Rezidivrate bei 20,6% ($n=13$). Hier wurde ein erwartetes mittleres Überleben von 28,9 Monaten beobachtet (Standardabweichung 1,41 Monate). In der multivariaten Analyse ließ sich dieser Zusammenhang nicht bestätigen ($HR=1,48$; 95%-KI=0,44-4,97; $p=0,53$) (vgl. Tabelle 18).

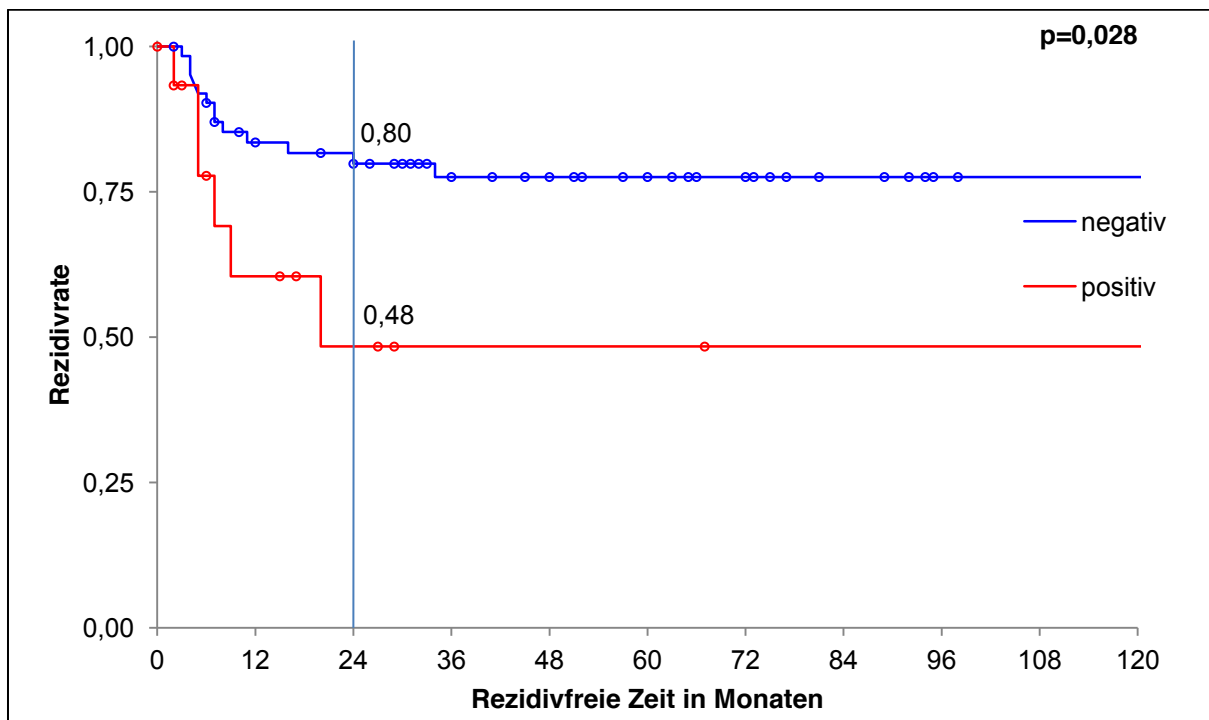


Abb. 13 Rezidivfreie Zeit in Monaten nach vaskulärer Invasion: Nach 24 Monaten betrug der Anteil der Patienten mit Urothelkarzinomen mit vaskulärer Invasion, welche kein Rezidiv erlitten hatten 48%. In der Gruppe der Patienten mit Tumoren ohne vaskuläre Invasion lag dieser Anteil bei 80%. Der dargestellte Unterschied erwies sich im Log-Rank Test als signifikant ($p=0,028$).

Auch für die lymphovaskuläre Invasion des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege konnte sowohl mit dem Auftreten eines Rezidivs sowie auch mit der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs assoziiert werden ($p=0,046$) (siehe Abbildung 14). In der Gruppe der Patienten mit Tumoren, die eine lymphovaskuläre Invasion aufwiesen, lag die Rezidivrate bei 36,8% ($n=7$). Die erwartete mittlere Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs betrug 12,1 Monate (Standardabweichung 1,39 Monate). Bei Patienten mit Tumoren, bei welchen keine lymphovaskuläre Invasion zu finden war, traten in 20,8% der Fälle ($n=10$) Rezidive auf. Hier lag die erwartete mittlere Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs bei 29,1 Monaten (Standardabweichung 1,62 Monate). Die multivariate Analyse zeigte jedoch ein nicht signifikantes Ergebnis für diesen Zusammenhang ($HR=1,01$; 95%-KI=0,31-3,26; $p=0,99$) (vgl. Tabelle 18).

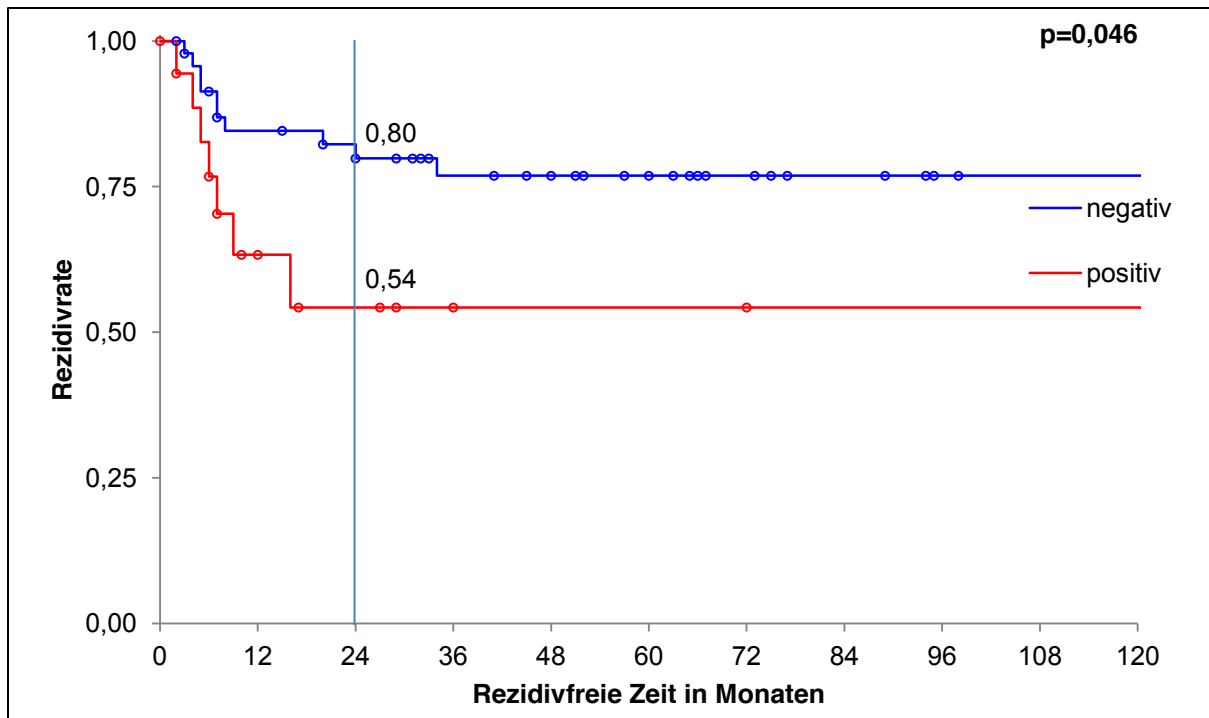


Abb. 14 Rezidivfreie Zeit in Monaten nach lymphovaskulärer Invasion: Nach 24 Monaten betrug der Anteil der Patienten mit Tumoren, welche eine lymphovaskuläre Invasion aufwiesen, die kein Rezidiv erlitten hatten 54%. In der Gruppe der Patienten mit Tumoren ohne lymphovaskuläre Invasion lag dieser Anteil bei 80%. Der dargestellte Unterschied erwies sich im Log-Rank Test als signifikant ($p=0,046$).

Ein positiver Lymphknotenstatus konnte in der vorliegenden Kohorte mit dem Auftreten von Rezidiven und der Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs assoziiert werden ($p=0,03$) (siehe Abbildung 15). So lag die Rezidivrate bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus bei 45,5% ($n=11$). Die erwartete mittlere rezidivfreie Zeit lag bei 7,7 Monaten (Standardabweichung 0,65 Monate). In der Gruppe der Patienten mit negativem Lymphknotenstatus traten in 20,8% der Fälle ($n=15$) Rezidive auf. Hier lag die erwartete mittlere rezidivfreie Zeit bei 28,7 Monaten (Standardabweichung 1,33 Monate).

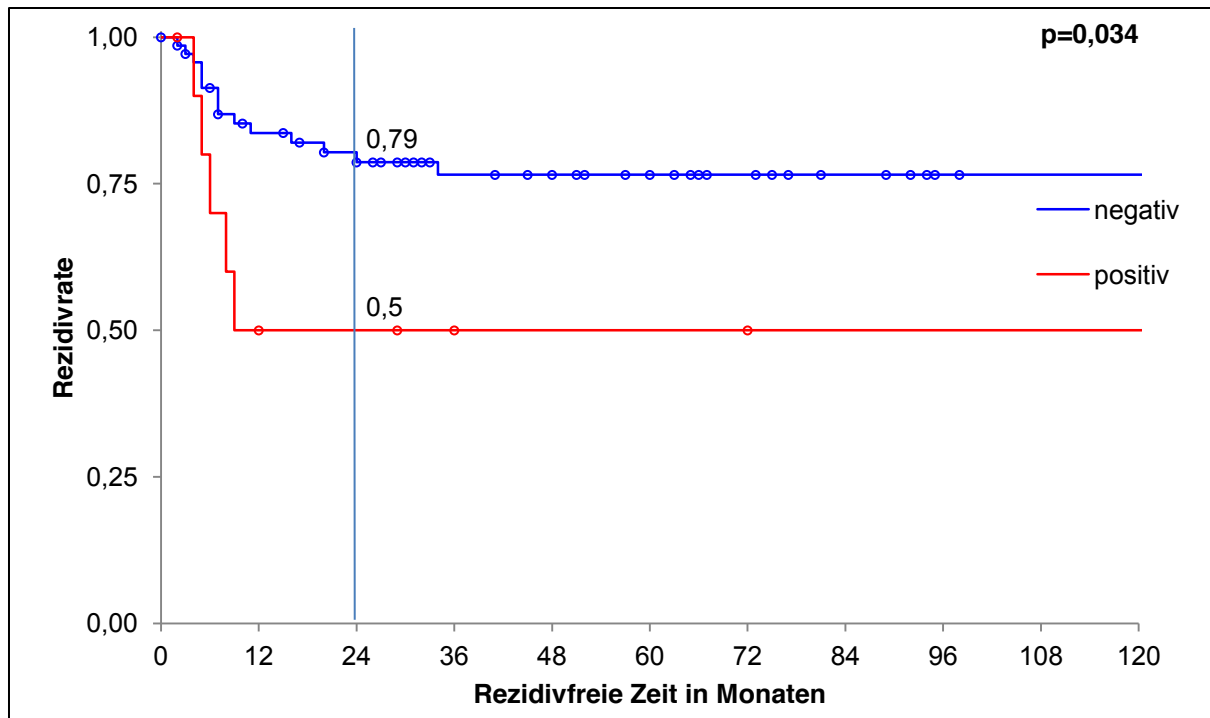


Abb. 15 Rezidivfreie Zeit in Monaten nach Lymphknoten Status: Nach 2 Jahren lag der Anteil der Patienten, mit positivem Lymphknoten Status bei Diagnose, welche kein Rezidiv erlitten hatten bei 50%. In der Gruppe der Patienten mit negativem Lymphknoten Status bei Diagnose betrug dieser Anteil 79%. Der dargestellte Unterschied erwies sich im Log-Rank Test als signifikant ($p=0,034$).

Es konnte weiterhin eine Assoziation zwischen dem Vorliegen eines konkomitanten Cis mit dem Auftreten eines Rezidivs sowie der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs festgestellt werden ($p=0,04$). So lag die Rezidivrate bei Patienten, die ein konkomitantes Cis hatten bei 50% ($n=5$) mit einer erwarteten mittleren Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs von 23,2 Monaten (Standardabweichung 4,7 Monate). Bei Patienten, die kein konkomitantes Cis hatten, traten in 20,5% der Fälle ($n=15$) Rezidive auf. Hier betrug die Zeit bis zum Rezidiv 20,5 Monate (Standardabweichung 0,89 Monate).

Der Parameter Lokalisation konnte zwar nicht signifikant mit dem Auftreten und der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs assoziiert werden, es zeigte sich jedoch ein statistischer Trend ($p=0,08$). Patienten, die Tumoren im Nierenbecken aufwiesen, hatten in 24,1% der Fälle ($n=13$) ein Rezidiv. Die erwartete mittlere Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs lag in dieser Gruppe bei 19,9 Monaten (Standardabweichung 1,1 Monate). Bei Patienten, die Tumoren im Ureter hatten, betrug die Rezidivrate 10% ($n=2$) bei einer erwarteten mittleren rezidivfreien Zeit von 19,3 Monaten (Standardabweichung 0,94 Monate). Patienten mit Tumoren sowohl im Nierenbecken als auch im Ureter erlitten in 50% der Fälle ($n=4$) innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv. Hier lag die erwartete mittlere Rezidivfreie Zeit bei 23 Monaten (Standardabweichung 5,82 Monate).

Nach Gruppierung der Kohorte in Patienten, die 70 Jahre oder älter waren, sowie Patienten, die unter 70 Jahre alt waren, ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des rezidivfreien Überlebens feststellen ($p=0,75$).

Auch bei Betrachtung der Kohorte nach Geschlecht, zeigte sich keine signifikante Assoziation mit dem rezidivfreien Überleben ($p=0,49$).

Tab. 18 Zusammenhang zwischen klinischen und histopathologischen Parametern und rezidivfreiem Überleben in der multivariaten Cox- Regressionsanalyse

	p-Wert	Hazard Ratio	95%- KI
<i>multivariate Analyse</i>			
pT-Stadium gruppiert	0,16	2,67	0,67-10,56
Grading gruppiert	0,049	3,54	1,01-12,43
Vaskuläre Invasion	0,53	1,48	0,44-4,97
LVI	0,99	1,01	0,31-3,26
EK- Gabe	0,90	1,09	0,29-4,07
C- Index	0,75		

KI=Konfidenzintervall LVI= lymphovaskuläre Invasion

4.4.3 Blasenrezidivfreies Überleben

In Tabelle 19 ist die statistische Signifikanz der Assoziation verschiedener histopathologischer und klinischer Parameter mit dem blasenrezidivfreien Überleben aufgeführt.

Tab. 19 Signifikanz der Unterschiede im Bezug auf das blasenrezidivfreie Überleben nach histopathologischen und klinischen Parametern (Log-Rank Test)

Parameter	Signifikanz
pT- Stadium gruppiert	p=0,72
Grading gruppiert	p=0,73
Lokalisation des Tumors	p=0,09
Fokalität des Tumors	p=0,058
ASA- Score gruppiert	p=0,048
Alter	p=0,8
Geschlecht	p=0,18

Weder für das gruppierte Tumorstadium noch für das gruppierte Tumorgrading ließ sich eine signifikante Assoziation mit dem blasenrezidivfreien Überleben finden (p=0,72 bzw. p=0,73).

Für die Lokalisation des Tumors konnte ein statistischer Trend bezüglich des blasenrezidivfreien Überlebens gefunden werden (p=0,09). So lag die Blasenrezidivrate bei Patienten mit Urothelkarzinomen im Nierenbecken bei 38% (n=19). Die erwartete mittlere blasenrezidivfreie Zeit lag hier bei 27,3 Monaten (Standardabweichung 2,28 Monate). In der Gruppe der Patienten, bei denen das Urothelkarzinom im Ureter lokalisiert war, betrug die Blasenrezidivrate 50% (n=9). Hier lag die erwartete mittlere blasenrezidivfreie Zeit bei 15,5 Monaten (Standardabweichung 2,56 Monate). Patienten, bei denen sowohl Nierenbecken als auch Ureter vom Urothelkarzinom befallen waren, erlitten in 83,3% der Fälle (n=5) ein Blasenrezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums. Das erwartete mittlere blasenrezidivfreie Überleben lag hier bei 13,3 Monaten (Standardabweichung 4,45 Monate).

Weiterhin konnte ein statistischer Trend bezüglich der Assoziation der Tumor Fokalität mit dem blasenrezidivfreien Überleben beobachtet werden (p=0,058). Patienten mit multifokalen Tumoren wiesen eine Blasenrezidivrate von 71,4% (n=10) auf. Das erwartete mittlere blasenrezidivfreie Überleben lag hier bei 18,1 Monaten (Standardabweichung 3,34 Monate). In der Gruppe der Patienten, bei denen ein unifokaler Tumor vorlag, betrug die Blasenrezidivrate über den

Beobachtungszeitraum 37,7% (n=23) mit einem erwarteten mittleren blasenrezidivfreien Überleben von 26,5 Monaten (Standardabweichung 2,15 Monate).

Nach Unterteilung des Patientenkollektivs nach ASA- Score Gruppen, ließ sich eine signifikante Assoziation des ASA- Score mit dem blasenrezidivfreien Überleben feststellen ($p=0,048$). In der Gruppe der Patienten mit einem ASA- Score von 1 bis 2 lag die Blasenrezidivrate bei 57,1% (n=16). Das erwartete mittlere blasenrezidivfreie Überleben betrug 21,3 Monate (Standardabweichung 3,09 Monate). Patienten mit einem ASA- Score von 3 bis 4 erlitten in 16,7% der Fälle (n=2) ein Blasenrezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums. Hier lag das erwartete mittlere blasenrezidivfreie Überleben bei 30,2 Monaten (Standardabweichung 3,7 Monate). Weder für Alter noch für Geschlecht konnte eine signifikante Assoziation mit dem blasenrezidivfreien Überleben gefunden werden ($p=0,8$ bzw. $p=0,18$).

5 DISKUSSION

5.1 Perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

In den vergangenen Jahren war die Auswirkung der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auf den Verlauf onkologischer Erkrankungen immer wieder Gegenstand der Forschung [71, 73, 76]. Der Effekt perioperativer allogener Bluttransfusionen auf den onkologischen Verlauf von Patienten mit Urothelkarzinom der oberen Harnwege wird in der derzeitigen Literatur kontrovers diskutiert [67, 78, 79]. Da es sich bei dem UTUC um eine seltene Tumorentität handelt, sind in der derzeitigen Literatur zum Thema Einfluss perioperativer Bluttransfusionen vorwiegend retrospektive Studien zu finden, deren Ergebnisse auch in Metaanalysen untersucht wurde [67, 78, 79].

Die hier vorliegende Studie dient dem Zweck der Untersuchung des Patientenkollektivs mit UTUC, welche sich einer radikalen Nephroureterektomie mit Blasenmanschette in den Jahren 2002-2013 in der urologischen Klinik am Universitätsklinikum Mannheim unterzogen.

Die hier durchgeführte Studie soll der Validierung der Ergebnisse aus der Literatur dienen.

An dieser Stelle werden zwei Metaanalysen und eine aktuelle Studie, die diese Fragestellung behandeln aufgeführt und mit der hier vorliegenden Arbeit verglichen.

Rink et al. (2016) untersuchten in einer multizentrischen retrospektiven Studie an 3 Zentren von 1992-2012 an einer Kohorte von 285 Patienten mit UTUC den Einfluss perioperativer allogener Bluttransfusionen nach RNU. Es konnte eine signifikante Assoziation der Transfusion perioperativer Erythrozytenkonzentrate mit einem eingeschränkten Gesamtüberleben in der multivariaten Cox- Regressionsanalyse gezeigt werden (HR=1,6; 95%-KI= 1.05-2.38; p=0,029)[78]. Es konnte wiederum keine signifikante Assoziation der perioperativen Gabe von Erythrozytenkonzentraten, weder mit dem krebsspezifischen Überleben, noch mit dem rezidivfreien Überleben in der univariaten Regressionsanalyse gefunden werden (HR= 1,21; 95%-KI= 0,73-2,00; p= 0,426 bzw. HR=1,16; 95%-KI= 0,74-1,80; p= 0,52) [78].

Rieken et al. (2014) untersuchten in einer multizentrischen retrospektiven Studie an 23 Zentren zwischen 1987- 2007 an einem Patientenkollektiv von 2492 Patienten mit UTUC den Einfluss perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten nach RNU [67]. Zwar konnte in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang von perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und erhöhtem Risiko für das Auftreten von Rezidiven (HR=1,35; 95%-KI=1,13-1,61; p=0,001), einer erhöhten krebsspezifischen Mortalität (HR=1,43; 95%-KI=1,18-1.73; p<0,001) und einer erhöhten Gesamtmortalität (HR=1,33; 95%-KI=1,13-1.55; p<0,001) gefunden werden. Keine dieser Assoziationen konnte jedoch in der multivariaten Analyse bestätigt werden [67].

Desweiteren ist die Studie von Bagrodia et al. (2018) zu erwähnen, welche an einer Institution eine Kohorte von 402 Patienten mit UTUC aus den Jahren 1995- 2013 auf den Einfluss perioperativer Bluttransfusion untersuchten [79]. Auch hier konnte in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen krebsspezifischem Überleben, sowie Gesamtüberleben und perioperativer Bluttransfusion beobachtet werden [79]. Diese Assoziation ließ sich jedoch weder für das Gesamtüberleben, noch für das krebsspezifische Überleben in der multivariaten Analyse bestätigen [79].

In der vorliegenden Studie konnte die Gabe perioperativer Erythrozytenkonzentrate signifikant mit einem eingeschränkten Gesamtüberleben sowohl in der Überlebenszeitanalyse, als auch in der multivariaten Cox- Regressionsanalyse assoziiert werden (HR=4,04; 95%-KI=1,53-10,69; p=0,005).

Auch die rezidivfreie Zeit bei Patienten, welche perioperative Bluttransfusionen erhielten war signifikant kürzer (p=0,004). In der multivariaten Analyse ließ sich jedoch kein signifikant höheres Risiko für Rezidive bei Patienten, welche eine perioperative Bluttransfusion erhielten, finden (HR=1,09; 95%-KI=0,29-4,07).

Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und dem Auftreten eines Blasenrezidivs (p=0,098). Auch in der derzeitigen Literatur wird die perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten nicht als Risikofaktor für Blasenrezidive erwähnt [89].

Am hier untersuchten Patientenkollektiv konnte beobachtet werden, dass keiner der Patienten, welche perioperativ transfundiert wurden ein Blasenrezidiv hatte. Weiterhin war zu beobachten, dass das mediane Überleben dieser Patienten mit 7 Monaten kürzer war, als die mediane Zeit bis zum Blasenrezidiv bei Patienten, welche nicht perioperativ transfundiert wurden (32 Monate). Dies suggeriert die Annahme, dass Patienten, welche perioperativ Erythrozytenkonzentrate erhielten, verstarben, bevor es zum Auftreten eines Blasenrezidivs kommen konnte.

Es konnte anhand der in dieser Studie zur Verfügung stehenden Informationen keine Aussage zur Todesursache der Patienten gemacht werden. Somit war hier die Analyse des krebsspezifischen Überlebens verwehrt.

Das hier untersuchte Patientenkollektiv ist vergleichbar mit den Kohorten der oben genannten Studien. So liegt etwa das mediane Patientenalter in allen Studien zwischen 69- 71 Jahre [67, 78, 79]. Die Transfusionsrate ist in der vorliegenden Studie mit 16,1% (n=13) kleiner als bei Rieken et al. (20,5%), Rink et al. (28,4%) und Bagrodia et al. (17,6%) [67, 78, 79]. Auch die Gesamtmortalität (44,6%) und Rezidivrate (24,1%) des Kollektivs der hier vorliegenden Studie ist vergleichbar mit jener in der Literatur beschriebenen: Rieken et al.: 35,5% bzw. 26,6%; Rink et al.: 51,6% bzw. 34,4%; Bagrodia et al.: 40,8% und keine Angabe zu Rezidivrate [67, 78, 79].

Eine Schwäche der hier vorliegenden Studie ist die geringe Größe des Patientenkollektivs und die demzufolge geringe Fallzahl perioperativ transfundierter Patienten.

Weiterhin ist die Aussagekraft der hier vorliegenden Studie durch den retrospektiven Charakter limitiert. Durch die Tatsache, dass es sich beim UTUC um eine seltene Tumorentität handelt, ist dies eine Schwäche der meisten hier erwähnten Studien [67, 78, 79].

Verschiedene klinische und histopathologische Parameter konnten in dieser Studie mit der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten assoziiert werden (siehe Tabelle 10). Der einzige dieser Parameter, welcher auch in der Literatur einstimmig mit der perioperativen Bluttransfusion assoziiert wird, ist das pT- Stadium [67, 78, 79].

Bezüglich des Tumorgradings liefert die Literatur kontroverse Ergebnisse [67, 78, 79]. Bei der hier untersuchten Kohorte lag eine signifikante Assoziation von Tumorgrading und perioperativer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten vor (p=0,0007).

Auch die naheliegende Assoziation niedrigerer präoperativer Hb-Werte mit der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ließen sich sowohl in der Literatur, als auch in der vorliegenden Studie finden (p<0,0001) [78, 79]. Interessanterweise war der intraoperative Blutverlust in dieser Studie nicht signifikant

mit der perioperativen Bluttransfusion assoziiert ($p=0,57$). Rink et al. (2016) und Bagrodia et al. (2018) konnten diese Assoziation hingegen in ihren Arbeiten beobachten [78, 79].

Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist, dass vielmehr die präoperative Anämie durch Tumorblutung sowie die tumorinduzierte Anämie mit der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zusammenhängt. Für das kolorektale Karzinom ist ein solcher Zusammenhang bereits beschrieben [90, 91]. Hinweise dafür liefert in der vorliegenden Studie die signifikante Assoziation von präoperativem Hämoglobinwert und der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Bei gleichem intraoperativen Blutverlust läge unter Umständen bei einem Patient mit präoperativ bereits vermindertem Hämoglobinwert die Indikation für eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten vor, während diese bei einem Patient mit initial normalen Hämoglobinwert noch nicht zu stellen ist. Auch die Tatsache, dass weder für die intraoperative Volumensubstitution mit kristalloiden- noch kolloidalen Lösungen ein Zusammenhang mit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gefunden werden konnte, unterstützt diese These ($p=0,51$ bzw. $p=0,69$). Auf Grund des hier vorliegenden retrospektiven Studiendesigns, kann diese Fragestellung jedoch nicht abschließend geklärt werden und bedarf weiterer klinischer Studien.

Als mögliche Fehlerquelle ist hier die Subjektivität der Schätzung des Blutverlustes durch den jeweiligen Operateur zu nennen. Der Blutverlust wurde anhand des Füllstandes des Absaugbehälters geschätzt.

Es konnte am hier untersuchten Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils an Diabetikern bei perioperativ transfundierten und nicht transfundierten Patienten gefunden werden. Unter den transfundierten Patienten war ein proportional größerer Anteil an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt, als bei den nicht transfundierten Patienten ($p=0,0097$). Sowohl in Studien zum Einfluss perioperativer Erythrozytenkonzentrate auf das UTUC, wie auch zu anderen Tumorentitäten, wie dem Urothelkarzinom der Harnblase, dem Prostatakarzinom, dem kolorektalen Karzinom, dem hepatozellulären Karzinom, dem Magenkarzinom und dem Ovarialkarzinom wurde diese Relation kaum untersucht [73-75, 90, 92-94]. Lediglich in der Studie von Rivas et al. (2016) zum Einfluss perioperativer Bluttransfusionen bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase, welche sich einer laparoskopischen Zystektomie unterzogen, wurde dieser Zusammenhang auch beleuchtet. Hier konnte jedoch keine signifikante Assoziation hergestellt werden ($p=0,49$) [95].

Um einen Rückschluss auf mögliche Mechanismen dieses Zusammenhangs herzustellen, wurde in der vorliegenden Studie auch die Assoziation des Parameters Diabetes mellitus Typ 2 mit anderen Parametern, welche mit einer erhöhten Transfusionsrate assoziiert waren betrachtet. Hierbei stellte sich heraus, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einen niedrigeren präoperativen Hämoglobinwert hatten ($p=0,021$). Ein statistischer Trend ließ sich für das vermehrte Aufkommen sessiler Tumoren bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 finden ($p=0,092$). Zu Letzterem ist anzumerken, dass hier die Anzahl der Patienten, bei denen eine sessile Tumorarchitektur zu finden war gering war ($n=3$).

Thomas et al. (2006) beschrieben einen Zusammenhang von Diabetes mellitus Typ 2 und verminderten Hämoglobinwerten und erklärten dies mit der häufig eingeschränkten Nierenfunktion bei diesen Patienten. Dies führe zu einer kardiovaskulären Beeinträchtigung, welche wiederum konsekutiv sowohl Nierenfunktion als auch Hämoglobinwerte dieser Patienten aggravieren [96].

Eine präoperative Anämie bei Patienten, welche sich im Rahmen eines Urothelkarzinoms der oberen Harnwege einer radikalen Nephroureterektomie

unterziehen, hat- wie auch die vorliegende Studie zeigen konnte- langfristige Implikationen auf den weiteren Krankheitsverlauf [78, 79]. Auch eine höhere perioperative Komplikationsrate, wie bei anderen Tumorentitäten, ist hier denkbar, wenn auch beim UTUC bisher nicht beschrieben [97].

Unter diesen Gesichtspunkten ist eine möglichst optimale präoperative medikamentöse Einstellung diabetischer Patienten, gegebenenfalls auch mit Korrektur der Anämie anzustreben. Nichtsdestotrotz erfordert dieser Sachverhalt, auf Grund der kleinen Größe des Patientenkollektivs und des retrospektiven Charakters der hier vorliegenden Arbeit eine Validierung durch weitere Studien.

Der prädiktive Charakter des American Society of Anesthesiologists- Score (ASA-Score) für das kresspezifische Überleben von Patienten mit UTUC konnte von Berod et al. (2012) nachgewiesen werden. Das relative Risiko an den Folgen des Urothelkarzinoms zu versterben, war bei Patienten mit einem ASA Score von 3 in dieser Studie in der multivariaten Regressionsanalyse mehr als drei Mal so hoch, wie bei Patienten mit einem ASA- Score von 1 (HR=3.57 95%-KI=1.84–6.94; $p < 0.001$) [46]. Han et al. (2004) beschreiben einen Zusammenhang zwischen erhöhtem ASA-Score und zum einen höheren intraoperativen Blutverlust und einer konsekutiv erhöhten Transfusionsrate bei Patienten, welche sich einer radikalen Nephrektomie bei Nierenzellkarzinom unterzogen [98]. Andererseits wird die Vermutung geäußert, dass auch die Indikation für eine Bluttransfusion seitens der Anästhesiologie bei Patienten mit multiplen Komorbiditäten und entsprechend höherem ASA- Score, leichtfertiger gestellt würde [98].

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang eines erhöhten ASA-Score Wertes und einer höheren Transfusionsrate beobachtet werden ($p=0,02$). Dies ist für das UTUC bisher nicht beschrieben.

Die Frage, ob ein höherer ASA- Score die perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bedingt oder ob die perioperative Bluttransfusion lediglich ein Surrogatparameter für vermehrte Komorbiditäten bei Patienten darstellt, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden.

Eine zu erwähnende mögliche Fehlerquelle war hier die der Untersucherabhängigkeit des ASA- Scores geschuldeten Subjektivität dieses Parameters. Eine weitere potentielle Fehlerquelle ist die Tatsache, dass dieser Parameter nicht flächendeckend dokumentiert war.

Desweiteren konnte ein Zusammenhang zwischen vaskulärer Invasion des Urothelkarzinoms und der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten an der hier untersuchten Kohorte gefunden werden ($p=0,01$). Dieser Zusammenhang ist weder in der Literatur für UTUC noch für das Urothelkarzinom der Harnblase oder das kolorektale Karzinom so beschrieben [67, 71, 72]. Zum weiteren Verständnis dieses Zusammenhangs bedarf es weiterer klinischer und experimenteller Studien.

Es konnte weiterhin ein signifikanter Zusammenhang zwischen sessiler Tumorarchitektur und der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in der vorliegenden Studie beobachtet werden ($p=0,02$). Diese Assoziation kann von der derzeitigen Literatur zum Einfluss perioperativer Erythrozytenkonzentrate auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit UTUC in dieser Form nicht bestätigt werden bzw. wurde dort nicht untersucht [67, 78, 79]. Bezüglich des Urothelkarzinoms der Harnblase ist ein vergleichbares Ergebnis nicht beschrieben, da der Zusammenhang in der aktuellen Literatur nicht untersucht wurde [72, 92, 95, 99]. Da auch hier lediglich bei 3 Patienten eine sessile Tumorarchitektur festgestellt werden konnte, bedarf diese Fragestellung weiterer Studien.

Der immunologische Einfluss der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist zwar vielfach beschrieben, wie sich dies jedoch auf die Immunkompetenz und den

onkologischen Verlauf der Erkrankung auf zellulärer Ebene auswirkt, bleibt Gegenstand der Forschung [100]. Zu den, durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten hervorgerufenen Immunmodulationen gehören folgende Punkte. Es ist eine Suppression der Aktivität zytotoxischer Zellen und der Monozyten zu beobachten. Hinzu kommt eine erhöhte Aktivität der regulatorischen T-Zellen, sowie die Freisetzung verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren [100]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die an einem hepatozellulären Karzinom erkrankt waren, postoperativ in der Gruppe, welche perioperative Bluttransfusionen erhielt, höhere CD8+ T-Zell Spiegel nachgewiesen werden konnten, als in der Gruppe nicht transfundierter Patienten [101]. Leal-Noval et al. (2010) konnten an einer Kohorte herzchirurgischer Patienten ein verändertes Verhältnis der Typ1/ Typ2 CD4+ T- Helfer Zellen zugunsten der Typ 2 CD4+ T- Helferzellen bei Patienten, welche perioperativ Erythrozytenkonzentrate erhielten, nachweisen [102]. Die Summe dieser Modulationen könnte das Tumorwachstum begünstigen.

Atzil et al. (2008) konnten an einem Tumor Modell an Ratten die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten als Risikofaktor für Tumor Progress und eine erhöhte Mortalität identifizieren [103]. Interessanterweise war hier vor allem die Dauer der Lagerung der Erythrozytenkonzentrate (≥ 9 Tage) von Bedeutung [103]. Eine mögliche Erklärung hierfür liefern Lo et al. (2013), die verschiedene Zytokine, wie epidermal growth factor (EGF), platelet- derived growth factor BB (PDGF- BB) in Erythrozytenkonzentraten nachweisen konnten [104]. Diese Faktoren würden von T-Zellen exprimiert und in die Plasma Fraktion der Erythrozytenkonzentrate sezerniert [104].

Zusammenfassend ist hier festzuhalten, dass bereits eine Vielzahl an immunologischen Modulationen durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten beschrieben wurde. Der Einfluss dieser Modulationen auf die Immunkompetenz und das Tumorwachstum sind jedoch weiterhin Gegenstand der derzeitigen Forschung.

5.2 Das metabolische Syndrom bei Patienten mit Urothelkarzinom der oberen Harnwege

Das metabolische Syndrom und seine Komponenten sind etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren [83]. Doch gibt es in der derzeitigen Literatur Hinweise, dass das metabolische Syndrom auch ein Risikofaktor für neoplastische Erkrankungen sein könnte. Eine europäische Kohorten Studie („Me-Can Studie“), welche seit dem Jahr 2006 durchgeführt wird und über 570'000 Patienten umfasst, bestätigt eine Assoziation des metabolischen Syndroms und einem erhöhten Risiko für kolorektale-, Schilddrüsen und zervikale Neoplasien [105].

An dieser Kohorte wurde außerdem das metabolische Syndrom als möglicher Risikofaktor für das Auftreten von Urothelkarzinomen der Harnblase untersucht. Hierbei zeigte sich, dass bei Männern mit metabolischem Syndrom ein erhöhtes Risiko für ein Urothelkarzinom der Harnblase vorliegt (Relatives Risiko (RR)=1,10; 95%-KI=1,01-1,18). Für Frauen konnte dies nicht bestätigt werden (RR=0,95; 95%-KI= 0,79-1,14) [106].

Esposito et al. (2013) konnten in einer Metaanalyse, welche 11'462 Patienten umfasst, das metabolische Syndrom mit einer erhöhten Inzidenz für das kolorektale Karzinom sowohl bei Männern (RR=1,33; 95%-KI=1,18-1,50), als auch bei Frauen (RR=1,41; 95%KI=1,18-1,70) assoziieren. Es war außerdem ein höheres relatives Risiko für die Mortalität bei Patienten mit metabolischem Syndrom, sowohl bei

Männern (RR=1,36; 95%-KI=1,25-1,48), als auch bei Frauen (RR=1,16; 95%-KI=1,03-1,30), zu finden [87].

Gacci et al. (2017) untersuchten in einer Metaanalyse an insgesamt 132'589 Patienten aus 24 Studien den Einfluss des metabolischen Syndroms auf das Prostatakarzinom. Es ließ sich zeigen, dass Männer mit metabolischem Syndrom eine höhere Inzidenz von high- Grade Prostatakarzinomen hatten, postoperativ ein höherer Gleason Score (≥ 8) zu finden war und häufiger eine Infiltration der Kapsel und der Glandula vesiculosa vorlagen. Desweiteren konnte bei Patienten mit metabolischem Syndrom häufiger positive Tumorränder nachgewiesen werden und es lag öfter eine biochemische Tumorpersistenz nach der Operation vor [107].

In der hier vorliegenden Studie wurde erstmalig der Einfluss des metabolischen Syndroms auf den onkologischen Krankheitsverlauf bei Patienten mit UTUC untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Gruppe der Patienten, welche an einem metabolischen Syndrom erkrankt waren, bezüglich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens nicht signifikant von der Gruppe der Patienten ohne metabolisches Syndrom, unterschieden ($p=0,3$ bzw. $p=0,55$). Auch im Bezug auf das blasenrezidivfreie Überleben konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne metabolischem Syndrom gefunden werden ($p=0,13$).

Dieses Ergebnis bedarf auf Grund des kleinen Umfangs des hier untersuchten Patientenkollektivs, der geringen Fallzahl der Patienten mit metabolischem Syndrom und der relativ geringen Steigerung des relativen Risikos durch das Vorliegen des metabolischen Syndroms bei anderen Tumorentitäten, weiterer Studien [87, 106, 107].

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich einige signifikante Unterschiede bezüglich histopathologischer und klinischer Parameter bei Patienten mit metabolischem Syndrom im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv.

So konnten bei diesen Patienten signifikant mehr fortgeschrittene Urothelkarzinome nachgewiesen werden ($p=0,049$). Bei gruppierter Betrachtung des pT-Stadiums ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,5$).

In der Patientengruppe mit metabolischem Syndrom lagen mehr Urothelkarzinome mit höherem Grading vor, als in der Gruppe der Patienten ohne metabolisches Syndrom ($p=0,02$).

Da keine vergleichbaren Studien zum UTUC vorliegen, wird ein Vergleich mit dem Urothelkarzinom der Harnblase hergestellt. Ozbek et al. (2014) untersuchten an einem türkischen Patientenkollektiv den Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und pT-Stadium sowie Tumor Grading bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit metabolischem Syndrom signifikant mehr fortgeschrittene, entdifferenzierte Tumoren hatten ($p<0,001$)[108].

Montella et al. (2015) konnten dieses Ergebnis zumindest im Bezug auf das Tumorstadium nicht bestätigen ($p=0,69$). Das Tumor- Grading wurde hier nicht untersucht [109].

Die Kontroverse hinsichtlich des Einflusses des metabolischen Syndroms auf Tumorstaging und –Grading beim Urothelkarzinom der Harnblase in Zusammenschau mit der relativ kleinen Fallzahl der hier vorliegenden Arbeit, heben die Notwendigkeit weitergehender Studien zu diesem Thema hervor.

Es konnte in der hier vorliegenden Studie weiterhin eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten des metabolischen Syndroms und dem Vorliegen einer vaskulären Invasion beobachtet werden ($p=0,026$).

Für den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des metabolischen Syndroms und dem vermehrten Auftreten eines konkomitanten Cis ließ sich in der vorliegenden Studie ein statistischer Trend beobachten ($p=0,0997$).

Zu diesen beiden Punkten lässt sich in den bisher zum Vergleich herangezogenen Studien, auch anderer Tumorentitäten keine Information finden [87, 106-109]. Auch hier gilt, dass weitere Studien zur Validierung und zum weiteren Verständnis dieses Sachverhaltes notwendig sind.

Patienten mit metabolischem Syndrom hatten in der hier vorliegenden Arbeit einen signifikant niedrigeren präoperativen Hämoglobin- Wert ($p=0,03$). Dieser Effekt kann wahrscheinlich zum Teil durch den Zusammenhang von Diabetes und verringerte Hämoglobin Spiegel erklärt werden (siehe oben). Es konnte in der vorliegenden Studie nicht geklärt werden, ob der Einfluss des metabolischen Syndroms auf den präoperativen Hämoglobin Wert darüber hinausgeht. Auch die derzeitige Literatur konnte diese Frage nicht beantworten, da der Zusammenhang zumindest in den hier angeführten Studien nicht untersucht wurde [87, 106-109].

Bei Patienten mit metabolischem Syndrom konnte ein signifikant höherer präoperativer CRP- Wert nachgewiesen werden ($p=0,049$). Interessanterweise ließ sich für die präoperative Leukozytenzahl kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen ($p=0,98$). Auch Fröhlich et al. (2007) konnten eine signifikante Assoziation des Vorliegens des metabolischen Syndroms und erhöhten Serum CRP- Werten beobachten [110]. Dieses Ergebnis unterstützt die These, dass das metabolische Syndrom mit einem systemisch inflammatorischen Milieu assoziiert sei. Die zugrundeliegenden Mechanismen können anhand der hier vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden und erfordern weitere Studien.

Die biologische Rationale der Assoziation von Neoplasien mit dem metabolischen Syndrom liegt möglicherweise in der Dysregulation von Wachstumsfaktoren (Insulin, IGF- 1), veränderten Adipokinin- Spiegel (Leptin und Adiponektin) und veränderten Spiegel von Zytokinen und proangiogenen Hormonen (VEGF und PAI-1) [111].

Insgesamt ist der Einfluss des metabolischen Syndroms auf Neoplasien multifaktoriell, komplex und noch nicht abschließend erforscht.

5.3 Der Einfluss histopathologischer- und klinischer Parameter auf das Gesamt-, rezidivfreie-, und blasenrezidivfreie Überleben

Da es sich beim Urothelkarzinom der oberen Harnwege um eine seltene Tumorentität handelt, war ein Ziel dieser Studie die Validierung beschriebener histopathologischer Parameter des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege als Risikofaktoren für den weiteren Krankheitsverlauf am hier untersuchten Patientenkollektiv. Es ist zu erwähnen, dass für die hier vorliegende Arbeit keine Referenzpathologie zur Validierung der histopathologischen Parameter angefertigt wurde.

Gesamtüberleben:

Die im Folgenden angeführten Parameter konnten in der derzeitigen EAU- Leitlinie für das UTUC als Risikofaktoren für ein vermindertes Gesamtüberleben identifiziert werden [34]. Auch in der hier vorliegenden Studie konnten signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) bezüglich des Gesamtüberlebens der Subgruppen dieser Parameter bestätigt werden. Dazu gehören: pT-Stadium, Grading, lymphovaskuläre Invasion, Lymphknotenbefall [34]. Für die von der aktuellen Leitlinie als Risikofaktor beschriebene Tumorarchitektur, ergab sich in der hier vorliegenden Arbeit lediglich ein statistischer Trend für den Unterschied der Subgruppen. Auch hier konnte beobachtet werden, dass Patienten mit sessilen Tumoren ein kürzeres Gesamtüberleben hatten. Jedoch war zum einen die Fallzahl der Patienten mit sessilen CIS klein und zum anderen war der Parameter Tumorarchitektur nicht flächendeckend dokumentiert.

In der multivariaten Analyse ließ sich hier für keinen dieser Parameter eine signifikante Risikoerhöhung finden.

Nicht in den Leitlinien als Risikofaktor erwähnt, in dieser Arbeit jedoch signifikant mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert, war die vaskuläre Invasion ($p = 0,001$) [34]. Hier konnte jedoch keine signifikante Assoziation in der multivariaten Analyse gefunden werden.

Verschiedene Studien konstatieren ähnliche Ergebnisse [124-126]. Auch beim Urothelkarzinom der Harnblase kann die vaskuläre Invasion als Risikofaktor für ein kürzeres Überleben identifiziert werden [127].

Insgesamt fällt dennoch auf, dass der Einfluss der vaskulären Invasion auf das Überleben bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase wenig untersucht ist. Hinzu kommt, dass sich in den vorliegenden Studien zu diesem Thema die Definitionen der vaskulären Invasion zum Teil unterscheiden. So definieren Wu et al. (2007) die vaskuläre Invasion als Invasion von Blut-, Lymphgefäßen und Perineuralscheiden [125].

Es ist festzuhalten, dass das in der vorliegenden Arbeit erzielte Ergebnis einer Validierung in weiterführenden Studien mit einer klaren Definition der vaskulären Invasion als Tumorerkrankung der von Muskelfasern umgebenen Blutgefäße bedarf [127].

Rezidivfreies Überleben:

In der hier vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) bezüglich des rezidivfreien Überlebens für verschiedene histopathologische Parameter gefunden werden. Diese deckten sich größtenteils mit denen in der EAU-Leitlinien für das UTUC angegebenen Risikofaktoren für Rezidive [34]. Dazu gehörten: pT-Stadium, Tumorgrading, lymphovaskuläre Invasion, Lymphknotenmetastasen und das Vorliegen eines konkomitanten Cis [34]. Die multivariate Analyse konnte hier lediglich das Tumorgrading als unabhängigen Risikofaktor für das rezidivfreie Überleben identifizieren ($HR = 3,54$; $95\% \text{-KI} = 1,01-12,43$; $p = 0,049$).

In der aktuellen EAU- Leitlinie (2018) wurde weiterhin dem Vorliegen eines Residualtumors, der ausgedehnten Tumornekrose, der Tumorarchitektur sowie dem Auftreten eines intravesikalen Cis in der Anamnese, ein erhöhtes Risiko für das rezidivfreie Überleben zugeschrieben [34].

Ein Residualtumor nach radikaler Nephroureterektomie mit Blasenmanschette konnte in der hier vorliegenden Arbeit lediglich bei 6% aller Patienten ($n = 5$) gefunden werden. Insofern widerspricht das hier beobachtete Ergebnis nicht der EAU- Leitlinie

(2018), da ein möglicher Unterschied auf Grund der geringen Fallzahl nicht nachgewiesen werden kann.

Selbiges gilt für die Tumorarchitektur. Hier konnte in der vorliegenden Arbeit nur bei 3 Patienten (5,2%) eine sessile Tumorarchitektur nachgewiesen werden.

Die Parameter Tumor Nekrose konnten auf Grund mangelnder Dokumentation in den histopathologischen Berichten hier nicht erhoben werden. Auch das Vorliegen eines Cis in der Harnblase in der Anamnese wurde als solches hier nicht untersucht.

Für die Tumorlokalisation konnte ein statistischer Trend für den Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens gefunden werden ($p=0,08$). Hier war zu beobachten, dass unifokale Tumoren sowohl im Nierenbecken, als auch im Ureter ein vergleichbares erwartetes mittleres Rezidivfreies Überleben hatten, wobei die relative Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit Tumoren des Nierenbeckens höher war (24,1% vs. 10,0%). Der Unterschied ergab sich erst bei Betrachtung jener Patienten, bei welchen das Urothelkarzinom sowohl Ureter als auch Nierenbecken betrifft – sogenannte multifokale Tumoren. Hier hatten 50% der Betroffenen ein Rezidiv.

Auch in der Literatur findet sich Anhalt dafür, dass die Tumorlokalisation mit einem schlechteren rezidivfreien Überleben assoziiert ist [34, 43]. Entgegen der hier konstatierten Ergebnisse sind jedoch Tumoren im Ureter mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert [34, 43]. Yafi et al. (2012) konnten an einer multizentrischen Studie mit 637 Patienten, die sich einer radikalen Nephroureterektomie mit Blasenmanschette bei UTUC unterzogen, zeigen, dass Tumoren im Ureter in der multivariaten Analyse ein unabhängiger Risikofaktor für ein beeinträchtigt rezidivfreies Überleben waren ($HR=2,1$; 95%-KI=1,2-3,6 $p=0,006$). Andererseits konnte auch gezeigt werden, dass bei Tumoren, welche sowohl Ureter, als auch das Nierenbecken betrafen, dieses Risiko in der multivariaten Analyse noch überstieg ($HR=4,6$; 95%-KI=2,4-9; $p<0,001$) [43].

Zwar sind die hier erzielten Ergebnisse und jene aus der Literatur widersprüchlich. Dennoch vermag die hier vorliegende Arbeit auf Grund der geringen Fallzahl nicht die Ergebnisse der Literatur zu entkräften. Zur Validierung dieses Sachverhalts sind weitere Studien notwendig.

Weiterhin konnte in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied für das rezidivfreie Überleben für Tumoren, welche eine vaskuläre Invasion aufweisen gefunden werden ($p=0,03$). Wie bereits bei der Betrachtung möglicher Risikofaktoren für das Gesamtüberleben erwähnt, gilt auch hier, dass die vaskuläre Invasion nicht als Risikofaktor für ein beeinträchtigt rezidivfreies Überleben in der EAU- Leitlinie (2018) für das UTUC aufgeführt wird [34]. Dennoch konnten verschiedene Studien die vaskuläre Invasion als Risikofaktor für das rezidivfreie Überleben identifizieren [124, 125]. Auch hier mangelt es an einer einheitlichen Definition der vaskulären Invasion und einer klaren Abgrenzung gegenüber der lymphovaskulären Invasion. Entsprechend sind weitere Studien notwendig, in denen die vaskuläre Invasion als Tumorinvasion der mit Muskelfasern umgebenen Blutgefäße definiert ist, um die hier erzielten Ergebnisse zu validieren.

Blasenrezidivfreies Überleben:

Bei 22-47% der Patienten mit UTUC konnte in der Literatur das Auftreten eines intravesikalen Rezidivs beobachtet werden [128, 129]. Die EAU- Leitlinie (2018) zum UTUC bezieht sich bezüglich der Risikofaktoren des Blasenrezidivs nach radikaler Nephroureterektomie mit Blasenmanschette vor allem auf eine Meta-Analyse von Seisen et al. (2015) [34, 130]. Diese Studie umfasste 8'275 Patienten aus 18 retrospektiven Studien. Zu den Patienten spezifischen Risikofaktoren zählten hier: männliches Geschlecht ($HR=1,37$; 95%-KI=1,20-1,55; $p<0,001$); Blasentumor in der

Vorgeschichte (HR=1,96; 95%-KI=1,73-2,22; $p<0,001$) und präoperative chronische Niereninsuffizienz (HR=1,87; 95%-KI=1,26-2,78; $p=0,002$). Als tumorspezifische Risikofaktoren wurden genannt: positive präoperative Urinzytologie (HR=1,56; 95%-KI=1,25-1,96; $p<0,001$), ureterale Lokalisation (HR=1,27; 95%-KI=1,14-1,42; $p<0,001$), Multifokalität des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege (HR=1,61; 95%-KI=1,27-2,03 ; $p=0,002$); invasive pT-Stadien (HR=1,38; 95%-KI=1,20-1,60; $p<0,001$), Tumornekrose (HR=2,17; 95%-KI=1,11-4,26; $p=0,02$). Desweiteren konnten als behandlungsspezifische Prädiktoren für ein Blasenrezidiv identifiziert werden: laparoskopische RNU (HR=1,62; 95%-KI=1,18-2,22; $p=0,003$), extravesikale Entfernung der Blasenmanschette (HR=1,22; 95%-KI=1,03-1,45; $p=0,02$), Vorliegen eines Residualtumors (HR=1,90; 95%-KI=1,22-2,96; $p=0,004$) [130].

Vergleicht man die Studie von Seisen et al. mit der Metaanalyse von Yuan et al (2014), welche 12'010 Patienten aus 40 Studien umfasst, kann ein Großteil der Risikofaktoren als solche bestätigt werden [89]. Unterschiede zeigten sich bezüglich des Geschlechts. In der Studie von Yuan et al. (2014) konnte das männliche Geschlecht mit einem verminderten Risiko für das Auftreten eines intravesikalen Rezidivs assoziiert werden (OR=0,72; 95%-KI= 0,59-0,85) [89]. Auch im Bezug auf die Multifokalität des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege konnte das Ergebnis von Seisen et al. nicht bestätigt werden [89, 130]. Es zeigten sich weiterhin unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der offenen vs. laparoskopischen operativen Versorgung und der extravesikalen Entfernung der Blasenmanschette. Beide Faktoren konnten von Yuan et al. nicht als Risikofaktoren für das Auftreten eines intravesikalen Rezidivs identifiziert werden [89].

In der hier vorliegenden Arbeit konnte weder für das Geschlecht, noch für pT-Stadium, Tumorgöße, Vorgeschichte eines intravesikalen Tumors, laparoskopische vs. offene operative Versorgung oder Residualtumor ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne intravesikalem Rezidiv des Urothelkarzinoms gefunden werden ($p>0,05$). Lediglich für den ASA-Score konnte ein signifikantes Ergebnis und für die Tumorlokalisierung sowie für die Multifokalität des Urothelkarzinoms der oberen Harnwege ein statistischer Trend beobachtet werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem ASA-Score von 3-4 seltener ein intravesikales Rezidiv erlitten und auch die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs signifikant länger war ($p=0,048$). Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass Patienten mit einem höheren ASA-Score und entsprechend mehr Komorbiditäten früher versterben- möglicherweise bevor es zu einem Auftreten eines Blasenrezidivs kommt [131, 132]. Zwar konnte in der hier vorliegenden Studie ein Unterschied bezüglich des erwarteten mittleren Überlebens gefunden werden, wobei dieses bei Patienten mit einem ASA-Score von 3-4 geringer war. Jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant ($p=0,67$). Es ist allerdings anzumerken, dass die Fallzahl in der Gruppe der Patienten mit einem ASA-Score von 3-4 mit $n=14$ klein war. Dieser Zusammenhang bedarf entsprechend einer Untersuchung in weiteren Studien.

Es konnte ein statistischer Trend für den Unterschied der blasenrezidivfreien Zeit bezüglich der Tumorlokalisierung gefunden werden ($p=0,09$). Hier lag die Blasenrezidivrate bei Patienten mit Urothelkarzinomen im Ureter über jener der Patienten mit Tumoren im Nierenbecken und auch die erwartete mittlere Zeit bis zum Auftreten des Blasenrezidivs war hier geringer. Die höchste Blasenrezidivrate mit der kürzesten erwarteten mittleren Zeit bis zum Auftreten eines Blasenrezidivs hatten hingegen Patienten, bei denen sowohl Nierenbecken als auch Ureter tumorbefallen waren. Entsprechend konnte auch ein statistischer Trend für eine blasenrezidivfreies Überleben bei Patienten mit multifokalen Tumoren gefunden werden ($p=0,058$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Einfluss von zwei in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für das Auftreten eines intravesikalen Rezidivs an der hier vorliegenden Kohorte mit einem statistischen Trend validiert werden konnte. Außerdem konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der blasenrezidivfreien Zeit bei Patienten mit einem erhöhten ASA-Score festgestellt werden. Dieses Ergebnis bedarf einer Validierung durch weitere Studien.

Weitere in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für ein intravesikales Rezidiv konnten in der hier vorliegenden Arbeit nicht validiert werden. Es sei diesbezüglich auf die relativ kleine Größe der Kohorte hingewiesen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluss der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und des metabolischen Syndroms auf den Krankheitsverlauf onkologischer Patienten konnte bereits bei verschiedenen Tumoren- wie dem Kolon-, dem Ovarial- sowie dem Urothelkarzinom der Harnblase- nachgewiesen werden. Für das Urothelkarzinom der oberen Harnwege liegen bezüglich dieser Fragestellung derzeit nur wenige bzw. zum metabolischen Syndrom keine Studien vor.

Auch klinische und histopathologische Parameter, wie pT-Stadium, Grading, sowie auch die vaskuläre Invasion welche den Krankheitsverlauf beeinflussen werden in der Literatur teils kontrovers diskutiert.

Ziel dieser Arbeit war es daher den Einfluss der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sowie des metabolischen Syndroms auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit Urothelkarzinom der oberen Harnwege zu untersuchen. Daneben wurden klinische und histopathologische Parameter, welche Einfluss auf die Krankheitsprognose haben validiert.

Dazu wurden 83 Patienten, welche sich einer radikalen Nephroureterektomie mit Blasenmanschette bei Urothelkarzinom der oberen Harnwege unterzogen, in die Untersuchung eingeschlossen. Dazu wurden Daten aus dem Krankenhausinformationssystem und den Patientenakten verwendet. Außerdem wurde in Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Urologen und Hausärzten das Follow- up und fehlende Patienteninformationen erhoben.

Die perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten konnte in der multivariaten Analyse signifikant mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert werden. Außerdem konnte ein Zusammenhang mit einem kürzeren rezidivfreien Überleben gezeigt werden, welcher sich jedoch in der multivariaten Analyse nicht bestätigte. Die blasenrezidivfreie Zeit blieb hier von der Bluttransfusion unbeeinflusst. In der hier vorliegenden Arbeit wurde erstmals der Einfluss des metabolischen Syndroms auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit Urothelkarzinom der oberen Harnwege untersucht. Dabei konnte das metabolische Syndrom weder signifikant mit einem kürzeren Gesamt- noch rezidivfreien oder blasenrezidivfreien Überleben assoziiert werden.

Die folgenden klinischen- und histopathologischen Parameter konnten in der Überlebensanalyse signifikant mit einem verminderten Gesamtüberleben assoziiert werden: pT- Stadium, Tumorgrading, vaskuläre- und lymphovaskuläre Invasion, Lymphknotenstatus sowie Rezidive. In der multivariaten Analyse zeigte sich nur für Rezidive eine signifikante Risikosteigerung für die Gesamtmortalität.

Mit dem rezidivfreien Überleben konnten pT-Stadium, Tumorgrading, vaskuläre- und lymphovaskuläre Invasion, Lymphknotenstatus und das Vorliegen eines konkomitanten Cis signifikant assoziiert werden. In der multivariaten Analyse zeigte einzig das Tumorgrading eine signifikante Risikosteigerung für das rezidivfreie Überleben.

Mit einem verminderten blasenrezidivfreien Überleben war einzig ein niedriger ASA-Score assoziiert.

Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse sowie die derzeitige Literatur weisen darauf hin, dass die perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit Urothelkarzinom der oberen Harnwege Einfluss auf den Krankheitsverlauf nimmt. Diese Erkenntnis sollte bei der Beratung, Prognoseeinschätzung sowie der klinischen

und therapeutischen Entscheidungsfindung berücksichtigt werden. Für das Verständnis der Kausalität sind aber weitere Studien notwendig.

Im Gegensatz dazu konnte das metabolische Syndrom hier nicht als Risikofaktor für den Krankheitsverlauf identifiziert werden.

Dies ist jedoch möglicherweise auf die geringe Erhöhung des Risikos durch das metabolische Syndrom zurückzuführen, welche in dieser Studie auf Grund der relativ kleinen Fallzahl nicht erfasst werden konnte[106]. Das hier erzielte Ergebnis benötigt eine Validierung in weiteren Studien mit einer größeren Fallzahl.

Der in der Literatur beschriebene Einfluss verschiedener klinischer- und histopathologischer Parameter auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie- und blasenrezidivfreie Überleben konnte in der hier vorliegenden Arbeit validiert werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer Statistics, 2017*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(1): p. 7-30.
2. Babjuk, M., et al., *EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016*. Eur Urol, 2017. **71**(3): p. 447-461.
3. Soria, F., et al., *Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC)*. World J Urol, 2017. **35**(3): p. 379-387.
4. Cosentino, M., et al., *Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma*. World J Urol, 2013. **31**(1): p. 141-5.
5. Miyazaki, J. and H. Nishiyama, *Epidemiology of urothelial carcinoma*. Int J Urol, 2017.
6. Raman, J.D., et al., *Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005*. BJU Int, 2011. **107**(7): p. 1059-64.
7. Lughezzani, G., et al., *Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database*. Urology, 2010. **75**(2): p. 321-7.
8. Singla, N., et al., *A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States*. J Urol, 2017. **197**(5): p. 1208-1213.
9. Remzi, M., et al., *Urothelkarzinom der Nieren und Harnleiter*, in *Die Urologie*, M.S. Michel, et al., Editors. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 395-408.
10. Colin, P., et al., *Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract*. BJU Int, 2009. **104**(10): p. 1436-40.
11. Chen, C.H., et al., *Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(21): p. 8241-6.
12. Grollman, A.P., et al., *Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(29): p. 12129-34.
13. Chiou, H.Y., et al., *Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan*. Am J Epidemiol, 2001. **153**(5): p. 411-8.
14. Picozzi, S., et al., *Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients*. J Urol, 2012. **188**(6): p. 2046-54.
15. Roupret, M., et al., *Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis*. J Urol, 2012. **187**(2): p. 424-8.
16. Roupret, M., et al., *Phenol sulfotransferase SULT1A1*2 allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(11): p. 2500-3.
17. Roupret, M., et al., *Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum*. Eur Urol, 2008. **54**(6): p. 1226-36.
18. Rink, M., et al., *Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma*. J Urol, 2012. **188**(2): p. 398-404.
19. Perez-Montiel, D., et al., *High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants*. Mod Pathol, 2006. **19**(4): p. 494-503.
20. Sakano, S., et al., *Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephroureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma*. Int J Clin Oncol, 2015. **20**(2): p. 362-8.
21. Ouzzane, A., et al., *Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): report of a rare entity and systematic review of the literature*. Cancer Treat Rev, 2011. **37**(5): p. 366-72.

22. Roupret, M., et al., *European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update*. Eur Urol, 2015. **68**(5): p. 868-79.
23. James D. Brierley; , M.K.G.C.W., *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017*. 2017. **8**.
24. John N. Eble, M.D.G.S., M.D. ;Jonathan I. Epstein, M.D. ;Isabell A. Sesterhenn, M.D., *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. World Health Organization Classification of Tumours, 2004.
25. Tschirdewahn, F., vom Dorp, F., Rübben, H., *Urologie*, ed. Springer. Vol. 5. 2014, Heidelberg: Hautmann,R., Gschwend, J.E. 572.
26. Inman, B.A., et al., *Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality*. Cancer, 2009. **115**(13): p. 2853-62.
27. Raman, J.D., et al., *Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy?* Urol Oncol, 2011. **29**(6): p. 716-23.
28. Ito, Y., et al., *Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma*. J Urol, 2011. **185**(5): p. 1621-6.
29. Sudakoff, G.S., et al., *Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria*. J Urol, 2008. **179**(3): p. 862-7; discussion 867.
30. Xu, A.D., et al., *Significance of upper urinary tract urothelial thickening and filling defect seen on MDCT urography in patients with a history of urothelial neoplasms*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **195**(4): p. 959-65.
31. Messer, J.C., et al., *Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma*. Urol Oncol, 2013. **31**(6): p. 904-8.
32. Hurel, S., et al., *Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy*. World J Urol, 2015. **33**(3): p. 335-41.
33. Takahashi, N., et al., *Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy*. J Urol, 2010. **183**(4): p. 1330-65.
34. Rouprêt, M., et al. *EAU- Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma*. 2018 [Zugriff am 03.09.2018]; verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>.
35. Messer, J., et al., *Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma*. BJU Int, 2011. **108**(5): p. 701-5.
36. Rojas, C.P., et al., *Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma*. Urol Oncol, 2013. **31**(8): p. 1696-700.
37. Margulis, V., et al., *Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration*. Cancer, 2009. **115**(6): p. 1224-33.
38. Shariat, S.F., et al., *Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy*. BJU Int, 2010. **105**(12): p. 1672-7.
39. Chromecki, T.F., et al., *Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy*. World J Urol, 2011. **29**(4): p. 473-80.
40. Rink, M., et al., *Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy*. Eur Urol, 2013. **63**(6): p. 1082-90.
41. Simsir, A., et al., *Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status*. Int Urol Nephrol, 2011. **43**(4): p. 1039-45.
42. Xylinas, E., et al., *Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy*. BJU Int, 2014. **114**(1): p. 56-61.
43. Yafi, F.A., et al., *Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a*

- homogeneous series without perioperative chemotherapy.* BJU Int, 2012. **110**(2 Pt 2): p. E7-13.
44. Williams, A.K., et al., *Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in upper tract urothelial carcinoma.* Urol Oncol, 2013. **31**(7): p. 1161-5.
 45. Chromecki, T.F., et al., *The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy.* Eur Urol, 2012. **61**(2): p. 245-53.
 46. Berod, A.A., et al., *The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study.* BJU Int, 2012. **110**(11 Pt C): p. E1035-40.
 47. Martinez-Salamanca, J.I., et al., *Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study.* BJU Int, 2012. **109**(8): p. 1155-61.
 48. Dalpiaz, O., et al., *Validation of the pretreatment derived neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma.* Br J Cancer, 2014. **110**(10): p. 2531-6.
 49. Ehdaie, B., et al., *Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma.* J Urol, 2011. **186**(1): p. 66-72.
 50. Liu, J.Y., et al., *Influence of body mass index on oncological outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy.* Int J Urol, 2014. **21**(2): p. 136-42.
 51. Mbeutcha, A., et al., *Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review.* World J Urol, 2017. **35**(3): p. 337-353.
 52. Zigeuner, R., et al., *Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract.* Eur Urol, 2010. **57**(4): p. 575-81.
 53. Colin, P., et al., *Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival.* Ann Surg Oncol, 2012. **19**(11): p. 3613-20.
 54. Redrow, G.P., et al., *Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ: Current Knowledge, Future Direction.* J Urol, 2017. **197**(2): p. 287-295.
 55. Xylinas, E., et al., *Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma.* Eur Urol, 2014. **65**(1): p. 210-7.
 56. Peyronnet, B., et al., *Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review.* Eur Urol Focus, 2017.
 57. Ariane, M.M., et al., *Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study.* Ann Surg Oncol, 2012. **19**(1): p. 301-8.
 58. Ni, S., et al., *Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies.* Eur Urol, 2012. **61**(6): p. 1142-53.
 59. Aboumohamed, A.A., L.S. Krane, and A.K. Hemal, *Oncologic Outcomes Following Robot-Assisted Laparoscopic Nephroureterectomy with Bladder Cuff Excision for Upper Tract Urothelial Carcinoma.* J Urol, 2015. **194**(6): p. 1561-6.
 60. Rodriguez, J.F., et al., *Utilization and Outcomes of Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma by Surgical Approach.* J Endourol, 2017. **31**(7): p. 661-665.
 61. Fang, D., et al., *Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis.* Urol Int, 2013. **91**(3): p. 291-6.
 62. Audenet, F., et al., *The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC).* Urol Oncol, 2013. **31**(4): p. 407-13.

63. Lane, B.R., et al., *Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy*. *Cancer*, 2010. **116**(12): p. 2967-73.
64. Seisen, T., et al., *Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy After Radical Nephroureterectomy for Locally Advanced and/or Positive Regional Lymph Node Upper Tract Urothelial Carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(8): p. 852-860.
65. Sharma, P., et al., *Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(3): p. 312-322.
66. Witjes, J.A., et al. *EAU- Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer*. 2018 [Zugriff am 25.11.2018]; Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.
67. Rieken, M., et al., *Association of perioperative blood transfusion with oncologic outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma*. *Eur J Surg Oncol*, 2014. **40**(12): p. 1693-9.
68. Opelz, G., et al., *Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants*. *Transplant Proc*, 1973. **5**(1): p. 253-9.
69. Gantt, C.L., *Red blood cells for cancer patients*. *Lancet*, 1981. **2**(8242): p. 363.
70. Burrows, L. and P. Tartter, *Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrent rate*. *Lancet*, 1982. **2**(8299): p. 662.
71. Amato, A. and M. Pescatori *Perioperative blood transfusions and recurrence of colorectal cancer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006. DOI: 10.1002/14651858.CD005033.pub2.
72. Cata, J.P., et al., *Association between Perioperative Blood Transfusions and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Bladder Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis Study*. *J Blood Transfus*, 2016. **2016**: p. 9876394.
73. De Oliveira, G.S., Jr., et al., *The association between allogeneic perioperative blood transfusion on tumour recurrence and survival in patients with advanced ovarian cancer*. *Transfus Med*, 2012. **22**(2): p. 97-103.
74. Shiba, H., et al., *Negative impact of blood transfusion on recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection*. *J Gastrointest Surg*, 2009. **13**(9): p. 1636-42.
75. Kim, J.K., et al., *Perioperative Blood Transfusion as a Significant Predictor of Biochemical Recurrence and Survival after Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer*. *PLoS One*, 2016. **11**(5): p. e0154918.
76. Soubra, A., et al., *Effect of perioperative blood transfusion on mortality for major urologic malignancies*. *Clin Genitourin Cancer*, 2015. **13**(3): p. e173-81.
77. Chalfin, H.J., et al., *Allogeneic versus autologous blood transfusion and survival after radical prostatectomy*. *Transfusion*, 2014. **54**(9): p. 2168-74.
78. Rink, M., et al., *Impact of Perioperative Allogenic Blood Transfusion on Survival After Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma*. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. **14**(1): p. 96-104.
79. Bagrodia, A., et al., *Timing of blood transfusion and oncologic outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma*. *World J Urol*, 2018. **36**(4): p. 645-653.
80. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. *Diabet Med*, 2006. **23**(5): p. 469-80.
81. Parikh, R.M. and V. Mohan, *Changing definitions of metabolic syndrome*. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012. **16**(1): p. 7-12.
82. Eckel, R.H., S.M. Grundy, and P.Z. Zimmet, *The metabolic syndrome*. *Lancet*, 2005. **365**(9468): p. 1415-28.
83. Isomaa, B., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(4): p. 683-9.

84. Esposito, K., et al., *Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care, 2012. **35**(11): p. 2402-11.
85. Esposito, K., et al., *Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis*. Endocrine, 2014. **45**(1): p. 28-36.
86. Esposito, K., et al., *Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis*. Menopause, 2013. **20**(12): p. 1301-9.
87. Esposito, K., et al., *Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis*. Endocrine, 2013. **44**(3): p. 634-47.
88. Fan, B., et al., *Impact of tumor architecture on disease recurrence and cancer-specific mortality of upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy*. Tumour Biol, 2017. **39**(7): p. 1010428317710822.
89. Yuan, H., et al., *Risk factors for intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis*. Urol Oncol, 2014. **32**(7): p. 989-1002.
90. Wilson, M.J., et al., *Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis*. Surg Oncol, 2017. **26**(1): p. 96-104.
91. Tokunaga, R., et al., *The impact of preoperative anaemia and anaemic subtype on patient outcome in colorectal cancer*. Colorectal Dis, 2018.
92. Lee, J.S., et al., *The prognostic impact of perioperative blood transfusion on survival in patients with bladder urothelial carcinoma treated with radical cystectomy*. Korean J Urol, 2015. **56**(4): p. 295-304.
93. Qiu, L., et al., *Impact of perioperative blood transfusion on immune function and prognosis in colorectal cancer patients*. Transfus Apher Sci, 2016. **54**(2): p. 235-41.
94. Squires, M.H., 3rd, et al., *Effect of Perioperative Transfusion on Recurrence and Survival after Gastric Cancer Resection: A 7-Institution Analysis of 765 Patients from the US Gastric Cancer Collaborative*. J Am Coll Surg, 2015. **221**(3): p. 767-77.
95. Rivas, J.G., et al., *The role of perioperative blood transfusion on postoperative outcomes and overall survival in patients after laparoscopic radical cystectomy*. J Cancer Res Ther, 2016. **12**(1): p. 146-149.
96. Thomas, M.C., et al., *The Epidemiology of Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes*. American Journal of Kidney Diseases, 2006. **48**(4): p. 537-545.
97. Tohme, S., et al., *Preoperative anemia and postoperative outcomes after hepatectomy*. HPB (Oxford), 2016. **18**(3): p. 255-61.
98. Han, K.R., et al., *Use of American Society of Anesthesiologists physical status classification to assess perioperative risk in patients undergoing radical nephrectomy for renal cell carcinoma*. Urology, 2004. **63**(5): p. 841-6; discussion 846-7.
99. Wang, Y.L., et al., *Perioperative Blood Transfusion Promotes Worse Outcomes of Bladder Cancer after Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0130122.
100. Cata, J.P., et al., *Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions*. Br J Anaesth, 2013. **110**(5): p. 690-701.
101. Kwon, A.H., Y. Matsui, and Y. Kamiyama, *Perioperative blood transfusion in hepatocellular carcinomas: influence of immunologic profile and recurrence free survival*. Cancer, 2001. **91**(4): p. 771-8.
102. Leal-Noval, S.R., et al., *Influence of red blood cell transfusion on CD4+ T-helper cells immune response in patients undergoing cardiac surgery*. J Surg Res, 2010. **164**(1): p. 43-9.
103. Atzil, S., et al., *Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes*. Anesthesiology, 2008. **109**(6): p. 989-97.
104. Lo, K.K., et al., *Hemoglobin-based oxygen carrier mitigates transfusion-mediated pancreas cancer progression*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(6): p. 2073-7.
105. Stocks, T., et al., *Cohort Profile: The Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can)*. Int J Epidemiol, 2010. **39**(3): p. 660-7.

106. Haggstrom, C., et al., *Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: prospective cohort study in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can)*. *Int J Cancer*, 2011. **128**(8): p. 1890-8.
107. Gacci, M., et al., *Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer*. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017. **20**(2): p. 146-155.
108. Ozbek, E., et al., *Association between the metabolic syndrome and high tumor grade and stage of primary urothelial cell carcinoma of the bladder*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. **15**(3): p. 1447-51.
109. Montella, M., et al., *Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study*. *BMC Cancer*, 2015. **15**: p. 720.
110. Frohlich, M., et al., *Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study*. *Diabetes Care*, 2000. **23**(12): p. 1835-9.
111. Hursting, S.D. and M.J. Hursting, *Growth signals, inflammation, and vascular perturbations: mechanistic links between obesity, metabolic syndrome, and cancer*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012. **32**(8): p. 1766-70.
112. Pollak, M., *Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia*. *Nat Rev Cancer*, 2008. **8**(12): p. 915-28.
113. Hursting, S.D., et al., *Calories and carcinogenesis: lessons learned from 30 years of calorie restriction research*. *Carcinogenesis*, 2010. **31**(1): p. 83-9.
114. Gautron, L. and J.K. Elmquist, *Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance*. *J Clin Invest*, 2011. **121**(6): p. 2087-93.
115. Barb, D., et al., *Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence*. *Am J Clin Nutr*, 2007. **86**(3): p. s858-66.
116. Stofkova, A., *Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity*. *Endocr Regul*, 2009. **43**(4): p. 157-68.
117. Stattin, P., et al., *Obesity and colon cancer: does leptin provide a link?* *Int J Cancer*, 2004. **109**(1): p. 149-52.
118. Harvey, A.E., L.M. Lashinger, and S.D. Hursting, *The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue*. *Ann N Y Acad Sci*, 2011. **1229**: p. 45-52.
119. Ono, M., *Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy*. *Cancer Sci*, 2008. **99**(8): p. 1501-6.
120. Del Prete, A., et al., *Molecular pathways in cancer-related inflammation*. *Biochem Med (Zagreb)*, 2011. **21**(3): p. 264-75.
121. Byrne, A.M., D.J. Bouchier-Hayes, and J.H. Harmey, *Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF)*. *J Cell Mol Med*, 2005. **9**(4): p. 777-94.
122. Liu, Y., et al., *The association between vascular endothelial growth factor expression in invasive breast cancer and survival varies with intrinsic subtypes and use of adjuvant systemic therapy: results from the Nurses' Health Study*. *Breast Cancer Res Treat*, 2011. **129**(1): p. 175-84.
123. Iwaki, T., T. Urano, and K. Umemura, *PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology*. *Br J Haematol*, 2012. **157**(3): p. 291-8.
124. Langner, C., et al., *pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract*. *Mod Pathol*, 2006. **19**(2): p. 272-9.
125. Wu, C.F., et al., *The impact factors on prognosis of patients with pT3 upper urinary tract transitional cell carcinoma*. *J Urol*, 2007. **178**(2): p. 446-50, dicussion 450.
126. Hasui, Y., et al., *The prognostic significance of vascular invasion in upper urinary tract transitional cell carcinoma*. *J Urol*, 1992. **148**(6): p. 1783-5.
127. Muppa, P., et al., *Prognostic significance of lymphatic, vascular and perineural invasion for bladder cancer patients treated by radical cystectomy*. *Pathology*, 2017. **49**(3): p. 259-266.
128. Zigeuner, R.E., et al., *Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location*. *BJU Int*, 2006. **98**(6): p. 1181-6.

129. Novara, G., et al., *Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract*. BJU Int, 2008. **101**(11): p. 1368-74.
130. Seisen, T., et al., *A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma*. Eur Urol, 2015. **67**(6): p. 1122-1133.
131. Aziz, A., et al., *Comparative analysis of comorbidity and performance indices for prediction of oncological outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma who were treated with radical nephroureterectomy*. Urol Oncol, 2014. **32**(8): p. 1141-50.
132. Kang, H.W., et al., *Impact of the ASA Physical Status Score on Adjuvant Chemotherapy Eligibility and Survival of Upper Tract Urothelial Carcinoma Patients: a Multicenter Study*. J Korean Med Sci, 2017. **32**(2): p. 335-342.

8 TABELLARISCHER ANHANG

klinische und histopathologische Patientendaten

Klinische Merkmale		
<i>Alter (Jahre)</i>		n= 83
Median	71	
Mittelwert	69,55	
Spannweite	55	
<i>Alter gruppiert</i>		n=83
<70 Jahre	39 (47,0%)	
≥70 Jahre	44 (53,0%)	
<i>Geschlecht</i>		n=83
Männlich (%)	59 (71,1%)	
Weiblich (%)	24 (28,9%)	
<i>Operatives Vorgehen</i>		n=82
Offen (%)	52 (63,4%)	
Laparoskopisch (%)	30 (36,6%)	
Fehlend (%)	1	
<i>von UTUC betroffene Seite</i>		n=83
Rechts(%)	36 (43,4%)	
links(%)	47 (56,6%)	
<i>Z.n. BlasenCA (%)</i>		n=82
Positiv	18 (22,0%)	
negativ	64 (78,0%)	
Keine Angaben	1	
<i>Konkomitantes BlasenCA (%)</i>		n=82
Positiv	8 (9,8%)	
Negativ	74 (90,2%)	
Keine Angaben	1	
<i>Hydronephrose (%)</i>		n=83
Positiv	44 (53,0%)	
Negativ	39 (47,0%)	
<i>Hydronephrosegrad (%)</i>		n=42
1	8 (19,1%)	
2	13 (31,0%)	
3	14 (33,3%)	
4	4 (9,5%)	
Keine Angaben	3 (7,1%)	
<i>ASA- Score (%)</i>		n=45
1	2 (4,4%)	
2	29 (64,4%)	
3	13 (28,89%)	
4	1 (2,2%)	
Keine Angaben	38	

Histopathologische Merkmale	
<i>Staging (%)</i>	
	n= 83
pTa;pTis	12 (14,5%)
pT1	12 (14,5%)
pT2	14(16,9%)
pT3	39 (47,0%)
pT4	6 (7,2%)
<i>Staging gruppiert (%)</i>	
	n= 83
pTa, pTis, pT 1-2	38 (45,8%)
pT 3- 4	45 (54,2%)
<i>Grading (%)</i>	
	n=82
G1	4(4,9%)
G2	39 (47,6%)
G3	32 (39,02%)
G4	2 (2,4%)
Low grade	3 (3,6%)
High grade	2(2,4%)
fehlend	1
<i>Grading gruppiert (%)</i>	
	n= 82
low grade, G1 -2	46 (56,1%)
G3, high- grade	36 (43,9%)
<i>Tumorarchitektur</i>	
	n= 58
Papillär(%)	55 (94,8%)
sessil(%)	3 (5,2%)
keine Angaben	25
<i>Tumorgroße (cm)</i>	
	n=68
Mittelwert	4,6
Median	4,0
Range	12 (1,0-13,0)
<i>Lymphovaskuläre Invasion (%)</i>	
	n=67
ja	19 (28,4%)
nein	48 (71,6%)
Keine Angaben	16
<i>Vaskuläre Invasion (%)</i>	
	n=79
Ja	16 (20,3%)
Nein	63 (79,8%)
Keine Angaben	4
<i>synchrone Metastasen (%)</i>	
	n=82
Ja	2(2,4%)
Nein	80 (97,6%)
Keine Angaben	1
<i>R-Status (%)</i>	
	n=83
Positiv	5(6,0%)
negativ	78 (94,0%)
<i>N-Status (%)</i>	
	n=83
Positiv	11 (13,3%)
negativ	72 (86,8%)

<i>Lymphadenektomie (%)</i>		n=83
Erfolgt	20 (24,1%)	
Nicht erfolgt	63 (75,9%)	
<i>Fokalität (%)</i>		n=83
Unifokal	67 (80,7%)	
multifokal	16 (19,3%)	
<i>Lokalisation (%)</i>		n=82
Nierenbecken	54 (65,9%)	
Ureter	20(24,4%)	
beides	8 (9,8%)	
Keine Angaben	1	
<i>Konkomitantes Cis (%)</i>		n=83
Positiv	10 (12,0%)	
Negativ	73 (88,0%)	

Follow- up Fragebogen für ambulante Urologen und Hausärzte



Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim



Name des Patienten:

Geburtsdatum:

Jahr der Nephroureterektomie:

1.) Auftreten eines Rezidivs (kein Blasen-tumor) Ja Nein keine Angaben

→wenn ja, Datum der Erstdiagnose des Rezidivs¹ _____ / _____ / 20_____

1.1) Lokalisation des Rezidivs:

- lokal
- kontralateraler oberer Harntrakt (Ureter/ Nierenbecken)
- Fernmetastase
 - pulmonal hepatisch zerebral Knochen andere
- keine Angaben

1.2) Auftreten eines Blasen-tumors Ja Nein keine Angaben

→wenn ja, Datum der Erstdiagnose (Zystoskopie/ TUR-B):
_____ / _____ / 20_____

2.) Adjuvante Therapie

- Ja
- MMC Gemcitabin/Cisplatin
 - BCG andere _____

Nein

Keine Angaben

3.) Lebt der Patient/ die Patientin noch Ja Nein keine Angaben

→wenn nein, Todesdatum : _____ / _____ / 20_____

4.) Wenn bei 3.) – nein Todesursache:

- Tumorbedingt (Metastasen)
- Kardiovaskuläre Ursache
- Andere Ursache: _____

- unbekannt

5.) Wenn 3.) unklar: Datum des letzten Besuches in Ihrer Praxis: _____ / _____ / 20_____

¹ Erstdiagnose durch Bildgebung CT; MRT; Röntgen

9 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Schneider, Maximilian
Geburtsdatum: 14.02.1992
Geburtsort: Velbert
Familienstand: ledig
Vater: Dr.med. Hans- Ulrich Schneider
Mutter: Anke Schneider, geb. Schlenkermann

SCHULISCHER WERDEGANG

1997 – 2002 Grundschule Rottsieper Höhe, Wuppertal
2002 – 2011 Carl- Fuhlrott Gymnasium, Wuppertal
30.06.2011 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2011/2012 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität
Heidelberg
03.09.2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
06.04.2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
14.06.2018 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

10 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die mich während dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Meinem Doktorvater Herrn Prof Dr. med. Philipp Erben danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die wertvolle Unterstützung und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich meinem Betreuer Herrn Dr.med. Matthias Groß-Weege für die kritischen Diskussionen und Anregungen, sowie Hilfestellungen, ohne die das Verfassen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wären.

Ebenso danke ich Herrn PD Dr.med. Maximilian Kriegmair für anregende und inspirierende Diskussionen zum Thema dieser Arbeit.

Frau Sylvia Büttner danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit danken.

Weiterhin möchte ich Frau Cornelia Oslow für die Unterstützung bei der Erstellung des Follow- up's danken.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern für die Unterstützung während der Entstehung und für die Hilfe bei der Korrektur dieser Arbeit danken.