

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie

**Direktor: Prof. Dr. med. M. Stöckle
Universitätsklinikum des
Saarlandes, Homburg/Saar**

**Therapie und Prognose des
Harnleiterkarzinoms -
eine retrospektive
monozentrische Untersuchung**

**Dissertation zur Erlangung der
Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes in Homburg**

vorgelegt

von

Iva Kovac

geb. am 22.07.1976 in: Zagreb (Kroatien)

Homburg/Saar 2005

1. Berichterstatter:
2. Berichterstatter:
Tag der mündlichen Prüfung:
Zum Druck genehmigt, Homburg, den

gez.

Inhaltsverzeichnis

- Zusammenfassung.....	4
- Summary.....	6
1. Einleitung.....	8
1.1. Ätiologie, Epidemiologie.....	8
1.2. Klassifikation.....	11
1.3. Diagnostik.....	13
1.4. Therapie.....	15
1.5. Prognosen.....	16
1.6. Fragestellung der Arbeit.....	18
2. Material und Methoden.....	19
2.1. Patienten.....	19
2.2. Statistische Auswertung.....	20
3. Ergebnisse.....	21
3.1. Demographische Ergebnisse.....	21
3.2. Univariate Analyse alle Patienten (tumorspezifisches Überleben).....	22
3.3. Ergebnisse bezüglich des progressionsfreien Überlebens.....	31
3.4. Ergebnisse humoraler Parameter.....	33
3.5. Multivariate Cox Regressionsanalyse.....	40
4. Diskussion.....	41
4.1. Klinische Parameter.....	41
4.2. Klassische Prognoseparameter.....	45
4.3. Bedeutung der humoralen prognostischen Parameter.....	46
5. Literaturverzeichnis.....	51
6. Abkürzungsverzeichnis.....	56
7. Danksagungen.....	57
8. Anhang (Tabellen 1-4).....	58
9. Lebenslauf.....	65

Zusammenfassung

Die vorliegende Studie wurde an einem Kollektiv von 145 konsekutiv an der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar zwischen 1974 und 2004 wegen eines Urothelkarzinoms des Harnleiters operativ behandelten Patienten durchgeführt, deren klinischer Verlauf bis zu 280 Monate nachbeobachtet wurde.

Ausgangspunkt für diese Arbeit war die Tatsache, dass das Urothelkarzinom des Harnleiters ein seltener Tumor ist, und somit bisherige Studien nur anhand kleiner Patientenzahlen, Daten hinsichtlich des Krankheitsverlaufes und entsprechender Prognosefaktoren aufweisen konnten.

In unserer Studie mit dem bislang weltweit größten Kollektiv von Urothelkarzinomen des Harnleiters wurde nun der Frage nachgegangen, welche prognostische Relevanz die untersuchten histopathologischen (TNM-Klassifikation, Differenzierungsgrad, Tumordurchmesser, Seitenlokalisation, oberflächlich/ invasive Tumore), sowie klinischen (Alter, Geschlecht, Symptomatik, radikale versus Organerhaltende Operation, metachrones oder synchrones Blasenkarzinom, metachrones oder synchrones TCC der Gegenseite, gleichzeitiger Nierenbeckentumor, zusätzliche Chemotherapie) und humoralen Parameter (Hb, Hämatokrit, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Kreatinin, Harnstoff, Transaminasen, Alkalische Phosphatase, PTT, Quick, LDH, Blutzucker, Gesamteiweiß, Gesamtbilirubin, Cholesterin) hinsichtlich des progressfreien und tumorabhängigen Überlebens haben.

Als signifikante prognostische Faktoren hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens konnten in der univariaten Analyse T-Stadium, Tumordurchmesser, Fernmetastasierung, Lymphknotenbefall, Gewichtsverlust vor Operation, sowie präoperative Laborparameter (Serum-Kreatinin, alkalische Phosphatase, Leukozyten, Thrombozyten, LDH und α GT) identifiziert werden. Ein syn- bzw. metachrones Auftreten eines Blasentumors hat sich nicht als prognostisch relevant herausgestellt.

In der multivariaten Analyse zeigten schließlich nur erhöhte Serumwerte der AP und ein Leukozytenwert $>7800/\mu\text{l}$, sowie ein synchroner ipsilateraler Nierenbeckentumor unabhängige statistische Signifikanz hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens. Für das progressfreie Überleben konnte in der multivariaten Analyse lediglich der Tumor-Differenzierungsgrad und ein erhöhter Leukozytenwert als signifikanter prognostischer Faktor nachgewiesen werden.

Während nach unseren Erfahrungen organerhaltende Operationstechniken für oberflächliche Harnleitertumore sehr gute kurative Ergebnisse aufweisen, zeigen muskel-invasive Urothelkarzinome des Harnleiters trotz radikaler chirurgischer Therapie in Form der Nephroureterektomie eine ungünstige Prognose. Für diese Tumorstadien könnte entsprechend den Erfahrungen beim Harnblasenkarzinom eine adjuvante systemische Chemotherapie mit beispielsweise Cisplatin und Gemcitabin die Prognose der Patienten möglicherweise verbessern.

Summary

This study was accomplished at a group of 145 consecutive surgically treated patients, because of the upper urinary tract cancer of the ureter.

The patients were treated at the hospital of the Department of Urology, Universität des Saarlandes in Homburg/Saar, between 1974 and 2004, and have been followed up to 280 months after urological surgery has been performed.

Starting point of this doctoral thesis was the fact that upper urinary tract cancer of the ureter is an uncommon disease and therefore past studies are based only on small numbers of patients, and based on limited clinical data as well as limited prognosis factors available on the disease progress.

In this study, with so far world-wide largest group of patients with upper urinary tract cancer of the ureter, we have evaluated the predictive relevance of the determined histopathological factors (tumour stage, grade, tumour dimension, location, superficial/invasive tumours), as well as clinical factors (age, gender, symptomatology, radical versus conservative surgery, metachronic or synchronous bladder tumour, metachronic or synchronous cancer of the contralateral upper urinary tract, simultaneous tumour in the renal pelvis, additional chemotherapy) and laboratory parameters (Hb, Hkt, erythrocytes, thrombocytes, leukocytes, creatine, urea, transaminases, alkaline phosphatase, PTT, Quick, lactate dehydrogenase, serum glucose, total proteins, total bilirubin, cholesterol) concerning progression-free and tumour-specific survival.

A significant tumour-specific survival advantage was found for the following factors: tumour stage, tumour dimension, distant metastasis, metastasis in lymph nodes, weight loss before surgery was performed, as well as for preoperative laboratory parameters (creatinine, alkaline phosphatase, leukocytes, thrombocytes, LDH and α GT). Synchronous and metachronic bladder tumours did not reach any statistical significance.

However, the multivariate regression analysis, increased values of AP and leukocytes > 7800 μ l, as well as synchronous ipsilateral tumour in the renal pelvis were the only significant independent prognostic factors for disease-specific survival.

Although our experience showed very good curative results with conservative surgery of superficial tumours of the ureter, invasive tumours of the ureter have unfavourable prognosis in spite of radical surgery such as nephroureterectomy. For these tumours, in accordance with

the experience with bladder tumours, an adjuvant systemic chemotherapy with for example Cisplatin and Gemcitabin, could possibly improve the prognosis for these patients.

1. Einleitung

1.1. Ätiologie, Epidemiologie

Urothelkarzinome sind mit ca. 90 % die häufigsten bösartigen Tumore der ableitenden Harnwege, davon treten ca. 90 % in der Harnblase auf. Im oberen Harntrakt (Harnleiter und Nierenbecken) hingegen finden sich weniger als 10 % aller Urothelkarzinome. Diese sind zu zwei Dritteln im Nierenbecken und zu einem Drittel im Harnleiter lokalisiert (MACK, 2003). Nierenbeckentumore machen somit ca. 5% der Urothelkarzinome aus und betreffen ca. 10 % aller malignen Tumore an der Niere (LANDIS et al., 1998). Ureterkarzinome sind noch seltener auftretende Tumore und befinden sich zu ca. 73% im prävesikalen Harnleiterdrittel, zu 24% im mittleren Ureterdrittel und zu 3% im proximalen Ureterdrittel (BABAIAN und JOHNSON, 1980).

Uretertumore kommen beim männlichen Geschlecht etwa doppelt so häufig vor wie beim weiblichen Geschlecht (GREENLEE et al., 2000). Die Inzidenz ist mit ca. 10 pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt bei 65 Jahren. Das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes kann endemisch mit der Balkannephritis assoziiert sein (eine in Bulgarien und dem früheren Jugoslawien auftretende, interstitielle, chronische Nephritis). Die betroffenen Personen zeigen eine höhere Inzidenz für Urothelkarzinome im oberen Harntrakt (nicht jedoch für Blasentumore). Diese Karzinome sind im Allgemeinen von niedrigem Malignitätsgrad und treten öfters multilokulär und bilateral auf (RADOVANOVIC et al., 1985).

Ätiologische Faktoren des Urothelkarzinoms:

- Alter und Geschlecht
- Rauchen (durch mutagenen Inhalt des Zigarettenrauches; dabei wird den aromatischen Aminen eine zentrale Rolle zugesprochen) (CUZICK et al., 1990; GARNER et al., 1990)
- Kaffeekonsum (ROSS et al., 1989)
- Cyclophosphamid (alkylierendes Chemotherapeutikum, induziert eher entdifferenzierte aggressive Tumoren) (BRENNER und SCHELLHAMMER, 1987).
- Berufliche Exposition (z.B. Arbeiter in der Farbstoff-, Plastik- und Textilindustrie u.a. Exposition mit aromatischen Aminen; Mineralölindustrie Exposition mit aromatischen Kohlenwasserstoffe (JENSEN et al., 1988)
- Chronische Entzündungen des Harntraktes (z.B. durch Urolithiasis, Divertikulitis, eine Bilharziose oder durch Medikamente; vermutlich ist eine bakteriell induzierte Synthese von

Nitrosaminen mitursächlich für das erhöhte Urothelkarzinomrisiko bei chronischen Entzündungen) (BROOKS et al., 1972; SPIRES et al., 1993)

- Analgetika (z.B. Phenacetin- Abusus induziert eine interstitielle Nephritis und Fibrosierung der Nierenrinde, sowie Karzinome der ableitenden Harnwege; zu über 50% in der Harnblase, zu 25-40% im Nierenbecken und zu 6-20% in den Ureteren lokalisiert) (MCCREDIE und STEWART, 1988)
- Leukoplakien (atypische Leukoplakien weisen ein höheres Entartungsrisiko auf)
- Hereditäre Tendenzen (Lynch-Syndrom Typ2; familiär gehäuftes Auftreten von Adenokarzinome des Kolons, des Endometriums und Urothelkarzinome (LYNCH et al., 1990)
- Strahlentherapie (Beispielsweise 2- bis 4- fach erhöhtes Risiko an Urothelkarzinome zu erkranken nach Strahlentherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinome) (BOICE et al., 1985; BOICE et al., 1988)
- Immunsuppression (Risiken gegenüber der Normalbevölkerung für Ureterkarzinome 500-fach erhöht) (SHEIL et al., 1987; KÄLBLE et al., 1988)

Im Vergleich zu Karzinomen anderer epithelialer Organsysteme haben Karzinome des Urothels ein eigenständiges biologisches Verhalten. Zwei Drittel präsentieren sich als solitäre Läsionen, ein Drittel als multifokale Tumore (MACK, 2003). Oft entstehen sie multizentrisch im gesamten Harntrakt und entwickeln regelmäßig verschieden lokalisierte Rezidive. Invasive Tumore sind in der Regel biologisch aggressiv und weisen eine hohe Metastasierungstendenz auf (HAUSER und STUDER, 2001).

Das multifokale, synchrone und metachrone Auftreten von Urothelkarzinomen und das hohe Rezidivpotential haben zu folgenden zwei Hypothesen geführt:

1. Hypothese der monoklonalen Tumorzellen, mit einer intraluminalen Tumorzellaussaat und einer intraepithelialen Migration von Tumorzellen.
2. Hypothese der Feldkanzerisierung, auch als „Maladie Muqueuse“ bezeichnet, also eine Erkrankung, die das gesamte urotheliale System eines Patienten betrifft.

Dabei ist wahrscheinlich der Mechanismus der monoklonalen Tumorzellen mit der intraluminalen und intraepithelialen Aussaat für die Entstehung der Rezidive in der Harnblase verantwortlich (das vermehrte Auftreten von Rezidiven kaudal des Primärtumors vor allem in der Harnblase und im Ureterstumpf nach Nephroureteroektomie spricht für diese Theorie), während man der Feldkanzerisierung z.B. das Entstehen von Rezidiven im kontralateralen oberen Harntrakt zuschreibt (KANG et al., 2003).

Das metachrone Auftreten eines Blasentumors nach einem primären Urothelkarzinom des oberen Harntraktes liegt bei 20-75 % mit einer Latenzzeit von 21 Monaten (MELAMED und REUTER, 1993), umgekehrt treten metachrone Urothelkarzinome des oberen Harntraktes bei einem primären Blasentumor nur in 2-4% auf, und mit einer Latenz von 70 Monaten (HERR et al., 1996).

Die relativ hohe Inzidenz von Blasentumoren bei Patienten mit primärem Tumor des oberen Harntraktes und die niedrige Inzidenz für Tumore des oberen Harntraktes bei primärem Blasentumor unterstützt wiederum die Hypothese der stromabwärtsgerichteten Tumorzellaussaat. Ferner spricht das häufigere Auftreten eines Blasenkarzinoms ätiologisch für die längere Einwirkzeit von Karzinogenen auf die Schleimhaut der Blase im Vergleich zum oberen Harntrakt. Urothelkarzinome des Nierenbeckens sind, im Vergleich zu Blasentumoren, welche nur in 25-30% invasiv wachsen, zu 50-60% invasiv wachsend. Uretertumore wiederum sind zu 55-75% „low grade-“, und „low stage“-Karzinome (ANDERSTROM et al., 1989; WILLIAMS, 1991).

Präkanzerosen des Urothelkarzinoms:

1. Urothelpapillom: pseudopolypöse, vom Urothel ausgehende Hyperplasie. Bei multiplem Auftreten spricht man von einer Papillomatose. Per definitionem werden Papillome, deren Zellreihenanzahl sieben überschreitet oder in denen man Kernatypien entdeckt, bereits dem papillomatösen Urothelkarzinom zugerechnet. Die Papillome äußern sich, wie auch die Karzinome, durch eine schmerzlose Hämaturie.

2. Carcinoma in situ: flache Vorläuferläsionen, als intraurotheliale Neoplasie (IUN) bezeichnet. Die Läsionen weisen Malignitätskriterien im Sinne eines schlechten Differenzierungsgrades auf, durchbrechen die Basalmembran aber noch nicht.

Das Urothelkarzinom äußert sich in ca. 75% der Fälle durch eine schmerzlose Hämaturie, seltener kommen Flankenschmerzen (durch koagel- oder tumorbedingte Obstruktion oder Hydronephrose) und Dysurie als Leitsymptome vor. Gewichtsverlust, Fieber, abdominelle Schmerzen, Knochenschmerzen und Leistungsminderung deuten in der Regel auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium hin.

Metastasen des Urothelkarzinom finden sich vor allem lymphogen in den regionären, ipsilateralen, iliacalen, paracavalen und paraaortalen Lymphknoten. Eine hämatogene Metastasierung erfolgt in die Leber, Lunge und in den Knochen. Dabei scheint eine

Zytokin/Zytokinrezeptor vermittelte Tumorzellmigration eine entscheidende Rolle zu spielen (RETZ et al., 2005).

Im weiteren hängt die Prognose unter anderem vom Tumortyp, Wachstumstyp (solitär/papillär), vom Grad der Entdifferenzierung und von der Tumorausbreitung nach der TNM-Klassifikation ab (SOBIN und WITTEKIND, 2002).

1.2. Klassifikation

TNM-Klassifikation für das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes (SOBIN und WITTEKIND, 2002).

Primärtumor

Tx – Tumor kann nicht klassifiziert werden

T0 – Kein Tumor nachweisbar

Ta – Nicht invasives papilläres Karzinom

Tis – Carcinoma in situ

T1 – Tumor infiltrierte subepitheliales Bindegewebe (infiltrierte die lamina propria)

T2 – Tumor infiltrierte die Muskulatur (infiltrierte die muscularis propria)

T3 – Nierenbecken: Infiltration des perirenal Fettgewebes oder des Nierenparenchyms

Ureter: Infiltration des periureteralen Fettgewebes oder des Nierenparenchyms

T4 – Infiltration benachbarter Organe oder durch die Niere in das perirenale Fettgewebe

Lymphknotenmetastasen (LK)

N0 - Keine regionalen Lymphknotenmetastasen

N1 – Metastase in einem LK, < 2 cm im größten Durchmesser

N2 – Metastase in einem LK, > 2-5 cm, Metastasen in multiplen LK, keine > 5 cm

N3 – Metastasen > 5 cm im größten Durchmesser

Fernmetastasen

M0 – Keine Fernmetastasen

M1 – Fernmetastasen nachgewiesen (nicht-regionäre Lymphknoten oder hämatogene Metastasen).

Grad	Morphologie	Differenzierung
0 (Papillom)	max. 7 Zellreihen, keine Atypien	gut differenziert (Papillom)
1	etwa 10 Zellreihen, leichte Atypien (Kernvergrößerung bzw. hyperchromatische Kerne)	gut differenziert (PUNLMP*, Low-grade-Karzinom)
2	mehr als 10 Zellreihen, mäßige Atypien 8 bis zu 50% hyper- chromatische Kerne	mäßig differenziert (High-grade-Karzinom)
3	Zellreihenverlust, starke Atypien der meisten Kerne, Mitosen, Tumorriesenzellen	schlecht differenziert (High-grade-Karzinom)

* PUNLMP= papilläre Neoplasie niedrig-malignen Potentials

Abbildung Nr. 1: Grading des Urothelkarzinoms (WHO 2004)

1.3. Diagnostik

Das Leitsymptom des TCC des oberen Harntraktes ist in ca. 75 % der Fälle die schmerzlose Hämaturie.

Harnleitertumore können zu Harnstauungsnieren mit entsprechender Symptomatik durch Tumorobstruktion aber auch Blutkoagel mit konsekutiver Abflußstörung führen. Die Sonographie steht an erster Stelle der Abklärung einer Hämaturie. Andere Ursachen einer Hämaturie aus dem oberen Harntrakt müssen ausgeschlossen werden (insbesondere der Parenchymtumor und die Steinerkrankung).

Für die Darstellung eines Nierenbeckentumors ist die Sonographie nur bedingt aussagekräftig, bzw. für den Uretertumor ungeeignet, so daß weitere diagnostische Schritte erforderlich sind. Neben einer Urethrozystoskopie zur Abklärung einer Hämaturie, bei der ggfs. eine Blutfahne aus dem entsprechenden Ostium identifiziert werden kann, kommt das intravenöse Urogramm, gegebenenfalls mit einer konventionellen Tomographie kombiniert als Standarduntersuchung zur Anwendung. Der Nierenbecken- und Uretertumor stellt sich charakteristisch als nicht schattengebender wandständiger Füllungsdefekt dar.

Differentialdiagnostisch ist an andere nicht schattengebende Füllungsdefekte zu denken: Konkrement, Papillennekrose, Blutkoagel, Zysten, Steine oder auch fibroepitheliale Polypen, Hämangiome, renale Tuberkulome und andere benigne Tumore.

Kann hiermit keine eindeutige Diagnose gestellt werden, muß eine retrograde Uretero-Pyelographie durchgeführt werden. Hiermit ist eine bessere Darstellung und Beurteilung des Harntraktes möglich. Bleiben auch nach dieser Untersuchung noch Zweifel bestehen, ist die Ureterorenoskopie (beinhaltet unter anderem die Gefahr der Perforation bzw. Streuung von Tumorzellen) mit Entnahme einer Biopsie indiziert.

Computertomographie und MRT (Magnet-Resonanztomografie entspricht Kernspintomographie) sind bei Verdacht auf einen invasiven Tumor zur Erfassung des regionalen Lymphknotenstatus und für das Staging von Bedeutung. Ergänzend können noch Röntgen, Knochenszintigrafie herangezogen werden.

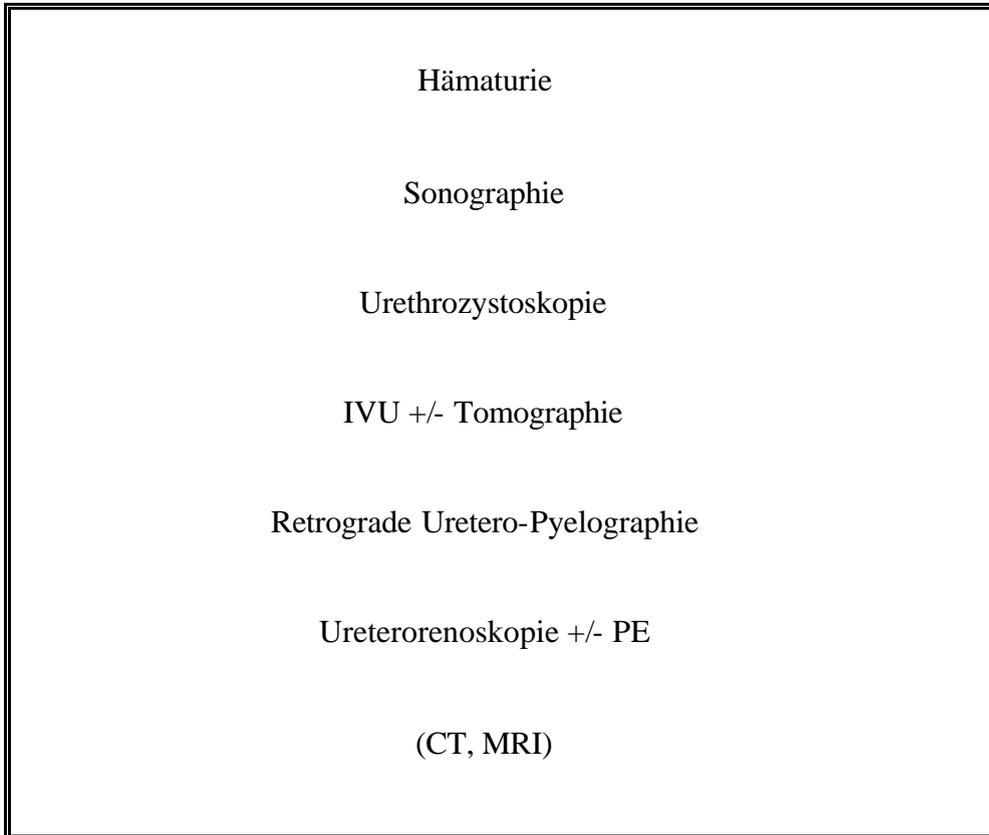


Abbildung Nr. 2: Diagnosealgorithmus bei Hämaturie

1.4. Therapie

Standard

- Allgemein strebt man eine Nephroureterektomie mit Entfernung einer Blasenmanschette (Exzision des intramuralen Harnleiters einschließlich des Ostiums) und der regionären Lymphknoten an. Das gilt insbesondere für große, schlecht differenzierte und invasive Tumore im Nierenbecken und Ureter, aber auch für nicht-invasive und mäßig differenzierte Tumore, die multipel vorkommen, groß sind oder eine hohe Rezidivneigung aufweisen. Neben der offenen Nephroureterektomie besteht die Möglichkeit der laparoskopischen Nephroureterektomie, welche eine schnellere Rekonvaleszenz, niedrigeren Analgetikabedarf und weniger pulmonale Komplikationen aufweisen soll. Die Bedeutung der laparoskopischen Therapie der Urothelkarzinome lässt sich bei bislang niedrigen Fallzahlen nicht abschließend beurteilen.

Alternative Therapien zur Nephroureterektomie:

- Nur bei strenger Indikationsstellung (z.B. funktionelle oder anatomische Einzelnieren, eingeschränkte Nierenfunktion, bilaterale Tumore, multimorbide Patienten) greift man auf parenchymsparende Verfahren, wie Segmentresektion des Ureters mit End-zu-End-Anastomose bzw. Resektion mit Uretero-Zystoneostomie, ureterorenoskopische Resektion oder Nierenbeckenteilresektionen zurück.
- Bei oberflächlichem Urothelkarzinomen kann eine oberflächliche Elektroresektion bzw. Lasertherapie angestrebt werden.

Die organerhaltende chirurgische Therapie erfolgt offen, perkutan oder ureterorenoskopisch. Dabei kann es zur systemischen Verschleppung von Tumorzellen (durch pyelovenösen oder pyelolymphatischen Influx, Verschleppung von Tumorzellen durch akzidentelle Perforation des Nierenbeckens) kommen. Bei der perkutanen Therapie besteht zusätzlich die Gefahr der Tumorzellaussaat entlang des perkutanen Zugangs. Die Relevanz dieser Vorgänge für den weiteren Krankheitsverlauf ist allerdings nicht gesichert.

Oberflächliche Tumore, die organerhaltend therapiert wurden, können von einer Instillation des betroffenen Organs mit Mitomycin oder BCG profitieren. Eine weitere Zielgruppe sind Patienten mit Carcinoma in situ und solche mit positiver Zytologie ohne makroskopischen Tumornachweis. Alle bei einer Perfusion verwendeten Substanzen bergen die Gefahr der

Resorption bzw. des pyelovenösen Influxes in sich und können zu typischen Komplikationen führen (z.B. systemische BCG-Infektion; Knochenmarkdepression bei Mitomycin).

Der Stellenwert der systemischen adjuvanten Chemotherapie für lokal fortgeschrittene Tumore wird aufgrund kleiner Fallzahlen kontrovers bewertet.

Die Strahlentherapie hat lediglich in der Palliation bei fortgeschrittenem Tumorstadium (z.B. schmerzhafte Knochenmetastasen, Lymphknotenmetastasen, lokal fortgeschrittenes inoperables Tumorstadium) ihren festen Platz.

1.5.Prognosen

Die 5-Jahres-Überlebensrate mit einer radikalen Nephroureterektomie gegenüber einer organerhaltenden Therapie liegt in älteren Publikationen bei 88% versus 75% für G1-Tumore, und bei 90% versus 46 % für G2-Tumore (MURPHY et al., 1980). Tumorstadium und Grading der Urothelkarzinome haben dabei die größte Bedeutung für die Prognose der Erkrankung (TERRELL et al., 1995).

Die Lokalisation des Urothelkarzinoms scheint ebenfalls eine prognostische Bedeutung zu haben (PARK et al., 2004). Uretertumoren haben offensichtlich eine schlechtere Prognose als Nierenbeckentumore im gleichen Stadium oder Grading, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass das Nierenparenchym in Fällen eines organüberschreitenden Nierenbeckenkelchtumors eine bessere Barrierefunktion besitzt (GUINAN et al., 1992). Uretertumore haben nach PARK und Mitarbeitern eine höhere lokale Rezidivrate und eine höhere Metastasierungsrate, und es wird eine radikale Operation mit Entfernung der regionären Lymphknoten als Therapie für alle Grade dieser Tumore vorgeschlagen (PARK et al., 2004).

Weitere ungünstige prognostische Faktoren für das weitere Überleben nach Therapie sind (KANG et al., 2003)

- Niereninsuffizienz/ Urämie
- Multiple Tumore
- Synchroner Blasentumor
- Keine Hämaturie bei Diagnosestellung (späte Diagnose, da fehlende Symptomatik)

Wie bereits erwähnt besitzen die Urothelkarzinome ein hohes Rezidivpotential. Davon treten die meisten Rezidive in den ersten 5 Jahren nach Primärtumor auf. Die bedeutendsten Risikofaktoren für das Auftreten von kontralateralen Rezidiven im oberen Harntrakt scheinen Niereninsuffizienz, Urämie und gleichzeitige Blasentumore zu sein. Für das synchrone bzw. metachrone Auftreten eines Blasentumors ist dagegen ein multiples Auftreten des Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt der wichtigste Risikofaktor (KANG et al., 2003). Dabei treten die Blasentumore vor allem auf der ipsilateralen Seite des primären oberen Harntrakttumors und hier wiederum vor allem im Bereich der Resektionsränder der Blasenmanschette auf. Aus diesem Grund werden regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen nach Therapie eines Urothelkarzinoms durch Urethrozystoskopien empfohlen, um einen Zweittumor in Form eines Blasentumors rechtzeitig zu erkennen. Das Follow-up beinhaltet vor allem die Beobachtung der Blase sowie des ipsilateralen und kontralateralen Harntraktes. Abhängig vom Tumorstadium sollten auch extraurotheliale Regionen untersucht werden, um lokale Tumorrezidive und Fernmetastasen zu erkennen.

Der Ablauf der Nachsorgeuntersuchungen ist von der Art der vorhergehenden Therapie (radikal oder organerhaltend) und von den potentiellen Faktoren zur Rezidivneigung abhängig. Das Standardprogramm für eine Nachsorge beinhaltet die körperliche Untersuchung, eine Urinzytologie und eine Urethrozystoskopie, und erfolgt üblicherweise in folgenden Zeitabständen:

- Im 1. und 2. Jahr alle 3 Monate
- Im 3. und 4. Jahr alle 6 Monate
- Danach jährlich

Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von kontralateralen Rezidiven sollten zusätzlich alle 6-12 Monaten eine intravenöse Urographie oder individuell abhängig eine retrograde Pyelographie erhalten.

Patienten, die mit einer organerhaltenden Therapie behandelt wurden, müssen in den ersten Jahren nach Tumorentfernung alle 6 Monate, und danach jährlich mit Nachuntersuchungen in Form von Urographien und Endoskopien (Ureteroskopien, Ureteropyeloskopien) rechnen.

Patienten mit erhöhtem Risiko für Fernmetastasen (z.B. G3, invasiver Tumor) erhalten zusätzlich ergänzende Untersuchungen wie Röntgen-Thorax, CT / MRT des Abdomens und des Beckens und Knochenszintigraphie bei erhöhter alkalischer Phosphatase oder Knochenschmerzen.

In der Literatur wird nach radikaler Nephroureterektomie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90-95 % für Ta- und T1-, von 85 % für T2- und T3-, und 38 % für T4-Tumoren angegeben (MUFTI et al., 1989).

Wird das Urothel der betroffenen Seite des primären Urothelkarzinoms nicht vollständig entfernt (also bei organerhaltender Therapie), so beträgt die ipsilaterale Rezidivhäufigkeit nach alten Literaturangaben z.B. im Ureterstumpf nach alleiniger Nephrektomie 48 %, nach Nephrektomie und partieller Ureterektomie 32 % und nach Nephrektomie und subtotaler Ureterektomie 24% (MAZEMAN, 1976).

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei der organerhaltenden Therapie bei 75% für Patienten mit gut bis mäßig differenziertem Urothelkarzinom.

Bei organerhaltender Therapie liegen die Rezidivraten für Karzinome des Nierenbeckens höher als diejenigen von Uretertumoren (33-55%), bei distalen Uretertumoren beträgt die Rezidivrate lediglich 6 % (BITTON et al., 1999).

1.6. Fragestellung der Arbeit

Ziel der folgenden Studie ist es, anhand eines großen monozentrischen Patientenkollektives den Langzeitverlauf sowie prognostische Faktoren des Urothelkarzinoms des Harnleiters zu beschreiben. Die Untersuchung basiert auf den retrospektiv erhobenen Daten von Patienten, die wegen eines Urothelkarzinoms des Harnleiters in der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes zwischen 1975 und 2004 behandelt wurden. Dazu wurden an einem Kollektiv von 145 Patienten, mit einer postoperativen Beobachtungsphase bis zu 280 Monaten, mit statistisch üblichen Verfahren die klinischen und histopathologischen Parameter hinsichtlich des tumorspezifischen und progressionsfreien Überlebens untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Die vorliegende Untersuchung wurde an einem Kollektiv von 145 Patienten mit Urothelkarzinom des Harnleiters durchgeführt, welche zwischen 1975 und 2004 an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar operativ behandelt wurden.

Zur Auswertung kamen ambulante und stationäre Krankenakten aus den Archiven der Klinik. Neben der verschlüsselten Erhebung der Stammdaten des Patienten wurde von den Patienten Körpergröße, Gewicht bzw. Gewichtsverlust vor der Operation, sowie präoperative Körpertemperatur und systolisch/diastolischer Blutdruck vor Operation erhoben. Weiterhin wurden die folgenden präoperativen Laborwerte dokumentiert: Hb (Hämoglobin), Hkt (Hämatokrit), Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, CRP (C-reaktives Protein), Calcium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Transaminasen (GOT, GPT, α GT), Gesamteiweiß, alkalische Phosphatase, Blutzucker, LDH (Laktatdehydrogenase), Cholesterin, sowie die Gerinnungswerte (Quick, PTT) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Außerdem wurden die Urinwerte erhoben (pH-Wert und Zahl der Erythrozyten, Proteine, Leukozyten und Bakterien).

Weiterhin wurden Daten zur Operation wie Datum, Art der Operation, Narkoserisiko und intraoperative bzw. perioperative Komplikationen erhoben. Es wurde erfasst, ob zeitgleich (synchron) oder metachron zum Harnleitertumor ein Urothelkarzinom im übrigen Harntrakt aufgetreten ist.

Schließlich wurden die histopathologischen Befunde ermittelt, mit entsprechender histologischer Diagnose, Klassifikation Tumorgrading, sowie Erfassung der Tumorgröße.

Die Daten zur Überlebenszeit, Todesursache bzw. rezidivfreien Überlebenszeit wurden entweder aus den vorliegenden Krankenakten, durch Auskunft von weiterbehandelnden Hausärzten oder Urologen oder aber durch Kontakt zum Patienten oder seinen Angehörigen ermittelt.

Die erhobenen Parameter wurden anhand statistischer Standardmethoden ausgewertet.

2.2. Statistische Auswertung

Es wurde zunächst die deskriptive statistische Betrachtung der einzelnen Parameter durchgeführt. Weiterhin wurden alle Parameter unter Berücksichtigung zensierter Beobachtungen im Bezug auf das Gesamtüberleben sowie tumorspezifisches Überleben bzw. progressionsfreies Überleben statistisch ausgewertet und univariat nach der Methode von Kaplan-Meier untersucht (KAPLAN und MEIER, 1958). Um kontinuierliche Variablen wie z.B. Hämoglobinwerte einer univariaten Analyse nach Kaplan-Meier zuzuführen, wurden für die Dichotomisierung der Parameter optimale Schwellenwerte durch Receiver-Operator-Characteristics (ROC) Kurven ermittelt [siehe auch (LEHMANN et al., 2004)]. Diese Gruppen konnten dann getrennt hinsichtlich der Überlebensendpunkte untersucht und Unterschiede mittels des log-rank Tests auf Signifikanz geprüft werden (PETO et al., 1977). Die aus der univariaten Überlebenszeitanalyse als signifikant hervorgegangenen Parameter wurden im weiteren einer multivariaten Analysen nach dem Cox Regressions Modell unter Angabe der Hazardrate und eines entsprechenden 95%igen Konfidenzintervalls (COX, 1972) unterzogen.

Es wurden jeweils zweiseitige Testverfahren durchgeführt und das Signifikanzniveau bei allen Testverfahren auf $p=0,05$ festgesetzt.

Die statistischen Berechnungen wurden mit den Computerprogrammen BIAS Version 7.05 (Biometrische Analyse von Stichpunkten, epsilon Verlag, Frankfurt) und SPSS Version 8.0 (SPSS Inc., Chicago, U.S.A.) durchgeführt.

3. Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse wurden an einer Gruppe von 145 Patienten mit Harnleiterkarzinom erhoben, die zwischen 1975 und 2004 in der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar behandelt wurden. Die verschiedenen Parameter wurden retrospektiv anhand von Krankenakten aus dem Krankenblattarchiv der urologischen Klinik der Universitätskliniken Homburg/Saar erhoben.

3.1. Demographische Daten

Das Gesamtkollektiv teilte sich in 48 weibliche (33%) und 97 männliche (67%) Patienten auf (siehe Anhang, Tabelle 1). Das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt lag zwischen 29 und 85 Jahren, mit einem Mittelwert für beide Geschlechter von 68 Jahren. Der Harnleitertumor war bei 55 Patienten rechtsseitig lokalisiert und bei 64 Patienten linksseitig, bei 26 Patienten war die Lokalisation anhand der Unterlagen nicht mehr nachvollziehbar. In 22 Fällen (15%) war das TCC des Harnleiters kombiniert mit einem gleichzeitigen Nierenbeckentumor und in 8 Fällen (6%) trat ein synchrones oder metachrones kontralaterales TCC auf. Vor Diagnose des Harnleitertumors war bei 22 Patienten (15%) ein Blasenkarzinom aufgetreten, 30 Patienten (21%) entwickelten nach Diagnose des Harnleitertumors ein Blasenkarzinom. Bei 7 Patienten (4,8%) war sowohl vor als auch nach der Behandlung des Harnleitertumors ein Blasenkarzinom aufgetreten.

Bei 46,2% der Patienten wurden Symptome aufgrund des Uretertumors angegeben in Form von Hämaturie, Flankenschmerzen oder Gewichtsverlust. 53,8% hatten keine Symptome.

106 Patienten (73%) unterzogen sich einer Nephroureterektomie, in 39 Fällen (27%) wurde eine Teilresektion des Harnleiters durchgeführt und bei 6 Patienten (4,1%) ist die Art der offenen Operation anhand der Unterlagen nicht eindeutig nachzuvollziehen. Bei zwei Patienten (1,4%) wurde zeitgleich eine Zystektomie durchgeführt.

Von den insgesamt 145 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation 10 Patienten (6,9%) bereits Fernmetastasen, bei 9 Patienten (6,2%) wurde ein regionärer Lymphknotenbefall festgestellt. Insgesamt hatten 15 Patienten (10%) positive regionäre Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen.

65 Patienten (45%) hatten ein oberflächliches (pTa/pT1) und 80 Patienten (55%) ein muskelinvasives Tumorstadium (pT2-pT4).

Die mediane Gesamtüberlebenszeit für alle 145 Patienten beträgt 70 Monate. 31 von 145 Patienten (21%) verstarben zwischen 3 und 158 Monaten nach Operation an einem Tumorprogress. Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate beträgt für die Patienten mit oberflächlichem Tumor 87% und für invasive Tumore 36%. Für Patienten mit einer Harnleiterteilresektion ergibt sich eine 10-Jahres progressionsfreie Überlebensrate von 80%. Die mediane Nachbeobachtung der noch lebenden Patienten beträgt 96 Monate.

Nachfolgend werden jeweils zwei Patientengruppen betrachtet. Hierbei handelt es sich einerseits um das gesamte Patientenkollektiv (n=145) mit einem Harnleitertumor einschließlich Lymphknotenbefall und/oder vorliegenden Fernmetastasen. Diese Gesamtgruppe wurde im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben untersucht. 130 Patienten (89,7%), die zum Zeitpunkt der Operation ein auf den Harnleiter begrenzten Tumor aufwiesen, d.h. keine Metastasen bzw. keinen regionären Lymphknotenbefall zeigten, wurden bezüglich des progressionsfreien Überlebens analysiert.

3.2. Univariate Analyse aller Patienten (tumorspezifisches Überleben)

Aus den patientenbezogenen und klinischen Angaben erwiesen sich die Parameter T-Stadium, Differenzierungsgrad, Tumordurchmesser, Metastasierung, regionärer Lymphknotenbefall, Gewichtsverlust, Kreatinin-, AP-, Leukozyten-, Thrombozyten-, LDH-, sowie γ GT-Wert und eine Mitbeteiligung des Nierenbeckens hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens als signifikant.

T-Stadien

Bei den klassischen Prognosefaktoren wie T-Stadium, M-Stadium, N-Stadium und histologischer Differenzierungsgrad konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Zwischen dem Stadium pTa und den Stadien pT2, pT3 und pT4 konnte jeweils ein hochsignifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Tod am Tumor festgestellt werden ($p=0,0012$, $p=0,0001$ und $p<0,0001$).

Das trifft weiterhin zu für das Stadium pT1 vs pT3 und pT1 vs pT4 ($p=0,0023$ und $p<0,0001$), sowie für die Stadien pT2 vs pT4 ($p=0,002$) und pT3 vs pT4 ($p=0,0281$).

Zwischen den Stadien pTa vs pT1, pT1 vs pT2 sowie pT2 vs pT3 konnte kein signifikanter Unterschied diesbezüglich beobachtet werden.

Die 5- Jahres-Überlebensrate betrug für die T-Stadien pTa- pT4 zwischen 96,1% und 28,6%.

Die mediane tumorspezifische Überlebenszeit der 28 Patienten im Stadium pTa betrug >270 Monate, für 24 Patienten im Stadium pT1 >240 Monate, für 30 Patienten mit diagnostiziertem pT2-Stadium 71,0 Monate, während die 7 Patienten mit pT4-Stadium eine mediane Überlebenszeit von nur 3,2 Monate aufwiesen.

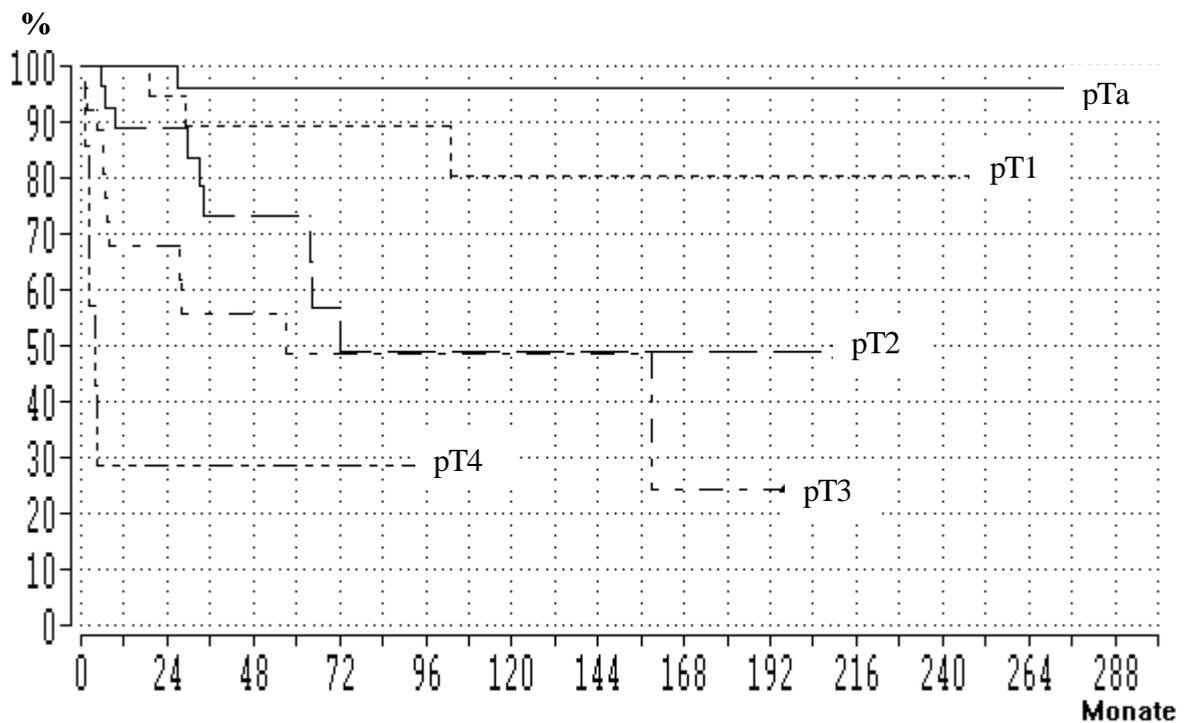


Abbildung Nr.3: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der T-Klassifikation

Differenzierungsgrad

Hinsichtlich des Differenzierungsgrades zeigten G2-Tumoren gegenüber G1-Tumoren einen signifikant ungünstigeren Verlauf ($p < 0,041$), G3-Tumoren wiederum zeigten sich sowohl gegenüber G1-Tumoren ($p < 0,001$) als auch gegenüber G2-Tumoren ($p < 0,001$) im Hinblick auf das tumorabhängige Überleben als prognostisch ungünstiger verlaufend.

Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen 100% für G1-Tumoren, 84% für G2-Tumoren und 51,9% für G3-Tumoren, die 10-Jahres-Überlebensraten entsprechend 100%, 73,7% und 41,5%.

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit G2-Tumoren war >205 Monate und für Patienten mit G3-Tumoren 103 Monate.

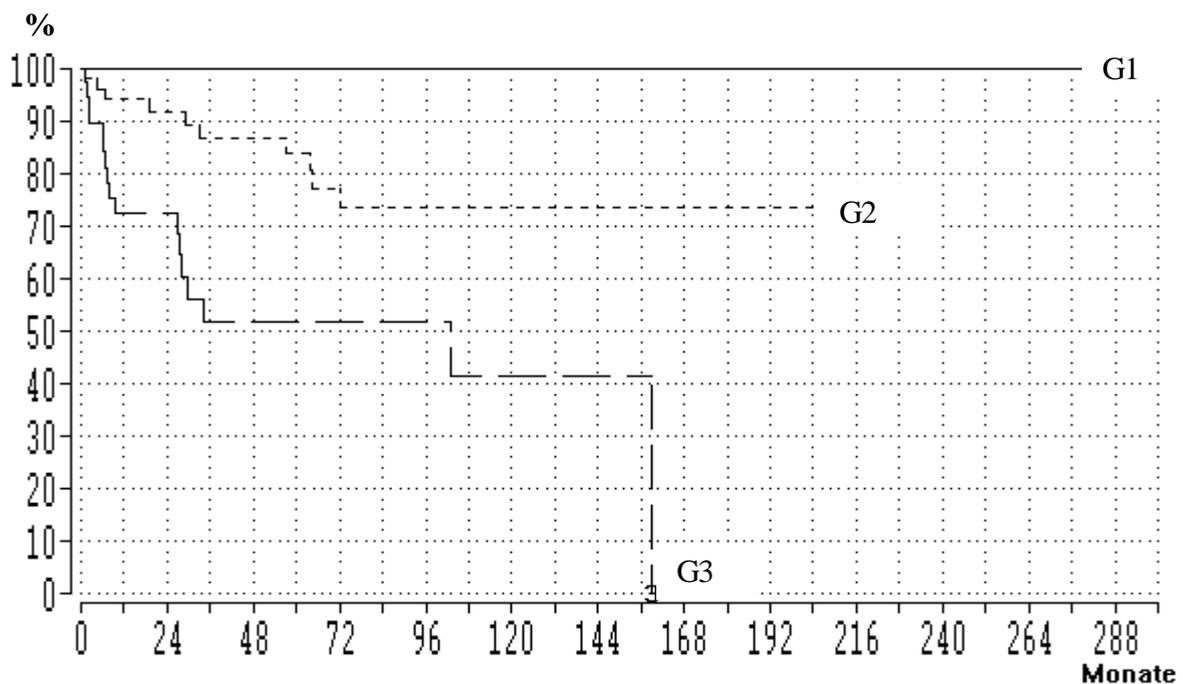


Abbildung Nr. 4: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Tumor-Differenzierungsgrad

Tumordurchmesser

Anhand der ROC-Methode wurde ein signifikanter Schwellenwert bei 3,1 cm Tumorgröße festgestellt. Die 44 Patienten mit einem kleineren Durchmesser als 3,1 cm hatten ein signifikant niedrigeres Risiko am Tumor zu versterben, gegenüber den 22 Patienten mit größerem Durchmesser als 3,1 cm ($p=0,010$). Bei 79 Patienten war der Tumordurchmesser nicht angegeben.

Die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate lag für die Patienten mit kleinerem Tumor bei 82,8% und mit größerem Tumor bei 59,1%. Die mediane Überlebenszeit für Tumore kleiner 3,1cm war >240 Monate, für Tumor größer 3,1cm 156 Monate.

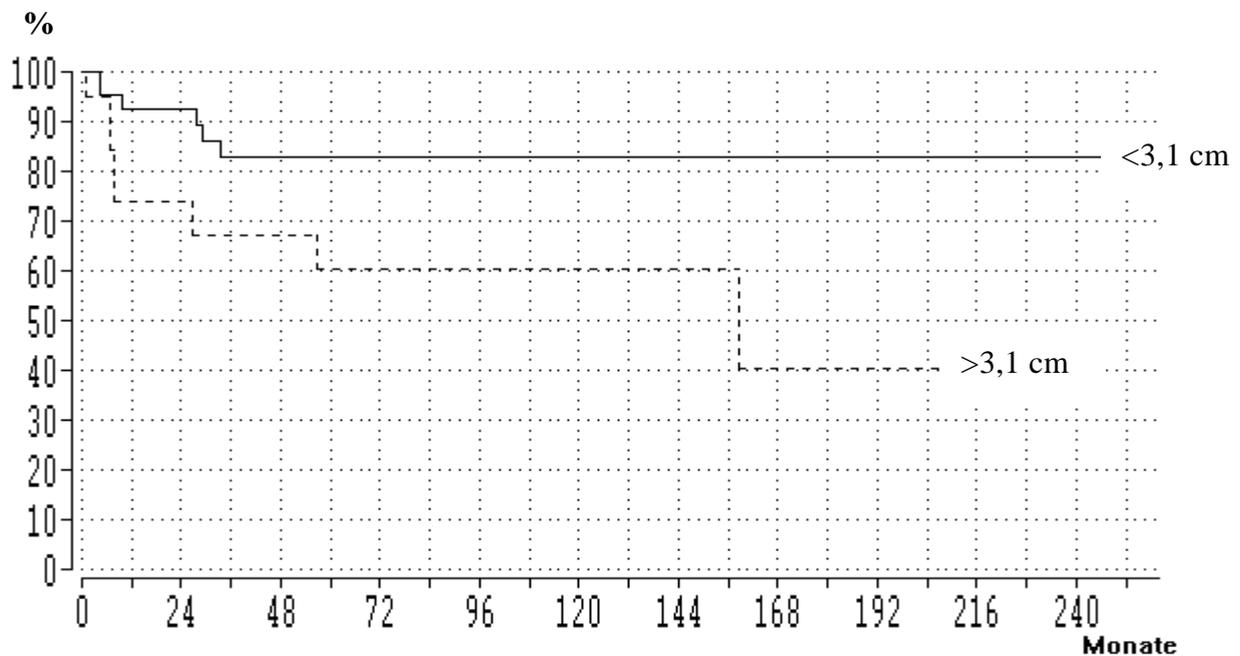


Abbildung Nr. 5: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser (signifikanter Schwellenwert 3,1 cm)

Metastasierung

Die 10 Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Operation ein fernmetastasiertes Tumorstadium vorlag, verstarben alle mit einer medianen Überlebenszeit von 3,8 Monate nach der Operation alle an ihrem Tumorleiden. Demgegenüber betrug die 5-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe der nicht metastasierten 106 Patienten, von denen zumindest *ein* Follow-up vorlag, 81,5% und die 10-Jahres-Überlebensrate 73,8%, mit einer medianen Überlebenszeit von > 278 Monaten. Somit war erwartungsgemäß die Prognose für Patienten mit Metastasen bezüglich des tumorabhängigen Überlebens hochsignifikant schlechter als die für Patienten ohne Metastasen ($p < 0,0001$).

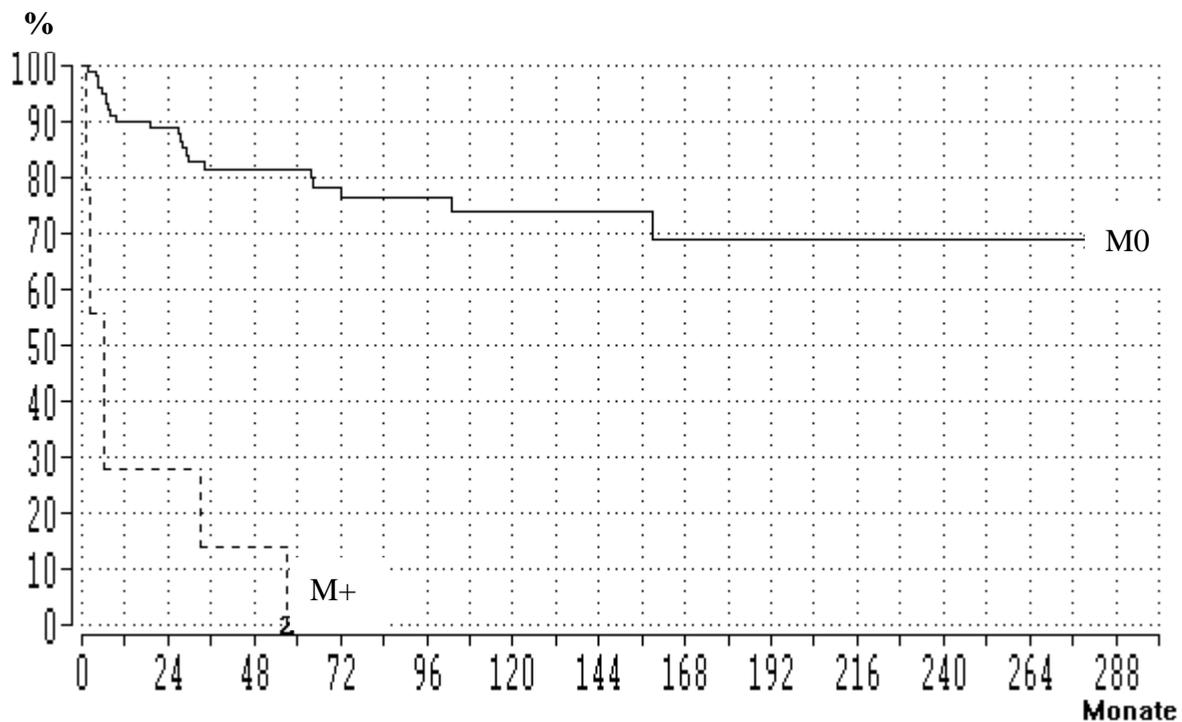


Abbildung Nr. 6: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der M-Klassifikation

Lymphknotenbefall

Von 6 Patienten mit tumorpositiven regionalen Lymphknoten und vorliegendem Nachsorgeergebnis verstarben alle an ihrem Tumorleiden, mit einer medianen Überlebenszeit von 5,5 Monate. Die 111 hinsichtlich der Überlebenszeit auswertbaren Patienten ohne Lymphknotenbefall hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 69,7%. Somit zeigten auch hier die Patienten mit Lymphknotenbefall eine hochsignifikant schlechtere Prognose bezüglich des tumorabhängigen Überlebens als die Patienten mit tumorfreien Lymphknoten ($p < 0,001$).

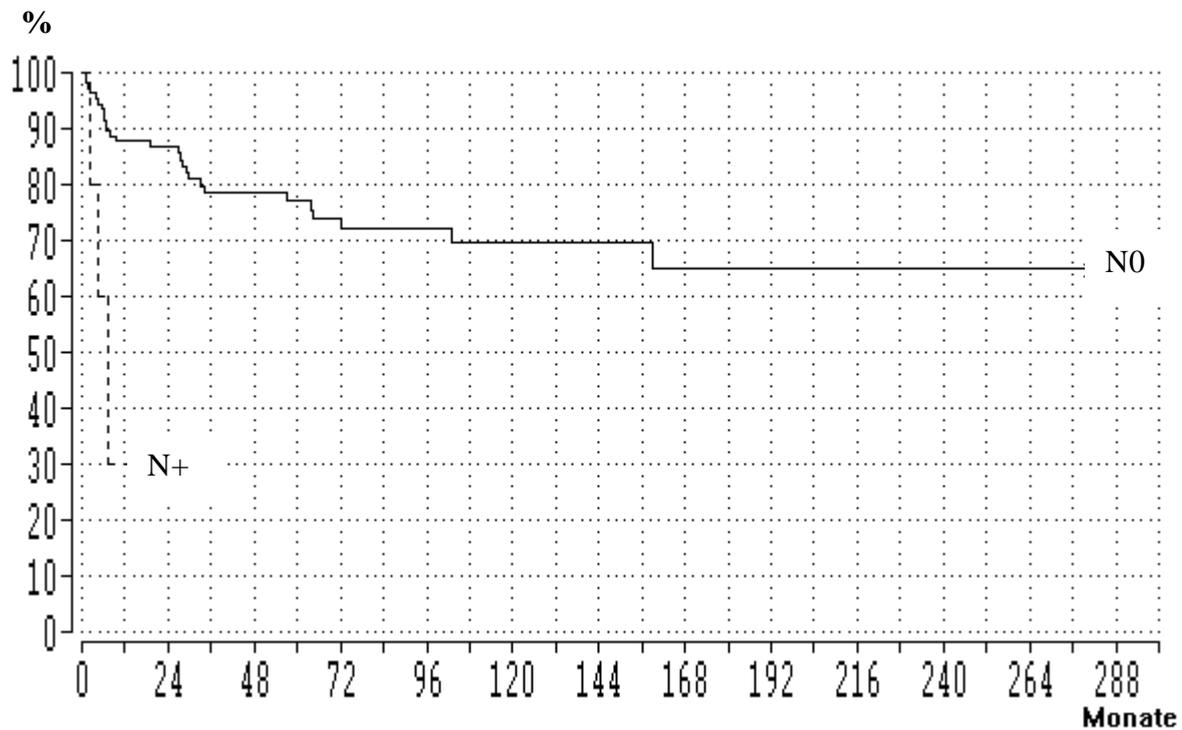


Abbildung Nr. 7: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der N-Klassifikation

Gewichtsverlust

Die Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Operation eine Gewichtsabnahme verzeichneten (n=15), hatten ein signifikant erhöhtes Risiko, am Tumor zu versterben (p=0,019). Die 5-Jahres-Überlebensrate und 10-Jahres-Überlebensrate lag bei diesen Patienten bei 53,9%, während die Überlebensraten für Patienten ohne Gewichtsverlust bei 78,2% und 72,9% lagen.

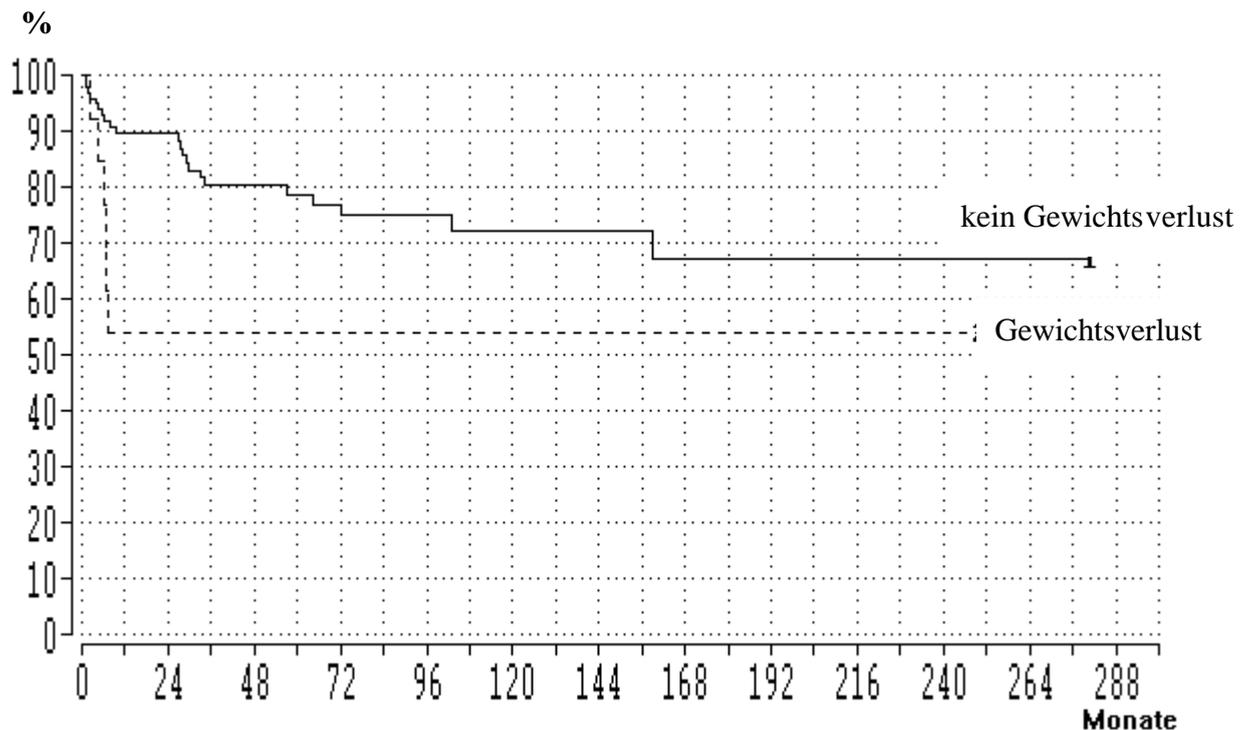


Abbildung Nr. 8: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom klinischen Symptom „präoperativer Gewichtsverlust“

Laborwerte

Für Patienten mit Werten oberhalb eines durch die ROC-Methode festgelegten Schwellenwertes für Kreatinin (>1,005 mg/dl) (n=66), alkalische Phosphatase (>127 U/l) (n=41), Leukozyten (>7800/ μ l) (n=50), Thrombozyten (>241500/ μ l) (n=53), Laktatdehydrogenase (>159,5 U/l) (n=7), und α GT (>15,5 U/l) (n=50), konnte jeweils ein signifikant erhöhtes Risiko am Tumor zu versterben beobachtet werden.

Auch die 5-Jahres-Überlebensrate und 10-Jahres-Überlebensrate war in diesen Gruppen entsprechend niedriger als in der Gruppe mit Werten unterhalb dieser Schwellen (siehe Anhang, Tabelle 2 und 3).

Kombination von Harnleiter- und Nierenbeckentumor

Die Patienten, die sowohl ein TCC des Harnleiters als auch des Nierenbeckens hatten, zeigten gegenüber den Patienten mit alleinigem Harnleitertumor ein hochsignifikant größeres Risiko am Tumor zu versterben ($p < 0,001$). Die 5-Jahres tumorspezifische Überlebensrate war hier 39,4% (Harnleiter und Nierenbecken betroffen) vs 83% (nur Harnleiter betroffen) und nach 10 Jahren 39,4% vs 74,3%. Die mediane Überlebenszeit lag bei 31,8 vs >276 Monaten.

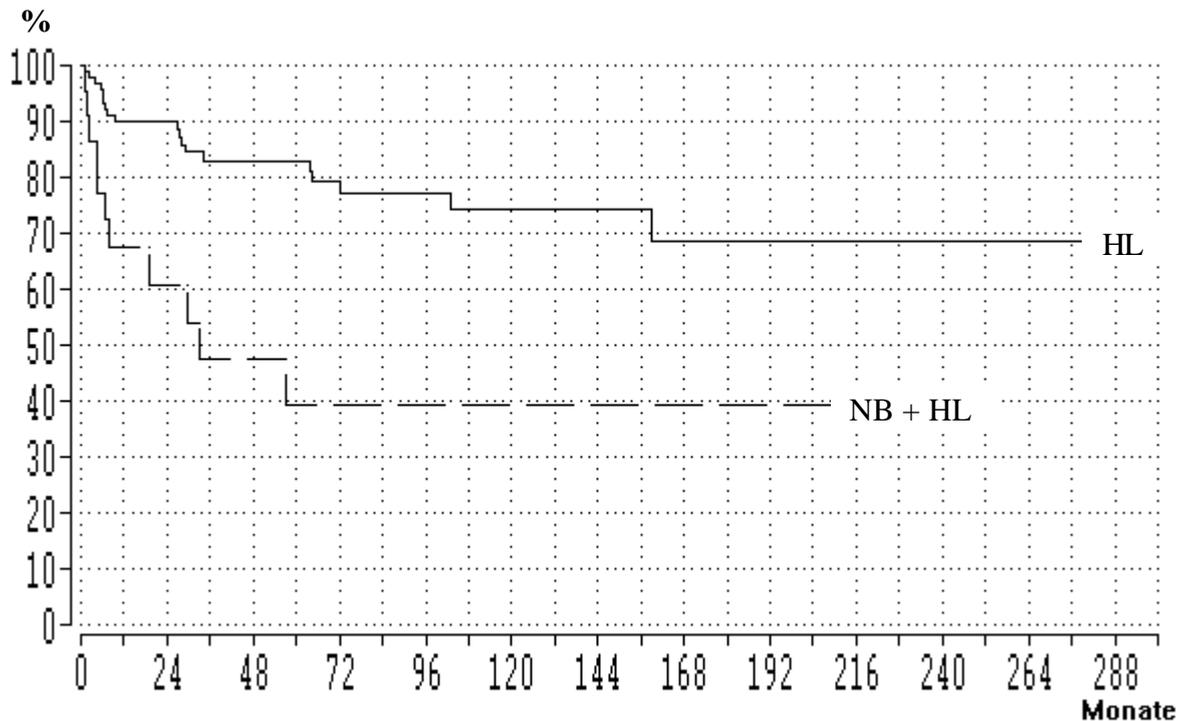


Abbildung Nr. 9: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes (Nierenbecken- und Harnleiterbefall versus alleiniger Harnleiterbefall)

Oberflächliche versus invasive Tumoren

Patienten mit pTa- und pT1-Tumoren hatten in unserer Arbeit erwartungsgemäß signifikant bessere Überlebensraten gegenüber den Patienten mit pT2- bis pT4- Tumoren ($p = <0,001$). Die Wahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren zu überleben lag bei den oberflächlichen Tumoren bei 91% und 87%, während in der Gruppe mit invasiven Tumoren nach 5 Jahren nur noch 58% überlebten, nach 10 Jahren lediglich 48%. Die mediane Überlebenszeit lag bei >103 vs 67 Monate.

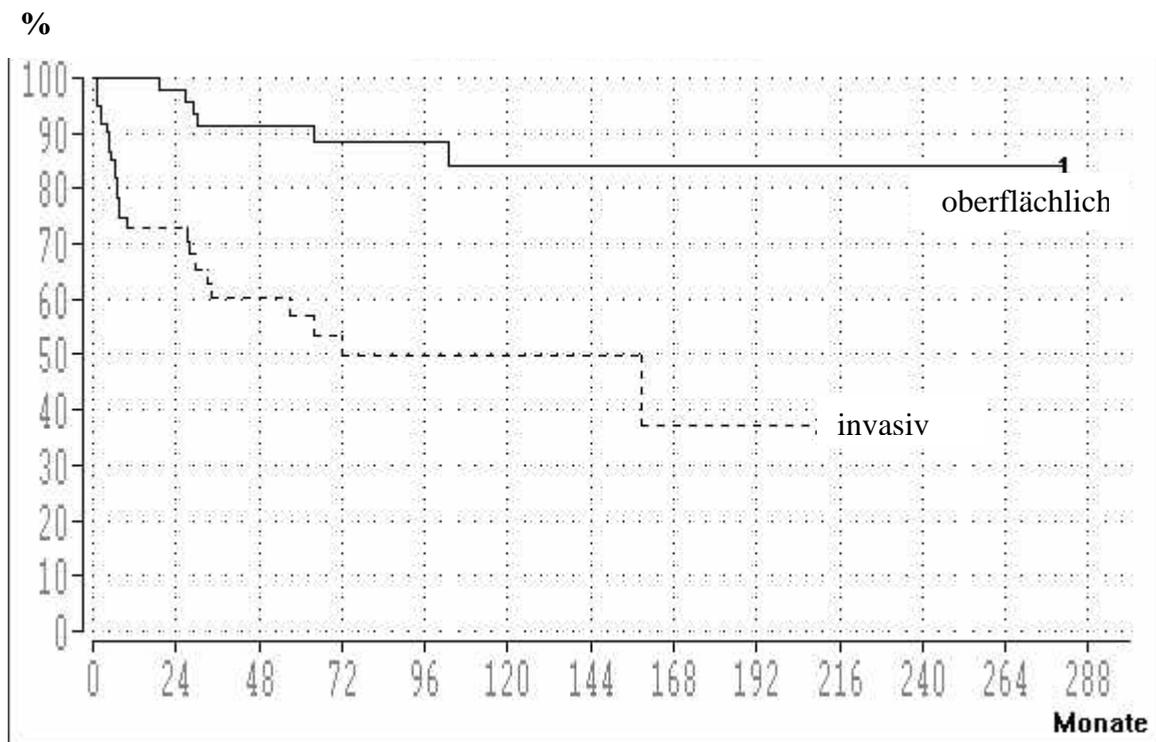


Abbildung Nr. 10: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Tumorinvasivität (oberflächliche Tumore [pTa und pT1] versus invasive Tumore [$>pT1$])

Nephroureterektomie versus Ureterteilresektion

Die Patienten, deren Tumor das periureterale Fettgewebe oder das Nierenparenchym noch nicht infiltriert hatte und die keine regionäre Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen aufwies ($<pT3N0M0$), zeigten keinen signifikanten Überlebensnachteil, wenn der Tumor nur durch eine Teilresektion des Ureters entfernt wurde ($p= 0,271$). Die 5-Jahres-Überlebensrate und 10-Jahres-Überlebensrate war bei diesen Patienten 80%, während die 5-Jahres-Überlebensrate bei denjenigen, die einer Nephroureterektomie unterzogen wurden, bei 73% lag und die 10-Jahres-Überlebensrate in dieser Gruppe bei 67% lag.

Die mediane Überlebenszeiten waren >97 und >114 Monate.

3.3. Ergebnisse bezüglich des progressionsfreien Überlebens

Für diese Ergebnisse wurden patientenbezogene und klinische Angaben der 130 Patienten, die ein lokal begrenztes Tumorstadium, also weder Fernmetastasen noch tumorbefallene regionale Lymphknoten aufwies, ausgewertet. Die Parameter T-Stadium, Differenzierung, Tumordurchmesser, Geschlecht, Kreatinin-, AP-, Leukozyten-, Thrombozyten- und Harnstoffwert erwiesen sich dabei als signifikante Prognoseparameter für das progressionsfreie Überleben. Auf die Darstellung der progressionsfreien Überlebenskurven nach Kaplan-Meier wurde im weiteren verzichtet, da sie weitgehend dem Verlauf der Kaplan-Meier Kurven zum tumorspezifischen Überleben ähneln.

T-Klassifikation

Auch für das progressionsfreie Überleben hatten die beiden klassischen Prognosefaktoren T-Stadium und histologischer Differenzierungsgrad eine signifikante Auswirkung: pT_a vs pT_2 ($p=0,001$), pT_a vs pT_3 ($p=0,003$), pT_a vs pT_4 ($p=0,016$), pT_1 vs pT_2 ($p=0,032$) und pT_1 vs pT_3 ($p=0,046$); zwischen den übrigen Kombinationen von Tumorstadien konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die 5-Jahres-progressionsfreien-Überlebensraten betragen für die T-Stadien pTa-pT4 zwischen 95,7% und 66,7%, während die 10-Jahres-progressionsfreie-Überlebensrate für diese Stadien zwischen 86,1% und 0,0% lag.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit der 28 Patienten im Stadium pTa liegt jenseits von 114,0 Monate, die der 23 Patienten im Stadium pT1 über 97,5 Monate, für die 27 Patienten mit diagnostiziertem pT2-Stadium bei 68,0 Monate, für 22 Patienten mit pT3-Stadium 82,4 Monate, während die 3 Patienten mit pT4-Stadium eine mediane Überlebenszeit von nur 2,1 Monate aufweisen.

Differenzierungsgrad

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens hatten Tumore mit dem Differenzierungsgrad G2 gegenüber G1-Tumoren keinen signifikant ungünstigeren Verlauf ($p=0,059$). G3-Tumoren zeigten sich sowohl gegenüber G1-Tumoren ($p<0,001$) als auch gegenüber G2-Tumoren ($p<0,003$) im Hinblick auf das progressionfreie Überleben als signifikant ungünstiger im Verlauf.

Die 5-Jahres-progressionsfreie-Überlebensrate betrug 100% für G1-Tumoren, 84% für G2-Tumoren und 62,2% für G3-Tumoren, und nach 10 Jahren 100%, 76,9% und 25,9 %.

Die mediane Überlebenszeit für G2 war >210 Monate und für G3 99,9 Monate.

Tumordurchmesser

Auch der Tumordurchmesser erwies sich, wie schon bei den Ergebnissen für tumorspezifisches Überleben, als signifikanter Parameter. Die 41 Patienten mit einem kleineren Tumordurchmesser als 3,1 cm hatten ein signifikant niedrigeres Risiko am Tumor zu versterben gegenüber den 19 Patienten mit größerem Durchmesser als 3,1 cm ($p=0,013$).

Die 5-Jahres-progressionfreie-Überlebensrate und 10-Jahres-progressionfreie-Überlebensrate lag für die Patienten mit kleinerem Tumor bei 86,2%, die Patienten mit größerem Tumor hatten dagegen eine 5-Jahres-progressionfreie-Überlebensrate von 66,3% und eine 10-Jahres-progressionfreie-Überlebensrate 48,3%.

(Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit für Tumore kleiner 3,1cm lag über 240 Monate, für Tumore größer 3,1cm 117 Monate).

Geschlecht

Anders als für das tumorabhängige Überleben mit allen 145 Patienten, zeichnete sich für das progressionsfreie Überleben der Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten als hochsignifikant zugunsten der Frauen aus ($p=0,006$).

Frauen hatten eine 5-Jahres-progressionsfreie-Überlebensrate von 96,3% und eine 10-Jahres-progressionsfreie-Überlebensrate von 91,2%, während bei den Männern die 5-Jahres-progressionsfreie-Überlebensrate mit 71,3% und die 10-Jahres-progressionsfreie-Überlebensrate mit 55,3% deutlich ungünstiger war.

Laborwerte

Für Patienten mit Werten oberhalb eines berechneten Schwellenwertes für Kreatinin (>1.005 mg/dl) ($n=55$), alkalische Phosphatase (>127 U/l) ($n=46$), Leukozyten ($>7800/\mu\text{l}$) ($n=42$), Thrombozyten ($>241500/\mu\text{l}$) ($n=47$) bzw. Harnstoff (>39 mg/dl) ($n=27$), konnte jeweils ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Progression der Tumorerkrankung beobachtet werden.

Auch die 5-Jahres-progressionfreie-Überlebensrate und 10-Jahres-progressionfreie-Überlebensrate war in dieser Gruppe deutlich niedriger als in der Gruppe mit Werten unterhalb des Schwellenwertes (siehe Anhang, Tabelle 2 und 3).

3.4. Ergebnisse humoraler Parameter

Die retrospektiv erhobenen laborchemischen Werte erwiesen sich zum Teil als hochsignifikante prognostische Faktoren. Untersucht wurde, ob eine Erhöhung der einzelnen Parameter über einen festgelegten Wert eine prognostische Auswirkung bezüglich des tumorabhängigen Überlebens bzw. des progressionsfreien Überlebens zeigte.

In der univariaten Analyse erwiesen sich die Parameter Kreatinin, alkalische Phosphatase, Leukozyten, Thrombozyten, LDH, α GT und Harnstoff hierbei als signifikante Prognosefaktoren bezüglich des tumorabhängigen Überlebens und/oder des progressionsfreien Überlebens.

Kreatinin

Der Schwellenwert war für Kreatinin bei 1,005 mg/dl mittels des ROC-Kurven-Verfahrens festgelegt worden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit erhöhten Werten und der Vergleichsgruppe, sowohl bezüglich des Todes am Tumor als auch der Progressionsfreiheit ($p=0,002$ bzw. $p= 0,018$). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit erhöhten Werten bei 62,4% versus 91% in der Vergleichsgruppe, die 10-Jahres-Überlebensrate war 55,1% vs 83,5%. Die 5-Jahres-progressionfreie Überlebensrate und 10-Jahres-progressionfreie Überlebensrate waren 70,3% vs 90,1% und 51,9% vs 82,9%. Die Prognose für die Patienten mit einem Serum-Kreatinin über 1,005 mg/dl war folglich deutlich schlechter als für die anderen Patienten.

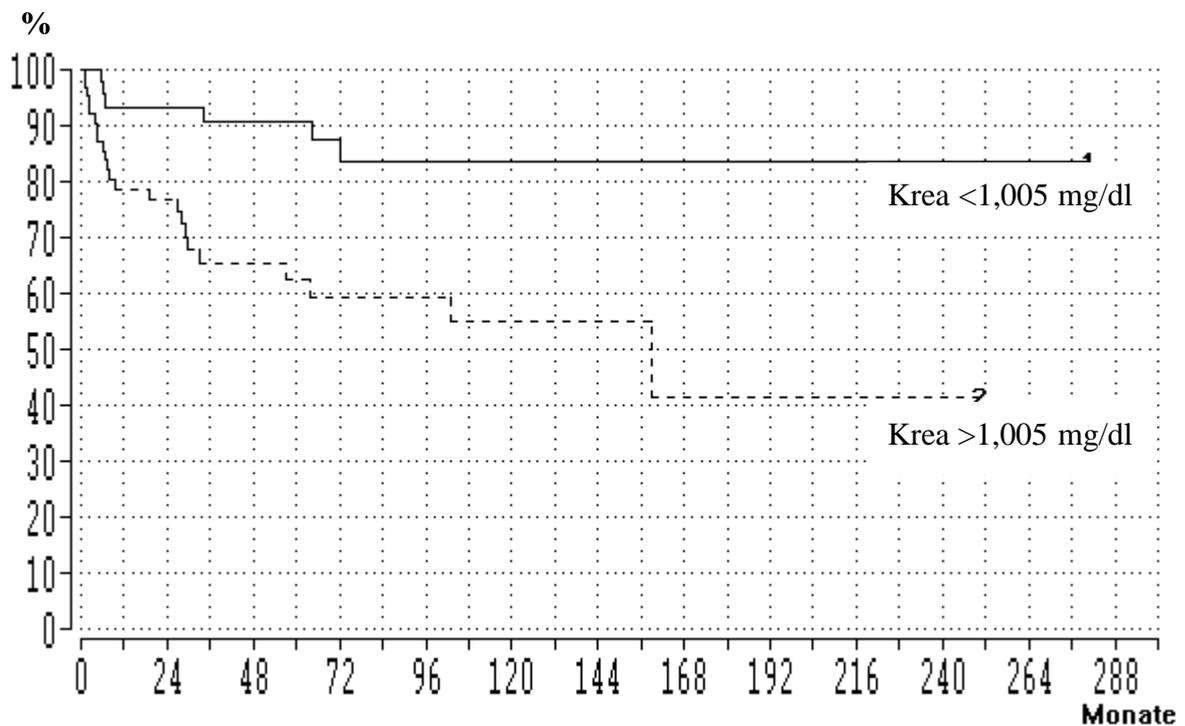


Abbildung Nr. 11: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom präoperativen Serum-Kreatininwert (signifikanter Schwellenwert 1,005 mg/dl)

Harnstoff

Ein präoperativ erhöhter Harnstoffwert über 39 mg/dl erwies sich nur bezüglich des progressionsfreien Überlebens als signifikant ($p=0,013$). Die progressionsfreien Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren waren hier 57,5% und 28,7%, während die Überlebensraten für Patienten mit niedrigeren Harnstoffwerten 87,1% und 77,8% betragen. Für das tumorabhängige Überleben zeigte der Harnstoffwert keine signifikanten Unterschiede.

Alkalische Phosphatase

Auch die höheren AP-Werte zeigten sowohl für das tumorabhängige Überleben als auch für das progressionsfreie Überleben einen signifikanten Unterschied ($p=0,003$ bzw. $p=0,008$). Die Patienten mit einem AP-Wert >116 U/l hatten deutlich niedrigere Überlebensraten als die andere Gruppe (5-Jahres-Überlebensrate 63,5% vs 88,9% und 10-Jahres-Überlebensrate 63,5% vs 79,5%) und auch deutlich niedrigere progressionsfreie Überlebensraten (5-Jahres-progressionsfreie-Überlebensrate und 10-Jahres-progressionsfreie-Überlebensrate 67,6% vs 97,1% und 61,4% vs 90,6%).

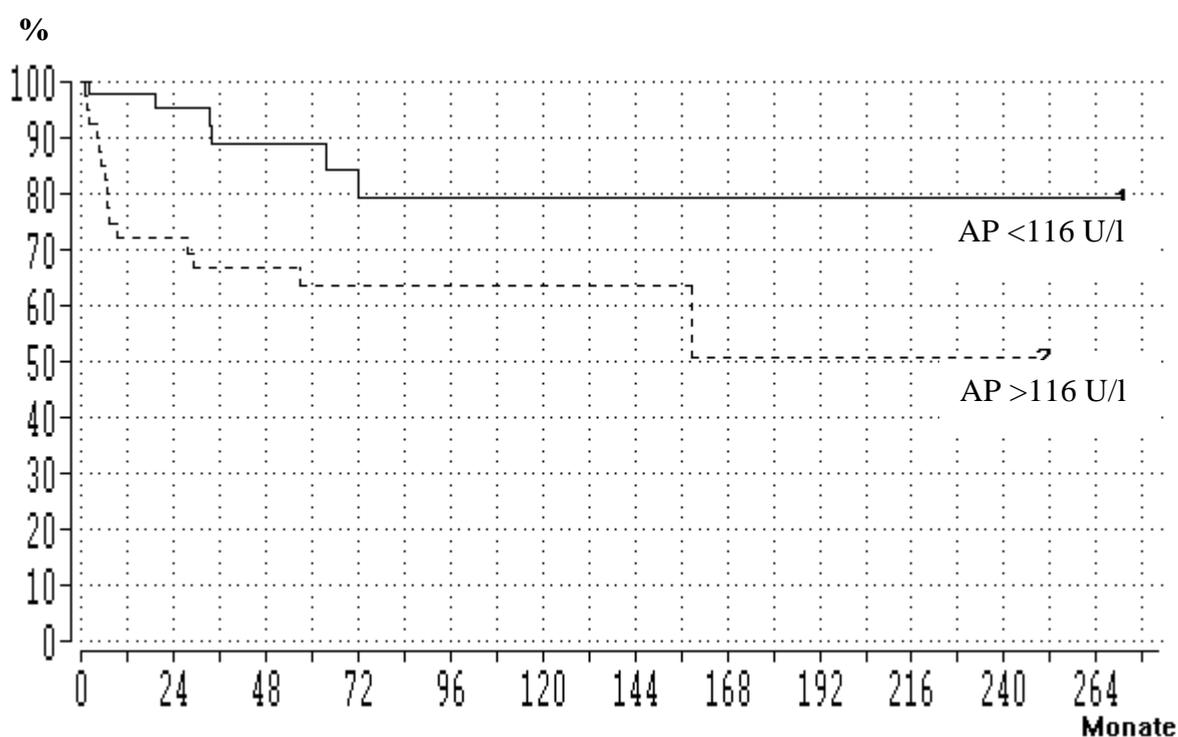


Abbildung Nr. 12: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der präoperativen Alkalischen Phosphatase im Serum (signifikanter Schwellenwert 116 U/l)

Leukozyten

Die Patienten mit Leukozytenwerten oberhalb des errechneten Schwellenwertes ($>7800/\mu\text{l}$) zeigten einen hochsignifikanten Unterschied hinsichtlich der Prognose sowohl für das tumorabhängige als auch das progressionsfreie Überleben ($p = <0,001$, bzw. $p = 0,001$).

Die tumorabhängigen Überlebensraten waren für diese Patienten nach 5 und 10 Jahren 56,1% und 52,1% vs 89,6% bzw. 86,8%. Auch die progressionsfreien Überlebensraten zeigten für die betroffene Gruppe nach 5 und 10 Jahren eine deutlich schlechtere Prognose (65,6% und 45,9% vs 89,7% und 86,8%).

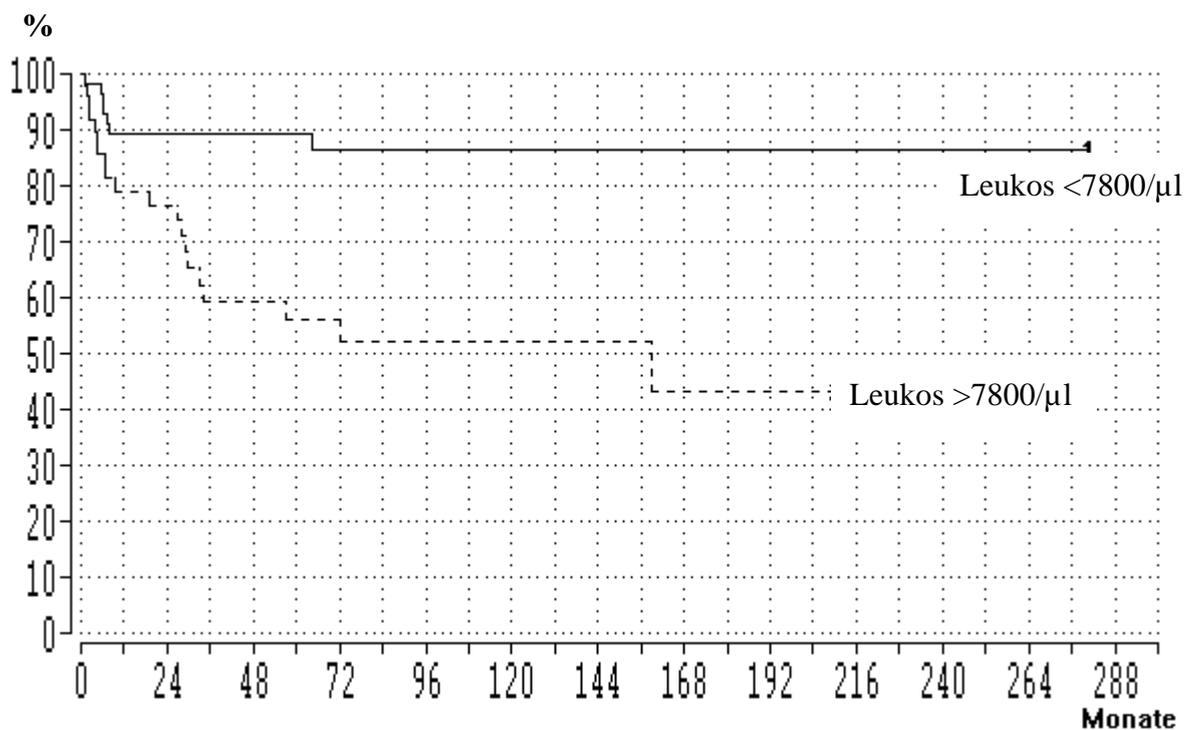


Abbildung Nr. 13: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom präoperativen Leukozytenwert (signifikanter Schwellenwert $7800/\mu\text{l}$)

Thrombozyten

Präoperativ höhere Thrombozytenwerte $> 214500/\mu\text{l}$ erwiesen sich sowohl bezüglich des tumorspezifischen als auch progressionsfreien Überlebens als signifikant ungünstiger (in beiden Fällen $p= 0,005$). Die betroffenen Patienten mit höheren Werten hatten deutlich niedrigere Überlebensraten als die Vergleichsgruppe (5-Jahres-Überlebensrate von 63,1% vs 93,2% und 10-Jahres-Überlebensrate 59,4% vs 87,4%) und auch deutlich niedrigere progressionsfreie Überlebensraten (5-Jahres-progressionsfreie-Überlebensrate und 10-Jahres-progressionsfreie-Überlebensrate 67,8% vs 91,0% und 51,3% vs 91,0%) in der Gruppe der Patienten ohne positive Lymphknoten bzw. Fernmetastasen.

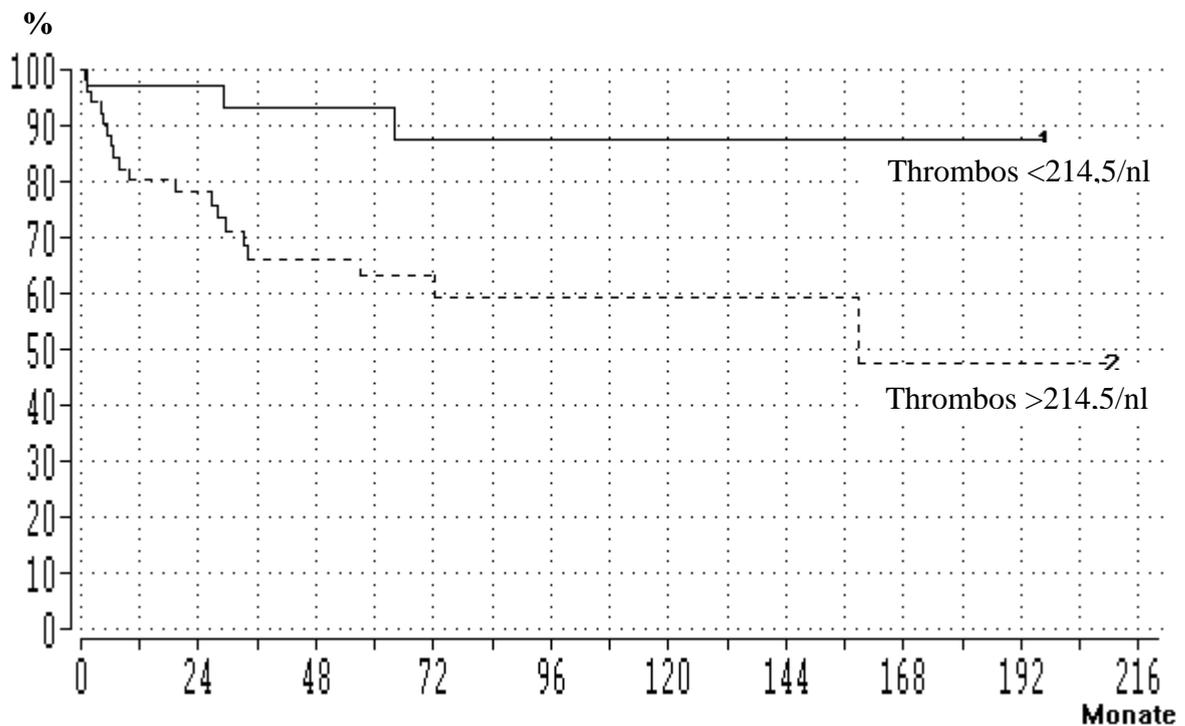


Abbildung Nr. 14: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom präoperativen Thrombozytenwert (signifikanter Schwellenwert $214500/\mu\text{l}$)

LDH

Ein erhöhter Wert oberhalb des festgelegten Schwellenwertes ($>159,5$ U/l) erwies sich in diesem Fall nur hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens als signifikant ($p=0,034$).

Die Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren waren hier 100% in der Gruppe mit niedrigeren Werten, während die Überlebensraten der Patienten mit höheren Werten 48,5% und 0,0% betragen.

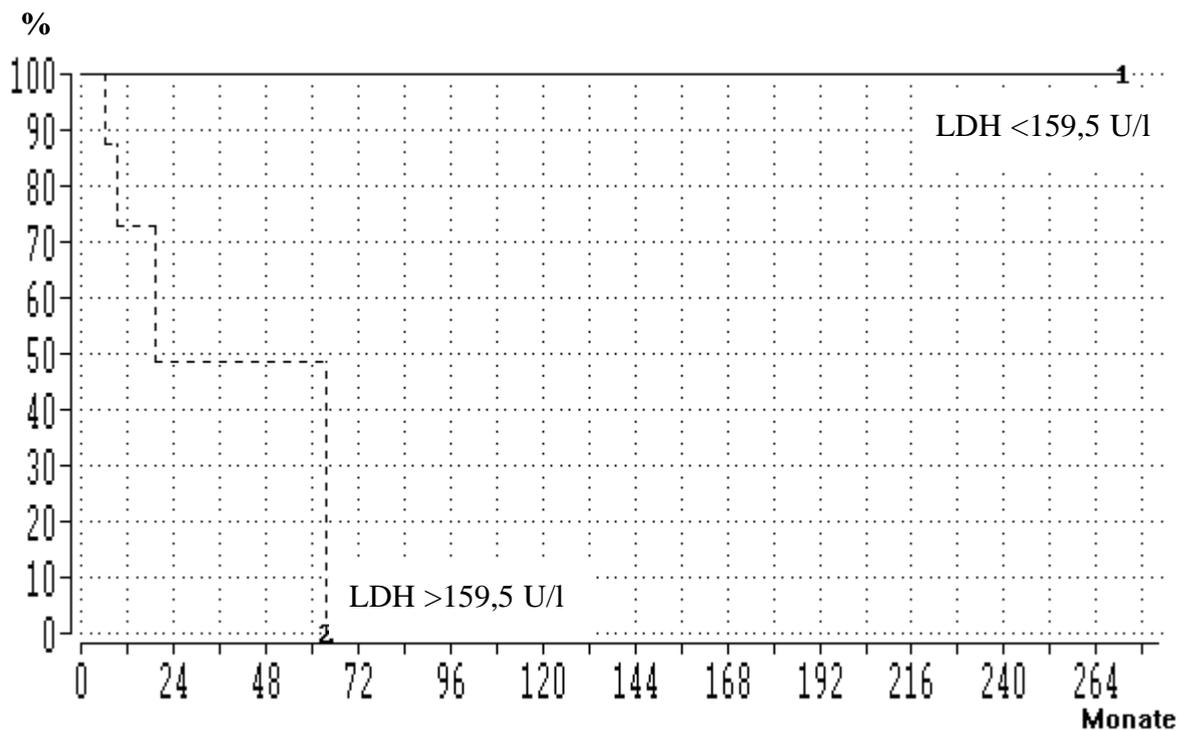


Abbildung Nr. 15: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom präoperativen LDH Wert (signifikanter Schwellenwert 159,5 U/l)

ãGT

Auch für höhere $\tilde{\alpha}GT$ -Werte ($>15,5$ U/l) zeigte sich bezüglich des tumorspezifischen Überlebens ein signifikanter Unterschied ($p=0,025$), für das progressionsfreie Überleben war die $\tilde{\alpha}GT$ kein prognostischer Parameter.

Die 5-Jahres-tumorspezifische-Überlebensrate beträgt 84,0% für die Gruppe mit niedrigeren Werten vs 64,3% für die Gruppe mit höheren Werten, die 10-Jahres-tumorspezifische-Überlebensrate entsprechend 84,0% vs 55,1%.

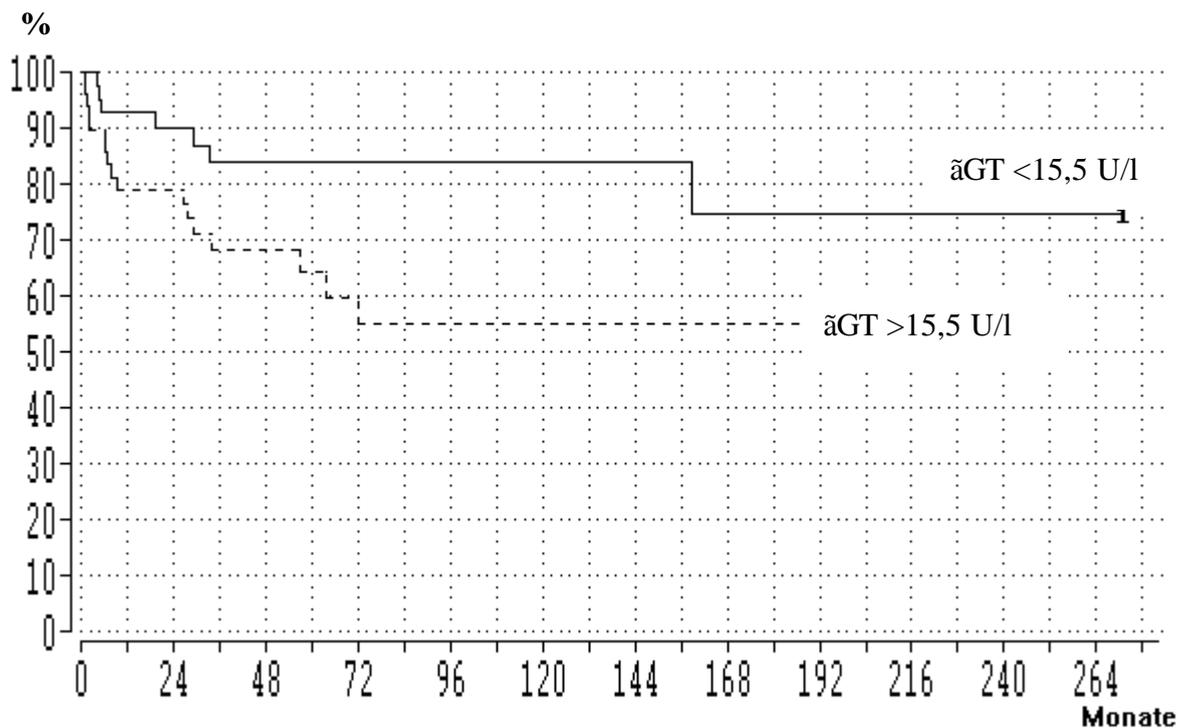


Abbildung Nr. 16: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom präoperativen $\tilde{\alpha}GT$ -Wert (signifikanter Schwellenwert 15,5 U/l)

3.5. Multivariate Cox Regressionsanalyse

In der abschließenden multivariaten Überlebenszeitanalyse nach dem Cox Regressionsmodell konnten unter schrittweiser Einbeziehung von signifikanten Prognosefaktoren aus der vorausgegangenen univariaten Analyse die Variablen zeitgleiches TCC des Nierenbeckens, erhöhter AP-Wert (>127 U/l) und erhöhte Leukozytenzahl ($>7800/\mu\text{l}$) als signifikante unabhängige Variablen für das tumorabhängige Überleben (Tab. 4) sowie Differenzierungsgrad und erhöhter Leukozytenwert ($>7800/\mu\text{l}$) für das progressfreie Überleben gefunden werden. Die übrigen Parameter zeigten für diese Regressionsanalyse keine Signifikanz.

Insgesamt ließen sich bei dieser Arbeit 15 univariat signifikante Prognosefaktoren eruieren, die hinsichtlich der klinischen Endpunkte progressfreies und/oder tumorabhängiges Überleben beim TCC des Harnleiters statistische Relevanz aufwiesen. Dies waren T-Klassifikation, Differenzierungsgrad, Tumordurchmesser, Fernmetastasen, Lymphknotenbefall, Gewichtsverlust, Geschlecht, Kreatininwert, Harnstoffwert, AP-Wert, Leukozytose, Thrombozytose, LDH-Wert, α GT-Wert, synchroner Nierenbeckentumor.

Tabelle 4: Multivariate Cox Regressionsanalysen

Tumorspezifisches Überleben (n=145)

Variable	Regression-Koeffizient	Standard Error	Wald Statistik	p-Wert	Hazard Rate	95% KI der Hazard Rate
HL vs HL+NB	1,5059	0,6121	6,0526	0,0139	4,5083	1,3583-14,9640
Alk. Phosph.	0,0731	0,0311	5,5430	0,0186	1,0759	1,0123-1,1434
Leukozyten	0,0011	0,0004	7,1150	0,0076	1,0011	1,0003-1,0018

Progressionsfreies Überleben (n=130)

Variable	Regression-Koeffizient	Standard Error	Wald Statistik	p-Wert	Hazard Rate	95% KI der Hazard Rate
Diff-Grad	1,1037	0,5256	4,4094	0,0357	3,0154	1,0763-8,4478
Leukozyten	0,0003	0,00001	8,0523	0,0045	1,0003	1,0001-1,0005

4. Diskussion

Im Folgenden sollen die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse diskutiert und mit den Ergebnissen aus der Literatur verglichen werden.

4.1. Klinische Parameter

Alter

In einigen bisher durchgeführten Studien wird das Alter der Patienten mit einem TCC des oberen Harntraktes als ein signifikant prognostischer Faktor angegeben (HALL et al., 1998; IKEMOTO et al., 2003), in anderen jedoch (CORRADO et al., 1991; HISATAKI et al., 2000; MERLIN et al., 2004), so auch in dieser Studie, zeigte das Alter keine Signifikanz bezüglich des tumorspezifischen oder progressionsfreien Überlebens.

Geschlecht

In unserer Studie konnte, im Gegensatz zu anderen Studien (CORRADO et al., 1991; KROGH et al., 1991; HALL et al., 1998; HISATAKI et al., 2000; MERLIN et al., 2004), in denen das Patientengeschlecht keinen Einfluss auf die Prognose des Tumorverlaufes zu haben schien, sehr wohl eine Signifikanz bezüglich des progressionsfreien Überlebens zugunsten des weiblichen Geschlechts beobachtet werden. Dabei bestehen in unserer Untersuchung zwischen den Geschlechtern keine statistisch signifikanten Missverhältnisse in Bezug auf Tumorstadium, Tumor-Differenzierungsgrad, bzw. präoperative Laborparameter.

Was die Verteilung zwischen den beiden Geschlechtern angeht, bestätigte sich in unserer Studie jedoch die Beobachtung, dass vor allem Männer an Urothelkarzinomen erkrankten (GREENLEE et al., 2000). Die Verteilung weiblich zu männlich lag in unserer Studie bei 33% zu 67%.

Gewichtsverlust

Von den verschiedenen Symptomen, die wir in unserer Studie untersucht haben (Hämaturie, Schmerzen, Gewichtsverlust), zeigte sich nur der Gewichtsverlust als prognostisch relevant. Die 15 Patienten (10,3%), die zum Zeitpunkt der Tumoroperation an Gewicht verloren hatten, zeigten eine signifikant schlechtere Prognose hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens. In anderen Studien ist darüber noch nicht berichtet worden, lediglich konnten OZSAHIN et al., 1999 feststellen, dass in ihrer Studie ein niedriger Karnofsky-Index einen prognostisch

ungünstigeren Verlauf zeigte (OZSAHIN et al., 1999). IKEMOTO stellte 2003 fest, dass eine vorhandene Symptomatik (meistens in Form einer Hämaturie) bei Diagnosestellung einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt (IKEMOTO et al., 2003).

Multifokale Tumore

In unserer Studie spielte sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Auswertung das Vorliegen eines synchronen Urothelkarzinoms des Nierenbeckens und des Harnleiters eine signifikante Rolle bezüglich des tumorspezifischen Überlebens. Über die multiple Lokalisation des Urothelkarzinoms als ungünstiger prognostischer Faktor berichteten bereits andere Autoren. 1980 stellten BOOTH et al. in einer Studie, die 200 Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntraktes umfasste, fest, dass Patienten mit gleichzeitigem Tumor an mehreren Lokalisationen des oberen Harntraktes (Ureter und Nierenbecken), eine deutlich schlechtere Prognose hatten als Patienten mit unifokalem Tumor (BOOTH et al., 1980). Nach ihnen bestätigten noch andere Arbeiten diese Aussage (CORRADO et al., 1991; MILLER et al., 1993; OZSAHIN et al., 1999; HISATAKI et al., 2000; KANG et al., 2003; PARK et al., 2004).

Synchrone/metachrone Blasentumore

Viele Autoren haben bisher über einen Zusammenhang des Blasenkarzinoms in Verbindung mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntraktes berichtet. In ihren Studien konnte ein gehäuftes Vorkommen eines Blasenkarzinoms vor, zeitgleich oder nach einem Urothelkarzinom des Harnleiters oder des Nierenbeckens beobachtet werden (MURPHY et al., 1980; MURPHY et al., 1981; TORRES MATEOS et al., 1987; HUBEN et al., 1988; OLDBRING et al., 1989; MILLER et al., 1993; HERR et al., 1996; LEE et al., 1996; SOLSONA et al., 1997; HURLE et al., 1999; HISATAKI et al., 2000; HAUSER und STUDER, 2001; KANG et al., 2003; IKEMOTO et al., 2003; PARK et al., 2004; OOSTERLINCK et al., 2004; FREIHA und SRINIVAS, 2004; MERLIN et al., 2004), wobei sich in der überwiegenden Zahl der Studien häufiger ein Blasentumor nach primärem Urothelkarzinom des oberen Harntraktes entwickelte als umgekehrt ((MACK, 2003): in 24% Blasentumor nach primärem Urothelkarzinom des Harnleiters, in 2% Urothelkarzinom des oberen Harntraktes nach primärem Blasentumor;(HALL et al., 1998): metachroner Blasentumor nach primärem Urothelkarzinom des Harnleiters in 51%; (HERR et al., 1996): metachrones Urothelkarzinom des oberen Harntraktes nach primärem Blasentumor in 2-4%).

Diese Beobachtung würde für die zuvor in dieser Arbeit erwähnte Hypothese der intraluminalen, stromwärts gerichteten Aussaat sprechen.

MULLERAD et al. schreiben dem zusätzlichen Blasentumor einen hohen Stellenwert als prognostischem Faktor zu (MULLERAD et al., 2004).

Unsere Studie hingegen konnte, genauso wie bereits CORRADO et al. berichteten, keine Signifikanz des synchronen/metachronen Blasenkarzinoms als prognostischen Faktor weder für das tumorspezifische, noch für das progressfreie Überleben feststellen (CORRADO et al., 1991). 86 Patienten (59,3%) unserer Arbeit hatten kein aus den retrospektiv ermittelten Daten ersichtliches Blasenkarzinom, 22 (15,2%) hatten vor dem Urothelkarzinom des Ureters ein Blasenkarzinom, 30 (20,7%) entwickelten ein Blasenkarzinom nach primärem Urothelkarzinom des Harnleiters und 7 Patienten (4,8) hatten sowohl vorher als auch nachher ein Blasenkarzinom. Damit bestätigt sich zwar die Aussage von anderen Autoren, dass das Blasenkarzinom häufiger nach primärem Urothelkarzinom des Harnleiters auftritt als umgekehrt; als prognostischer Faktor fand das Auftreten eines Blasentumors jedoch in unserer Arbeit keine Relevanz.

Radikale versus organerhaltende Therapie

Die optimale Therapie eines Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes wurde schon 1980 von BOOTH et al. in seiner Studie mit 200 Patienten untersucht (BOOTH et al., 1980). Vor ihnen hatte PETKOVIC im ehemaligen Jugoslawien in 972 Fällen die Therapie der Tumore im Harnleiter und Nierenbecken studiert (PETKOVIC, 1975), wobei als Besonderheit ein Großteil der betroffenen Patienten an der sogenannten Balkan-nephritis litten, und die Wahrscheinlichkeit für sie an einem Urothelkarzinom zu erkranken bis zu 100 mal höher liegt als bei der übrigen Bevölkerung. Diese Gruppe kann nicht als repräsentativ für die übrige Literatur zum Urothelkarzinom des oberen Harntraktes gewertet werden. Es ist trotzdem zu erwähnen, dass in dieser Studie festgestellt wurde, dass einige Patienten elektive wie imperative Voraussetzungen (oberflächliche Tumoren, Niereninsuffizienz u.a.) geboten haben für eine nierenerhaltende operative Therapie und in der Nachbeobachtungszeit gute Ergebnisse zeigten.

In der Studie von BOOTH hingegen hatten die 90 Patienten mit einem Urothelkarzinom des Ureters mit invasiven, multifokalen Tumoren und einer organerhaltenden Operation, sowie die Patienten mit organerhaltenden Operation unabhängig vom Tumorstadium, eine schlechtere Prognose als die Patienten, die eine radikale Operation erhielten (BOOTH et al., 1980).

ANDERSTROM et al. wiederum empfahlen nach ihrer Studie 1980, Patienten mit pTa- oder pT1- Tumoren niedrigen Grades (G1) mit einer Teilresektion zu behandeln, da diese eine sehr gute Prognose zeigten und nicht von einer radikalen Therapie zusätzlich zu profitieren scheinen (ANDERSTROM et al., 1989). Für Tumore im höheren Stadium und /oder Differenzierungsgrad sollte aber nach ihren Empfehlungen die radikale Nephroureterektomie angestrebt werden. In den folgenden Jahren bestätigten dies auch andere Autoren (MILLS und VAUGHAN, JR., 1983; MUFTI et al., 1989; ZUNGRI et al., 1990; HALL et al., 1998; OOSTERLINCK et al., 2004)

Allerdings wiesen CORRADO et al. daraufhin, dass in ihrer Studie, bestehend aus einem Kollektiv von 127 Patienten mit oberen Harntrakttumoren, in der multivariaten Analyse die Art der operativen Behandlung keinen Einfluss auf die Prognose hatte (CORRADO et al., 1991). BADALEMENT et al. zeigten für alle Tumorstadien signifikant bessere Ergebnisse nach einer radikalen Nephroureterektomie im Vergleich zum organerhaltenden Vorgehen (BADALAMENT et al., 1990). In ihrer Studie war die Art der Operation in der multivariaten Analyse bezüglich des progressionsfreien Überlebens die einzige signifikante Variable.

In unserer Studie hatten die Patienten mit oberflächlichen Tumorstadien (pTa und pT1), die sich einer radikalen Entfernung von Niere und Harnleiter unterzogen hatten keine signifikant bessere 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebenserwartung (73% und 67%) als die Gruppe, die eine Teilresektion hatten (5-Jahres- sowie 10-Jahres-Überlebenserwartung von 80%).

Demnach bestätigt sich in unserer Studie die Ergebnisse von ANDERSTROM et al., dass sich erstens für oberflächliche Tumorstadien des Urothelkarzinoms des Ureters nierenerhaltende Operationstechniken bewährt haben, und zweitens, dass Urothelkarzinome des Harnleiters ab einem invasivem Stadium (>pT1) trotz radikaler Operationstechnik eine ungünstige Prognose haben (ANDERSTROM et al., 1989). Für diese Stadien kann möglicherweise eine adjuvante systemische Chemotherapie die Prognose weiter verbessern, wenngleich hierzu keine prospektiven Daten vorliegen.

4.2. Klassische Prognoseparameter

T-Stadium

Wie erwartet zeigte sich die Ausdehnung und Invasivität des Tumors als prognostisch wichtiger Faktor. Sowohl tumorabhängiges Überleben als auch progredienter Verlauf korrelierten mit dem Stadium des Tumors. Bereits 1975 wurde der prognostischen Bedeutung des Tumorstadiums für Tumore des oberen Harntraktes postuliert (BATATA et al., 1975). Bis heute hat dieser Parameter seine Bedeutung für die Prognoseschätzung beibehalten (FREIHA und SRINIVAS, 2004; MERLIN et al., 2004).

N-Stadium

Da nur sechs der untersuchten Patienten in unserer Serie Lymphknotenmetastasen aufwiesen, ist die Wertigkeit des regionären Lymphknotenbefalls als prognostischer Faktor in unserer Untersuchung möglicherweise eingeschränkt. Nichtsdestotrotz konnte in dieser Arbeit eine Metastasierung in die regionären Lymphknoten als signifikanter prognostischer Faktor hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens identifiziert werden (alle Patienten mit Lymphknotenmetastasen verstarben in den ersten 5 Jahren am Tumor). Damit bestätigt sich erwartungsgemäß die in anderen Untersuchungen gezeigte prognostische Relevanz des Lymphknotenstatus (MERLIN et al., 2004);(PARK et al., 2004) (MIYAO et al., 1998; OZSAHIN et al., 1999)

M-Stadium

Als hochsignifikanter Parameter bezüglich des tumorspezifischen Überlebens stellte sich die Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Tumoroperation heraus. Alle untersuchten Patienten mit Fernmetastasen verstarben im Beobachtungszeitraum an den Folgen der Tumorerkrankung, was den besonders ungünstigen Einfluss des metastasierten Stadiums auf die Prognose unterstreicht.

Histopathologischer Differenzierungsgrad

Das Gradingssystem hat beim Urothelkarzinom des oberen Harntraktes bezüglich der Prognoseabschätzung einen festen Stellenwert (BOOTH et al., 1980; MURPHY et al., 1981; HUBEN et al., 1988; CORRADO et al., 1991; LEE et al., 1996; HALL et al., 1998; OZSAHIN et al., 1999; KANG et al., 2003; PARK et al., 2004; OOSTERLINCK et al., 2004; MERLIN et al., 2004), wobei das gleiche Gradingssystem nach WHO wie beim Urothelkarzinom der Harnblase benutzt wird.

In unserer Arbeit war der Differenzierungsgrad der Harnleitertumore sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse bezüglich des progressfreien Überlebens signifikant und bestätigte somit seine Bedeutung. Lediglich ein Unterschied hinsichtlich des Progressionsrisikos der G1-Tumore gegenüber den G2-Tumoren konnte bei unseren Patienten nicht nachgewiesen werden.

Größter Tumordurchmesser

Die Größe des angegebenen Tumordurchmessers stellte sich in der univariaten Analyse als prognostisch aussagekräftiger Parameter heraus (der Schwellenwert lag bei 3,1cm). Sowohl tumorabhängiges Überleben als auch progredienter Verlauf korrelierten mit der Größe des Tumors. Außer von HISATAKI et al., der den prognostischen Aussagewert des Tumordurchmessers postulierte (HISATAKI et al., 2000), wurde dieser Faktor bisher in der Literatur selten erwähnt.

4.3. Bedeutung der humoralen prognostischen Faktoren

Nach Betrachtung der klinischen und klassischen histopathologischen Parameter soll im folgenden die Bedeutung der aus peripheren Patientenblut bestimmten präoperativen Laborparameter Kreatinin, AP, Harnstoff, LDH, α GT, Leukozyten und Thrombozyten als Prognosemarker diskutiert werden. In Anbetracht der Tatsache, dass in der bisherigen Literatur darüber kaum berichtet wurde, erscheinen unsere Ergebnisse besonders interessant, wengleich sie retrospektiver Natur sind.

Kreatinin

Kreatinin entsteht im Muskel durch Abbau von Kreatinphosphat und wird in der gesunden Niere vollständig glomerulär filtriert. Eine Erhöhung der Serumwerte für Kreatinin über die obere Normgrenze von 1,1 mg/dl weist auf eine Niereninsuffizienz hin, allerdings steigen die Serumkreatininwerte in der Regel erst dann über diese Grenze an, wenn das Glomerulumfiltrat um mehr als die Hälfte vermindert ist, d.h. das Stadium der kompensierten Retention erreicht ist. Im Stadium der vollen Kompensation (d.h. wenn die Serumkreatininwerte noch im Normbereich liegen) lässt sich eine Niereninsuffizienz nur an der herabgesetzten Clearance erkennen.

Falsch hohe Kreatininwerte im Serum werden bei hohem Blutzucker, Ketoazidose oder Hämolyse beobachtet. Auch Muskelläsionen (Rhabdomyolyse) und Akromegalie führen zu einem leicht erhöhten Kreatininspiegel.

In unserer Arbeit wurde nur der Serumkreatininwert der Patienten ausgewertet, die Clearance und die Ursache der Erhöhung der gemessenen Werte konnte dabei nicht differenziert werden. Dabei stellten wir fest, dass die Patienten mit einem Kreatininwert über einem eher niedrigen Schwellenwert von 1,005 mg/dl sowohl eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich des Überlebens als auch der Progression hatten.

In anderen Studien wurde von einigen Autoren bereits über die Niereninsuffizienz als prognostischer Parameter beim Urothelkarzinom des oberen Harntraktes berichtet (ANDERSTROM et al., 1989; KANG et al., 2003)

Harnstoff

Auch Patienten mit einem erhöhten Harnstoffwert zeigten in unserer Studie eine deutlich schlechtere Prognose hinsichtlich der Progression des Harnleitertumors. Dies kann natürlich darauf beruhen, dass die Patienten mit einer Niereninsuffizienz entsprechend gesteigerte Harnstoffwerte haben, und wie oben schon erwähnt, die Niereninsuffizienz möglicherweise ein Parameter für einen schlechteren Verlauf des Harnleitertumors zu sein scheint.

Differentialdiagnostisch muss aber auch an andere Ursachen der hohen Harnstoffwerte wie Exsikkose und erhöhter Eiweißkatabolismus (z.B. durch Sepsis, Magen-Darm-Blutung aber auch Tumore) gedacht werden. Dabei ist retrospektiv letztlich nicht nachvollziehbar, ob ein höherer Wert aufgrund einer Niereninsuffizienz oder eines tumorbedingt erhöhten Eiweißkatabolismus, oder aus anderen Gründen zu Stande kam.

Alkalische Phosphatase

Bei unserer Untersuchung zeigte die alkalische Phosphatase in der univariaten Analyse einen hohen Stellenwert als Prognosefaktor sowohl im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben, als auch bezüglich des progressfreien Überlebens. Die Spezifität des Parameters ist allerdings gering, da es eine ganze Reihe von Erkrankungen gibt, durch welche es zu einer erhöhten Enzymaktivität im Serum kommt (Cholangitis oder Choledocholithiasis mit Cholestase, Hyperparathyreoidismus, Knochentumoren, M.Hodgkin, paraneoplastisch bei Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom, Osteomalazie, Schwangerschaft u.a.).

Eine Erhöhung der AP könnte einen Hinweis auf bestehende Knochenmetastasen geben. Inwieweit höhere Serum-AP-Werte in unserer Studie auf das Vorliegen von Metastasen

zurückzuführen sind, welche zum Operationszeitpunkt noch nicht diagnostisch erfassbar waren, bleibt fraglich. Unter anderem lässt sich vermuten, dass die Erhöhung der AP auf einer nicht metastasenbedingten paraneoplastischen Leberdysfunktion beruht, entsprechend dem Stauffer-Syndrom beim Nierenzellkarzinom (STAUFFER, 1961; LEHMANN et al., 2004). Unabhängig von der Ursache einer AP-Erhöhung bei Patienten mit einem Urothelkarzinom des Harnleiters hat die alkalische Phosphatase Bedeutung für die Abschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs. Dabei liegt der in dieser Untersuchung eruierte prognostische Schwellenwert (>116 U/l für das progressionsfreie und >127 U/l für das tumorabhängige Überleben) innerhalb des laborüblichen Referenzbereiches. D.h. ein bereits hoch normaler Wert für AP kann als Hinweis auf eine schlechtere Prognose bewertet werden.

LDH

Ähnlich kontrovers wie die Kausalität der AP-Erhöhung stellt sich die Kausalität der LDH-Erhöhung dar, wengleich die Wertigkeit der LDH als unspezifischer Tumormarker unbestritten ist. Auch hier ist eine paraneoplastische Leberdysfunktion mit Leberparenchymschaden als Ursache denkbar. Andererseits können andere Erkrankungen wie Organinfarkte, Lungenembolie, Myopathien, Hämolyse und Malignome allgemein zu einer Erhöhung der Laktatdehydrogenase führen.

Bei unseren Patienten stellte sich heraus, dass sieben Patienten mit einer Erhöhung der LDH 160 U/l eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich des tumorabhängigen Überlebens hatten und entsprechend schlechtere Überlebensraten aufwiesen (5-Jahres-Überlebensrate 34% vs 100% bei den Patienten ohne erhöhte Werte. Alle Patienten mit erhöhtem Serum-LDH sind innerhalb der ersten 10 Jahre verstorben; wobei einer der Patienten bereits Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Operation hatte).

ãGT

Die ã-Glutamyl-Transpeptidase ist ein weiteres Enzym, dessen Aktivität im Serum z.B. bei Cholestase ansteigt. Allerdings ist auch die Spezifität der ãGT wegen des Vorkommens in verschiedenen Organsystemen (Niere, Pankreas) nicht sehr hoch. Ein Aktivitätsanstieg muß nicht Cholestase-spezifisch sein, sondern tritt auch bei einer Störung der Zellintegrität auf. Die Sensitivität der ãGT ist jedoch abgesichert: ein Aktivitätsanstieg der ãGT ist derzeit der sensibelste Indikator einer Erkrankung des hepatobiliären Systems. Demnach könnte evtl. eine Erhöhung der ãGT im Falle der Harnleitertumor-Patienten als eine paraneoplastische

Dysfunktion der Leber im Sinne eines Stauffer-Syndroms interpretiert werden (STAUFFER, 1961).

Letztlich wurde in unserer Studie festgestellt, dass die 50 Patienten mit einem α GT-Wert $> 15,50$ U/l ein signifikant höheres Risiko hatten am Tumor zu versterben, wobei es auf die Progresswahrscheinlichkeit bei organbegrenzten Tumorstadien keinen signifikanten Einfluss hatte.

Leukozyten

Als prognostisch besonders ungünstiges Zeichen im Rahmen einer Urothelkarzinomerkrankung des Harnleiters muss bei Ausschluss anderer Ursachen ein Leukozytenwert oberhalb von $7800/\mu\text{l}$ gewertet werden. Es fand sich ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Leukozytenwert und der Wahrscheinlichkeit einen Progress zu erleiden bzw. am Tumor zu versterben.

Bei der Ursachenabklärung ist zu berücksichtigen, dass eine Leukozytenerhöhung differentialdiagnostisch im Rahmen von akuten bakteriellen Infektionen, Trauma, Nekrosen, Hämolyse, malignen Neoplasien, Cortisontherapie, bzw. chronisch entzündlichen Erkrankungen vorkommt. Nichtsdestotrotz kann dieser Laborparameter als prognostisch wertvoll angesehen werden, der eine Abschätzung bezüglich Progresswahrscheinlichkeit und Risiko am Harnleitertumor zu versterben zulässt.

Thrombozyten

Eine Erhöhung der Thrombozyten im Serum wird bei akuten und chronischen Entzündungen, myeloproliferativen Erkrankungen, akuter Blutung, chronischem Eisenverlust, Hämolyse, Glukokortikoidtherapie, essentieller Thrombozythämie, nach Operationen aber auch bei Malignomerkrankungen beobachtet.

Nun lagen bei ca. einem Drittel der Patienten in unserer Arbeit die Thrombozytenwerte oberhalb eines durch Receiver-Operator-Kurven bestimmten Schwellenwertes ($241500/\mu\text{l}$ für das tumorspezifische Überleben, $214500/\mu\text{l}$ für das progressfreie Überleben), und zeigten ein entsprechend signifikant schlechteres Überleben.

In den letzten Jahren wurde einigen Molekularmechanismen, die den Zusammenhang zwischen aggressiven neoplastischen Erkrankungen und erhöhten Thrombozytenwerte beschreiben, nachgegangen. Es wurde beschrieben, dass die Thrombozytenplättchen möglicherweise zu einer Adhärenz und Penetration der malignen Tumorzellen durch das Endothel beitragen, insbesondere bei Anwesenheit des von den Plättchen sezernierten

Proteins Thrombospondin (TUSZYNSKI et al., 1987). Außerdem ist der aus den Thrombozytenplättchen gewonnene Wachstumsfaktor (PDGF; platelet-derived growth factor) als potenter mitogener Faktor für einige Zelltypen bekannt und könnte möglicherweise mit einigen Oberflächenrezeptoren des Urothelkarzinoms wechselwirken und so die Proliferation und das Wachstum der Tumorzellen fördern.

Zusammenfassend bergen die hier als prognostisch relevant erhobenen humoralen Parameter immer die Gefahr unspezifischer Erhöhungen. Allerdings bestätigen sich für das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes in unserer Arbeit wie schon für andere Tumorentitäten, wie z.B. dem Nierenzellkarzinom (LEHMANN et al., 2004), unspezifische Marker wie LDH- und AP-Erhöhung bzw. Thrombozytose als signifikante Prognosemarker.

5. Literaturverzeichnis

Anderstrom C, Johansson SL, Pettersson S, Wahlqvist L (1989) Carcinoma of the ureter: a clinicopathologic study of 49 cases. *J Urol* 142: 280-283

Babaian RJ, Johnson DE (1980) Primary carcinoma of the ureter. *J Urol* 123: 357-359

Badalament RA, O'Toole RV, Kenworthy P, Young DC, Keyhani-Rofagha S, Simon J, Perez JF, Drago JR (1990) Prognostic factors in patients with primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 144: 859-863

Batata MA, Whitmore WF, Hilaris BS, Tokita N, Grabstald H (1975) Primary carcinoma of the ureter: a prognostic study. *Cancer* 35: 1626-1632

Bitton A, Thalmann G, Grünig O, Markwalder R, Studer UE (1999) Management of urothelial tumor of the distal ureter: Can organ sparing be advised. *Eur Urol* 35 (Suppl 5): 121

Boice JD, Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, Clarke EA, Coleman MP, Curtis RE, Flannery JT (1985) Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 74: 955-975

Boice JD, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Moloney WC, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL (1988) Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 116: 3-55

Booth CM, Cameron KM, Pugh RC (1980) Urothelial carcinoma of the kidney and ureter. *Br J Urol* 52: 430-435

Brenner DW, Schellhammer PF (1987) Upper tract urothelial malignancy after cyclophosphamide therapy: a case report and literature review. *J Urol* 137: 1226-1227

Brooks JB, Cherry WB, Thacker L, Alley CC (1972) Analysis by gas chromatography of amines and nitrosamines produced in vivo and in vitro by *Proteus mirabilis*. *J Infect Dis* 126: 143-153

Corrado F, Ferri C, Mannini D, Corrado G, Bertoni F, Bacchini P, Lelli G, Lieber MM, Song JM (1991) Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: evaluation of prognostic factors by histopathology and flow cytometric analysis. *J Urol* 145: 1159-1163

Cox DR (1972) Regression models and life tables with discussion. *J R Statistic Soc B* 34: 187-220

Cuzick J, Routledge MN, Jenkins D, Garner RC (1990) DNA adducts in different tissues of smokers and non-smokers. *Int J Cancer* 45: 673-678

Freiha F, Srinivas S (2004) Invasive renal pelvis transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 22, 14S: abstract 4694

Garner RC, Cuzick J, Jenkins D, Phillips DH, Hewer A, King MM, Routledge MN (1990) Linear relationship between DNA adducts in human lung and cigarette smoking. *IARC Sci Publ* : 421-426

Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA (2000) Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 50: 7-33

Guinan P, Volgelzang NJ, Randazzo R, Fremgen A, Chmiel J, Sylvester J, Sener S (1992) Renal pelvic transitional cell carcinoma. The role of the kidney in tumor-node-metastasis staging. *Cancer* 69: 1773-1775

Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG (1998) Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 52: 594-601

Hauser S, Studer UE (2001) Therapie des Nierenbeckenkarzinoms. *Urologe A* 40: 452-455

Herr HW, Cookson MS, Soloway SM (1996) Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. *J Urol* 156: 1286-1287

Hisataki T, Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Sasai M, Yanase M, Itoh N, Tsukamoto T (2000) Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. *Urology* 55: 663-667

Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP (1988) Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. *Cancer* 62: 2016-2020

Hurle R, Losa A, Manzetti A, Lembo A (1999) Upper urinary tract tumors developing after treatment of superficial bladder cancer: 7-year follow-up of 591 consecutive patients. *Urology* 53: 1144-1148

Ikemoto I, Shimomura T, Yamada H, Kimura T, Hasegawa T, Abe K, Oishi Y (2003) Retrospective analysis of uroepithelial malignancies detected in the renal pelvis and ureter over the past decade at the Jikei University Hospital. *Hinyokika Kyo* 49: 451-456

Jensen OM, Knudsen JB, McLaughlin JK, Sorensen BL (1988) The Copenhagen case-control study of renal pelvis and ureter cancer: role of smoking and occupational exposures. *Int J Cancer* 41: 557-561

Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH, Yang JW, Shu K, Huang CC, Chiang PH, Shiue YL (2003) The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer* 98: 1620-1626

Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *JASA* 53: 457-481

Kälble T, Riedasch G, Pomer S, Möhring K (1988) Harnblasentumoren unter Immunsuppression nach Nierentransplantation. *Akt Urol* 19: 304-309

Krogh J, Kvist E, Rye B (1991) Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences. *Br J Urol* 67: 32-36

Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA (1998) Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 48: 6-29

- Lee SH, Lin JS, Tzai TS, Chow NH, Tong YC, Yang WH, Chang CC, Cheng HL (1996) Prognostic factors of primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol* 29: 266-270
- Lehmann J, Retz M, Nürnberg N, Schnöckel U, Raffenberg U, Krams M, Kellner U, Siemer S, Weichert-Jacobsen K, Stöckle M (2004) The superior prognostic value of humoral factors compared with molecular proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer* 101: 1552-1562
- Lynch HT, Ens JA, Lynch JF (1990) The Lynch syndrome II and urological malignancies. *J Urol* 143: 24-28
- Mack D (2003) Urothelkarzinom des oberen Harntraktes. *J Urol Urogynäkol* 10 (Sonderheft 4): 51
- Mazeman E (1976) Tumours of the upper urinary tract calyces, renal pelvis and ureter. *Eur Urol* 2: 120-126
- McCredie M, Stewart JH (1988) Does paracetamol cause urothelial cancer or renal papillary necrosis? *Nephron* 49: 296-300
- Melamed MR, Reuter VE (1993) Pathology and staging of urothelial tumors of the kidney and ureter. *Urol Clin North Am* 20: 333-347
- Merlin F, Sava T, Porcaro A, Ghimenton C, Frisinghelli M, Manno P, Griso C, Bassetto M, Comunale L, Cetto G (2004) Transitional cell carcinomas of the upper urothelial tract: A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 22, 14S: abstract 4740
- Miller EB, Eure GR, Schellhammer PF (1993) Upper tract transitional cell carcinoma following treatment of superficial bladder cancer with BCG. *Urology* 42: 26-30
- Mills C, Vaughan ED, Jr. (1983) Carcinoma of the ureter: natural history, management and 5-year survival. *J Urol* 129: 275-277
- Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Sasai M, Hisataki T, Kitamura H, Satoh M, Tsukamoto T (1998) Lymph node metastasis in patients with carcinomas of the renal pelvis and ureter. *Eur Urol* 33: 180-185
- Mufti GR, Gove JR, Badenoch DF, Fowler CG, Tiptaft RC, England HR, Paris AM, Singh M, Hall MH, Blandy JP (1989) Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Br J Urol* 63: 135-140
- Mullerad M, Russo P, Golijanin D, Chen HN, Tsai HH, Donat SM, Bochner BH, Herr HW, Sheinfeld J, Sogani PC, Kattan MW, Dalbagni G (2004) Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 172: 2177-2181
- Murphy DM, Zincke H, Furlow WL (1980) Primary grade 1 transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 123: 629-631
- Murphy DM, Zincke H, Furlow WL (1981) Management of high grade transitional cell cancer of the upper urinary tract. *J Urol* 125: 25-29

Oldbring J, Glifberg I, Mikulowski P, Hellsten S (1989) Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: frequency, risk factors and clinicopathological findings. *J Urol* 141: 1311-1313

Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, Sylvester R, Bohle A, Rintala E, Lobel B (2004) EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 46: 147-154

Ozsahin M, Zouhair A, Villa S, Storme G, Chauvet B, Taussky D, Gouders D, Ries G, Bontemps P, Coucke PA, Mirimanoff RO (1999) Prognostic factors in urothelial renal pelvis and ureter tumours: a multicentre Rare Cancer Network study. *Eur J Cancer* 35: 738-743

Park S, Hong B, Kim CS, Ahn H (2004) The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 171: 621-625

Petkovic SD (1975) Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumors. *J Urol* 114: 858-865

Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG (1977) Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 35: 31

Radovanovic Z, Krajcinovic S, Jankovic S, Hall PW, Petkovic S (1985) Family history of cancer among cases of upper urothelial tumours in a Balkan nephropathy area. *J Cancer Res Clin Oncol* 110: 181-183

Retz MM, Sidhu SS, Blaveri E, Kerr SC, Dolganov GM, Lehmann J, Carroll P, Simko J, Waldman FM, Basbaum C (2005) CXCR4 expression reflects tumor progression and regulates motility of bladder cancer cells. *Int J Cancer* 114: 182-189

Ross RK, Paganini-Hill A, Landolph J, Gerkins V, Henderson BE (1989) Analgesics, cigarette smoking, and other risk factors for cancer of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 49: 1045-1048

Sheil AG, Flavel S, Disney AP, Mathew TH, Hall BM (1987) Cancer incidence in renal transplant patients treated with azathioprine or cyclosporine. *Transplant Proc* 19: 2214-2216

Sobin L, Wittekind C (2002). TNM classifications of ureteral tumors. In: Sobin L, Wittekind C, editors. *TNM classifications of malignant tumours*. 6th ed. New York: Wiley press

Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL, Calabuig C (1997) Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology* 49: 347-352

Spires SE, Banks ER, Cibull ML, Munch L, Delworth M, Alexander NJ (1993) Adenocarcinoma of renal pelvis. *Arch Pathol Lab Med* 117: 1156-1160

Stauffer M (1961) Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology* 40: 694

Terrell RB, Cheville JC, See WA, Cohen MB (1995) Histopathological features and p53 nuclear protein staining as predictors of survival and tumor recurrence in patients with transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol* 154: 1342-1347

Torres Mateos JA, Banus Gassol JM, Palou RJ, Morote RJ (1987) Vesicorenal reflux and upper urinary tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. *J Urol* 138: 49-51

Tuszynski GP, Gasic TB, Rothman VL, Knudsen KA, Gasic GJ (1987) Thrombospondin, a potentiator of tumor cell metastasis. *Cancer Res* 47: 4130-4133

Williams RD (1991). Renal, perirenal, and ureteral neoplasms. In: Gillenwater J, Grayhack J, Howards S, Duckett J, editors. *Adult and Pediatric Urology*. 2nd ed. St.Louis: Mosby-Year Book

Zungri E, Chechile G, Algaba F, Diaz I, Vila F, Castro C (1990) Treatment of transitional cell carcinoma of the ureter: is the controversy justified? *Eur Urol* 17: 276-280

6. Abkürzungsverzeichnis

Ca. = circa

Et al. = und andere

z.B. = zum Beispiel

cm = Zentimeter

Hb = Hämoglobin

Hkt = Hämatokrit

CRP = C-reaktives Protein

GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase

ãGT = Gamma-Glutamyl-Transferase

AP = Alkalische Phosphatase

LDH = Laktatdehydrogenase

PTT = Partielle Thromboplastinzeit

Quick

pH = Maß für Wasserstoffionenkonzentration

U/l = Unit pro Liter

mg/dl = Miligramm pro Deziliter

ìl = Mikroliter

d.h. = das heißt

7. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. M. Stöckle aus der Klinik für Urologie der Universitätsklinik Homburg-Saar für die Überlassung des interessanten Themas dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. J. Lehmann, der mich während der gesamten Zeit meiner Doktorarbeit einzigartig unterstützt und mit besonderem Engagement gefördert hat. Er erwies sich als außerordentlich geduldig und ich konnte mich stets auf eine zügige Rückmeldung seinerseits verlassen.

Für die freundliche Mitarbeit danke ich den betreuenden niedergelassenen Urologen und Hausärzte der untersuchten Patienten.

Ich danke den Mitarbeitern der Krankenblattarchive der Urologischen Klinik der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg/Saar.

Auch danke ich Herrn Prof. Dr. med. Remberger vom pathologischen Institut der Universitätsklinik des Saarlandes, dessen histopathologischen Befunde für die wissenschaftliche Auswertung zur Verfügung gestellt wurden.

An dieser Stelle danke ich meinen Eltern, Geschwister und Großeltern, die mich stets mit aller Kraft während des Studiums, der Dissertation und der täglichen Arbeit unterstützt haben.

Weiterhin gilt mein Dank meinem Freund, T. Schaan, der mich von Beginn meines Studiums an unterstützt hat und mich geduldig in die computergestützte Datenverarbeitung meiner Arbeit eingeführt hat...☺.

Außerdem dank ich meinen lieben alten und neuen Freunden, die mir das manchmal schwierige Studium zu einer sehr schönen Zeit haben werden lassen.

8. Anhang

Tabelle 1: demographische Patientendaten

	N	%
N Patienten	145	100%
Seite		
Rechts	55	37,9%
Links	64	44,1%
Nicht bekannt	26	17,9%
Kombination mit NB		
	19	13,1%
T category		
PTa	35	24,1%
PT1 pN0	27	18,6%
PT1 pN+	1	0,7%
PT2 pN0	33	22,8%
PT2 pN+	2	1,4%
pT3 pN0	31	21,4%
pT3 pN+	4	2,8%
pT4 pN0	5	3,4%
PT4 pN+	2	1,4%
Unbekannt	5	3,4%
Differenzierungsgrad		
G1	22	15,2%
G1-2	8	5,5%
G2	53	36,6%
G2-3	10	6,9%
G3	40	27,6%
Unbekannt	12	8,3%
Lk status		
pN0pNx	136	93,8%
pN+	9	6,2%
M status		
CM0	135	93,1%
CM+	10	6,9%

Fortsetzung Tabelle 1: demographische Patientendaten

Alter bei OP		
40-49	9	6,2%
50-59	26	17,9%
60-69	50	34,5%
70-79	45	31%
+80	15	10,3%
median	68 (29-85)	
Geschlecht		
F	48	33,1%
M	97	66,9%
Symptomatische Erkrankung		
Ja	67 (48 Hämaturie, 19 Schmerzen, 17 Gewichtsverlust)	46,2%
Nein	78	53,8%
OP Technik		
Nephroureterektomie	90	62,1%
Teilresektion	47	32,4%
Unbekannt	8	5,5%
Simultane Zystektomie	2	1,4%
Adjuvant Chemotherapie	12	8,3%
Blasenkarzinom		
keins	86	59,3%
Vorher	22	15,2%
Hinterher	30	20,7%
Vorher und Hinterher	7	4,8%
invsiv	7	4,8%
Hb		
Mittelwert	13,4	
Kontralaterales TCC (synchron/metachron)	8	5,5%
Medianes Follow-up lebende Patienten	95,7	

Tabelle 2 : Prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben

Parameter	Cut-off(n)	5-Jahres progressionsfreies Überlebensrate [%] ± S.E. [%]	10-Jahres progressionsfreies Überlebensrate [%] ± S.E. [%]	Medianes Überleben (Monate)	Hazard ratio (95% CI); p-value
T-Klassifikation	PTa (28) PT1 (23) PT2 (27) PT3 (22) PT4 (3)	95,7 ± 4,3 89,8 ± 6,8 62,5 ± 11,1 62,9 ± 12,7 66,7 ± 27,2	86,1 ± 9,9 80,9 ± 10,5 46,9 ± 12,7 41,9 ± 19,1 0,0	>114 >97,5 68 82,4 >2,1	PTa vs pT2, p= 0,0010 pTa vs pT3, p= 0,0031 pTa vs pT4, p= 0,0158 pT1 vs pT2, p= 0,0323 pT1 vs pT3, p= 0,0464
Differenzierung	G 1 (17) G 2 (46) G 3 (34)	100 ± 0,0 84,0 ± 6,1 62,2 ± 9,8	100 ± 0,0 76,9 ± 7,4 25,9 ± 14,4	- >71,1 99,9	G1vsG2: HR n.d.; p= 0,059 G1vsG2: HR n.d.; p< 0,001 G2vsG3: 3,454 (1,511-7,896); p=0,003
Tumordurchmesser	<3,1cm (41) >3,1cm (19)	86,2 ± 6,6 66,3 ± 11,4	86,2 ± 6,6 48,3 ± 13,7	>49,1 116,9	4,083 (1,350-12,348); ,013
Geschlecht	weiblich (34) männlich (70)	96,3 ± 3,6 71,3 ± 6,0	91,2 ± 6,0 55,3 ± 8,8	>63,3 >117,5	5,966 (1,669-21,334); ,006

Fortsetzung Tabelle 2 : Prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben

Kreatinin	<1,005 mg/dl (45) >1,005 mg/dl (55)	90,1 ± 4,7 70,3 ± 7,2	82,9 ± 6,5 51,9 ± 10,8	>71,1 >117,5	2,945 (1,204-7,201); ,018
Alkalische Phosphatase	<116 U/l (35) >116 U/l (46)	97,1 ± 2,9 67,6 ± 7,5	90,6 ± 6,8 61,4 ± 9,0	>71,1 >117,5	5,871 (1,593-21,640); ,008
Leukozyten	<7800/μl (58) >7800/μl (42)	89,7 ± 4,4 65,6 ± 8,3	86,8 ± 5,2 45,9 ± 11,5	>63,3 115,7	4,201 (1,760-10,028); ,001
Harnstoff	<39 mg/dl (67) >39 mg/dl (27)	87,1 ± 4,3 57,5 ± 12,3	77,8 ± 6,6 28,7 ± 21,2	>117,5 70,2	2,913 (1,257-6,750); ,013
Thrombozyten	<214500/μl (35) >214500/μl (47)	91,0 ± 6,2 67,8 ± 7,5	91,0 ± 6,2 51,3 ± 10,3	>43,5 >117,5	6,196 (1,715-22,382); ,005

Tabelle 3 : Prognostische Faktoren für das tumorspezifische Überleben

Parameter	Cutoff (n)	5-Jahres tumorspezifische Überlebensrate [%] ± S.E. [%]	10-Jahres tumorspezifische Überlebensrate [%] ± S.E. [%]	Medianes Überleben (Monate)	Hazard Rate (95% Konfidenzintervall); p-Wert
T-Klassifikation	PTa (28) PT1 (24) PT2 (30) PT3 (27) PT4 (7)	96,1 ± 3,8 89,2 ± 67,2 73,2 ± 9,6 48,7 ± 11,6 28,6 ± 17,1	96,1 ± 3,8 80,3 ± 10,7 48,8 ± 13,2 48,7 ± 11,6 0,0	>26,7 >103,1 70,9 51,4 3,2	PTa vs pT2, ,0012 pTa vs pT3, ,0001 pTa vs pT4, <,0001 pT1 vs pT3, ,0023 pT1 vs pT4, ,0000 pT2 vs pT4, ,0020 pT3 vs pT4, ,0281
Differenzierungsgrad:	G 1 (17) G 2 (52) G 3 (40)	100 ± 0,0 84,0 ± 5,7 51,9 ± 9,5	100 ± 0,0 73,7 ± 7,5 41,5 ± 12,0	- >72 46,5	G1vsG2: HR n.d., <,041 G1vsG3: HR n.d., <,001 G2vsG3: 3,460 (1,662- 7,203); <,001
Tumordurchmesser	<3,1cm (44) >3,1cm (22)	82,8 ± 6,5 59,1 ± 11,3	82,8 ± 6,5 53,2 ± 11,6	>33,3 81	3,497 (1,354-9,032); ,010
Metastasierung	Nein (106) Ja (10)	81,5 ± 4,1 0,00 ± 12,7	73,8 ± 5,3 0,0	>158 3,8	11,882 (6,300-22,408); ,000
Lymphknotenbefall	N0 (111) N1 (6)	77,0 ± 4,4 0,0	69,7 ± 5,3 0,0	>158 5,5	6,540 (2,325-18,392); ,<001
Gewichtsverlust	Nein (102) Ja (15)	78,2 ± 4,5 53,9 ± 13,8	70,4 ± 5,5 53,9 ± 13,8	>158 >7,5	2,786 (1,183-6,562); ,019

Fortsetzung Tabelle 3 : Prognostische Faktoren für das tumorspezifische Überleben

Kreatinin	<1,005 mg/dl (46) >1,005 mg/dl (66)	91,0 ± 4,4 62,4 ± 7,0	83,5 ± 6,4 55,1 ± 7,9	>72 123,6	3,796 (1,647-8,751); ,002
Alkalische Phosphatase	<127 U/l (49) >127 U/l (41)	88,9 ± 5,3 63,5 ± 7,9	84,0 ± 6,9 60,3 ± 8,1	>72 145	3,999 (1,581-10,116); ,003
Leukozyten	<7800/µl (62) >7800/µl (50)	89,6 ± 4,0 56,1 ± 8,1	84,0 ± 5,4 52,1 ± 8,4	>64 92,6	3,760 (1,753-8,063); <,001
Thrombozyten	<241500/µl (38) >241500/µl (53)	93,2 ± 4,7 63,1 ± 7,3	87,4 ± 7,2 59,4 ± 7,8	>63,9 140	4,774 (1,586-14,370); ,005
LDH	<159,5 U/l (7) >159,5 U/l (7)	100 ± 0,0 34,3 ± 26,0	100 ± 0,0 0,0	- 14,8	HR n.d., ,034
gGT	<15,5 (44) >15,5 (50)	84,0 ± 6,1 64,3 ± 57,8	84,0 ± 6,1 55,1 ± 9,0	>158 >72	2,640 (1,132-6,155); ,025
HL vs HL+NB	HL (95) HL+NB (22)	83,0 ± 4,2 39,4 ± 12,4	74,3 ± 5,7 39,4 ± 12,4	>158 31,8	3,391 (1,687-6,817); <,001
N0M0 vs N+ oder M+	N0M0 (103) N+ oder M+ (14)	83,2 ± 4,0 0,0 ± 13,5	75,3 ± 5,3 0,0	>158,7 6,2	10,622 (5,786-19,501); <,001
Tumor superior vs invasiv	<T2 (51) >T2 (62)	91,2 ± 4,2 47,7 ± 8,0	86,6 ± 0,6 35,7 ± 12,0	>103,1 66,6	6,400 (2,143-19,103); <,001
Nephroureterektomie vs Ureterteilresektion (<pT3N0M0)	Nephroureter. (45) Teilresektion (29)	72,7 ± 7,7 80,2 ± 9,6	67,1 ± 8,9 80,2 ± 9,6	>114 >97	0,532 (0,121-2,334); 0,271

9. Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Adresse:	Iva Kovac Gutedelstrasse 14 76228 Karlsruhe
Geburtsdatum:	22. Juli 1976
Geburtsort:	Zagreb (Kroatien)
Familienstand:	Ledig
Eltern:	Milivoj Kovac, Diplom-Ingenieur Vlatka Kovac, Dozentin für Russisch und Deutsch

SCHULISCHE AUSBILDUNG

* 1981- 1987	Grundschule in der Basisschool Moerschans in Hulst, Niederlanden
* 1987- 1994	Gymnasium European School in Karlsruhe
* 1994	Abitur / Allgemeine Hochschulreife

STUDIUM

* 1995- 1997	Sport und Anglistik mit Sporttraumatologie und Leistungsdiagnostik als Nebenfach an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg
* 1997- 1999	Grundstudium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
* August 1999	Physikum – Homburg/Saar
* Oktober 1999 -Mai 2000	Auslandsemester in La Laguna, Spanien- ERASMUS
* März 2001	Erstes Staatsexamen- Homburg/Saar
* März 2003	Zweites Staatsexamen- Homburg/Saar

* 2003- 2004

Praktisches Jahr:

Erstes Tertial: Allgemein- und Unfallchirurgie, Regionales Spitalzentrum Münsingen (Schweiz)

Zweites Tertial: Innere Medizin , Klinikum Saarbrücken

Drittes Tertial: Pädiatrie , Klinikum Saarbrücken

* 26. April 2004

Drittes Staatsexamen- Homburg/Saar

PRAKTIKA

* März 1997 –April 1997

Pflegepraktikum / Othopädie im St. Vincentius-Krankenhaus Karlsruhe

* 2001-2002

Famulaturen:

September 2001:

Juli 2002:

September –Oktober 2002

Klinik für Herzchirurgie, Karlsruhe

Praxis für Orthopädie und Sportmedizin, Dr. H.-W. Löhr, Karlsruhe

Allgemein- und Kinderchirurgie, Klinik der „Sestre Milosrdnice“, Zagreb

ZUSATZKURSE

- Interdisziplinärer Operationskurs, Anatomisches Institut, Homburg/Saar
- EKG- Kurs September 2001- Juli 2002, Kardiologie, Homburg/Saar

PROMOTIONSARBEIT

Seit März 2002 arbeite ich an einer Studie über Tumoren des Urogenitaltraktes. Meine Arbeit ist eine retrospektive Analyse des Urothelkarzinoms im Nierenbecken und Ureter. Die notwendigen Daten sind komplett erhoben und die Arbeit ist fertig geschrieben, sie wird in den nächsten Wochen eingereicht.

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Stöckle

Betreuer : Dr. med. J. Lehmann

Urologische Klinik der Universitätskliniken Homburg/Saar

TÄTIGKEIT ALS STUDIENASSISTENT

- Anatomiekurse der Jahre 2000- 2003
- Repetitorium Physikum 2002

WEITERBILDUNG

Seit 01. Februar 2005 Assistenzärztin im Krankenhaus St. Trudpert in Pforzheim, Abteilung Innere Medizin.

TÄTIGKEIT ALS DOZENT

Seit April 2005 Unterricht sowohl an der Kranken- als auch an der Altenpflegeschule am Krankenhaus Siloah in Pforzheim in den Bereichen Anatomie und Physiologie.

MITGLIEDSCHAFTEN/INTERESSEN

- 1989- 1994 Mitglied des Karlsruher Sport Clubs in der Abteilung Leichtathletik
- November 1994 Skilehrerausbildung in Dachstein-Tauern, Österreich
- Februar 1995 Tätigkeit als Skilehrerin für Kinder in Schladming, Österreich
- 1995-1997 Kinderbetreuung bei den Dänischen Kerzen, Linkenheim-Hochstetten
- Mitglied der Tanzgruppe AIM, Saarbrücken

Sprachenkenntnisse:

- Muttersprachen: 1. Kroatisch
2. Deutsch
3. Niederländisch
- Fremdsprachen:
 - Englisch : sehr gute Kenntnisse in Wort und Schrift
 - Spanisch : gute Kenntnisse in Wort, Grundkenntnisse in Schrift
 - Latein : kleines Latinum

Karlsruhe, 01. September 2005