

Diplomarbeit

**Auswertung von prognostischen Faktoren, die den
Verlauf des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes
beeinflussen**

eingereicht von

Valentina Egger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinischen Abteilung für Onkologie**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Martin Pichler

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Georg C. Hutterer

Dr. med. univ. Dominik Andreas Barth

Graz, am 14.05.2023

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 14.05.2023

Valentina Egger eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt und mein Interesse am Fachbereich der Onkologie gefördert haben.

Mein größter Dank gebührt Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Martin Pichler. Durch sein Engagement konnte ich an onkologischen Fortbildungen teilnehmen und wissenschaftliche Forschung kennenlernen. Ich bin Assoz. Prof. Martin Pichler zu größtem Dank verpflichtet, da ich die Möglichkeit erhielt, wissenschaftlich zu publizieren sowie meine Diplomarbeit beim OeGHO in Innsbruck zu präsentieren. Mit seiner Leidenschaft für den Fachbereich Onkologie, seinem respektvollen und würdevollen Umgang mit Patient*innen und seiner ausgeglichenen, ruhigen Art war mir mein Betreuer immer fachlich und menschlich gesehen ein richtungsweisendes Vorbild.

Auch möchte ich mich bei Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Georg C. Hutterer und bei Dr. med. univ. Dominik Barth für ihre Hilfe und Unterstützung während des gesamten Erstellungsprozesses meiner Diplomarbeit bedanken. Bereitwillig und mit viel Geduld beantworteten sie mir all meine Fragen.

Abschließend möchte ich mich noch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während meines Studiums motiviert und unterstützt haben. Insbesondere meine Mutter Ines Egger und meine Schwester Kathrin Egger waren mir während der gesamten Studienzeit eine wertvolle Stütze.

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

Danksagungen	i
Inhaltsverzeichnis	ii
Abkürzungen und deren Erklärung.....	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vi
Zusammenfassung in Deutsch	vii
Abstract in Englisch	viii
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen	ix
1 Einleitung	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	2
1.3.1 Nicht-genetische Risikofaktoren	2
1.3.2 Genetische Faktoren	3
1.4 Histologische Einteilung	6
1.5 TNM-Klassifikation (33) für Karzinome von Nierenbecken und Ureter/UTUC laut TNM Classification of Malignant Tumours, 8 th edition 2017, edited by James D. Brierley et al.	6
1.5.1 T – Primärtumor(33).....	6
1.5.2 N – Regionäre Lymphknoten(33).....	7
1.5.3 M – Fernmetastasen(33)	7
1.5.4 Stadium(33)	7
1.6 Grading	8
1.7 Prognose.....	9
2 Klinik.....	9
2.1 Hämaturie.....	9
2.2 Flankenschmerzen und Hydronephrose	10
2.3 Allgemeinsymptome	10
2.4 Asymptomatische Patient*innen.....	10
3 Metastasierung.....	10
4 Diagnostik.....	11
4.1 Urin-Teststreifen und mikroskopische Untersuchung des Urins	11
4.2 Sonographie	11
4.3 CT-Urographie.....	11
4.4 MR-Urographie.....	12
4.5 18F-Fluor-Desoxyglucose positron emission tomography/computed tomography 12	
4.6 Zystoskopie	13
4.7 Zytologie	13
4.8 Diagnostische Ureterorenoskopie	13
4.9 Computertomographie	14
5 Prognosefaktoren	14
5.1 Patient*innen basierte Prognosefaktoren	17
5.1.1 Alter	17
5.1.2 Geschlecht	17
5.1.3 Symptome.....	17

5.1.4	Hydronephrose	17
5.1.5	ASA-Score.....	18
5.1.6	Diabetes mellitus ohne adäquate Therapie	18
5.1.7	Untergewicht/Übergewicht/Adipositas	18
5.1.8	Ethnie.....	18
5.1.9	Verzögerung der radikalen Operation	19
5.1.10	Tumorlokalisation.....	19
5.1.11	Metastasen	19
5.2	Intraoperative Prognosefaktoren.....	20
5.2.1	Laparoskopische RNU oder offene RNU	20
5.2.2	Lymphknotendissektion/-invasion.....	21
5.3	Postoperative Prognosefaktoren.....	21
5.3.1	Pathologischen Tumor-Stadium und Tumor-Grad	21
5.3.2	Histologische Subtypen	22
5.3.3	Konkomitantes Carcinoma in Situ.....	22
5.3.4	Lymphovaskuläre Invasion.....	23
5.3.5	Erhöhtes intravesikales Rezidivrisiko/Adjuvante Instillationen.....	23
5.3.6	Tumormultifokalität	24
5.3.7	Tumornekrose	24
5.3.8	Tumorgröße	24
5.4	Molekulare Marker	25
5.4.1	Genetische Marker.....	25
5.4.2	Gewebebasierte Marker	25
5.4.3	Blutbasierte Marker	26
6	Therapie.....	28
6.1	Lokalisiertes UTUC.....	28
6.1.1	Low-risk UTUC.....	28
6.1.2	High-risk UTUC	30
6.2	Metastasiertes UTUC.....	32
6.2.1	Erstlinientherapie.....	32
6.2.2	Zweitlinientherapie	36
6.2.3	Palliative radikale Nephroureterektomie	38
7	Follow-up	39
8	Material und Methoden	40
8.1	Studienpopulation und -design	40
8.2	Endpunkte	41
8.3	Statistische Analyse	42
8.4	Ethikerklärung	42
9	Ergebnisse.....	42
10	Diskussion	51
11	Conclusio.....	52
	Literaturverzeichnis	53

Abkürzungen und deren Erklärung

ASA	<i>American Society of Anesthesiology Score</i>
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
BEN	<i>Balkan Endemic Nephropathy</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CI	<i>Konfidenzintervall</i>
CIS	<i>Carcinoma in situ</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
CSM	<i>cancer-specific mortality</i>
CSS	<i>Krebsspezifisches Überleben/cancer-specific survival</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
eGFR	<i>estimated glomerular filtration rate</i>
FAP	<i>familiäre adenomatöse Polyposis</i>
FC-Score	<i>Fibrinogen/CRP-Score</i>
FDG PET-CT	<i>18F-Fluor-Desoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie</i>
FGFR	<i>fibroblast growth factor receptor</i>
G1	<i>Grade 1</i>
G2	<i>Grade 2</i>
G3	<i>Grade 3</i>
GCS-F	<i>Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren/Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
HNPCC	<i>hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HWZ	<i>Halbwertszeit, Halbwertszeit</i>
irAE	<i>Immune related adverse events</i>
KOF	<i>Körperoberfläche</i>
LVI	<i>lymphovaskulärer Invasion</i>
MFS	<i>metastasis-free survival</i>
MMR	<i>DNA Mismatch-Repair Gen</i>
MR	<i>Magnetresonanz</i>
MSI	<i>Mikrosatelliteninstabilität</i>
NILGC	<i>Noninvasive papillary low grade urothelial carcinoma</i>
NILHC	<i>Noninvasive papillary high grade urothelial carcinoma</i>
OR	<i>odds ratio</i>
OS	<i>overall survival</i>
PD-1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>
PUNLMP	<i>Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential</i>
RFS	<i>recurrence-free survival</i>
RNU	<i>radikaler Nephroureterektomie</i>
SJS	<i>Steven-Johnson-Syndrom</i>
TEN	<i>Toxische epidermale Nekrolyse</i>
URS	<i>Ureterorenoskopie</i>
UTUC	<i>Urothelkarzinom des oberen Harntraktes</i>
ZNS	<i>Zentrales Nervensystem</i>

Abbildungsverzeichnis

FIGURE 1: KAPLAN-MEIER KURVE ZEIGT CANCER-SPECIFIC SURVIVAL FÜR FC-SCORE VON 0, 1 UND 2 PUNKTEN	48
FIGURE 2: KAPLAN-MEIER KURVE ZEIGT OVERALL SURVIVAL FÜR FC-SCORE VON 0, 1 UND 2 PUNKTEN	49
FIGURE 3: KAPLAN-MEIER KURVE ZEIGT RECURRENCE-FREE SURVIVAL FÜR FC-SCORE VON 0, 1 UND 2 PUNKTEN	50

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: T - PRIMÄRTUMOR - TNM-KLASSIFIKATION (23) FÜR KARZINOME VON NIERENBECKEN UND URETER/UTUC LAUT TNM CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMOURS, 8 TH EDITION 2017, EDITED BY JAMES D. BRIERLEY ET AL.	6
TABELLE 2: N - REGIONÄRE LYMPHKNOTEN - TNM-KLASSIFIKATION (23) FÜR KARZINOME VON NIERENBECKEN UND URETER/UTUC LAUT TNM CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMOURS, 8 TH EDITION 2017, EDITED BY JAMES D. BRIERLEY ET AL.	7
TABELLE 3: M - FERNMETASTASEN - TNM-KLASSIFIKATION (23) FÜR KARZINOME VON NIERENBECKEN UND URETER/UTUC LAUT TNM CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMOURS, 8 TH EDITION 2017, EDITED BY JAMES D. BRIERLEY ET AL.	7
TABELLE 4: STADIUM - TNM-KLASSIFIKATION (23) FÜR KARZINOME VON NIERENBECKEN UND URETER/UTUC LAUT TNM CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMOURS, 8 TH EDITION 2017, EDITED BY JAMES D. BRIERLEY ET AL.	7
TABELLE 5: UTUC-PROGNOSE NACH MARGULIS ET AL.	9
TABELLE 6: MODELL ZUR RISIKOSTRATIFIKATION VON UTUCs NACH BENAMRAM ET AL.	15
TABELLE 7: RISIKOSTRATIFIKATION VON UTUCs LAUT EAU GUIDELINES ON UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CANCER 2023	16
TABELLE 8: STUDIENPOPULATION (123)	44
TABELLE 9: UNI- UND MULTIVARIABLE COX-REGRESSIONSANALYSE BETREFFEND CSS (123)	45
TABELLE 10: UNI- UND MULTIVARIABLE COX-REGRESSIONSANALYSE BETREFFEND OS (123).....	46
TABELLE 11: UNI- UND MULTIVARIABLE COX-REGRESSIONSANALYSE BETREFFEND RFS (123)	47

Zusammenfassung in Deutsch

Hintergrund:

Die in der Klinik etablierten Prognosefaktoren für das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes (UTUC) stellen noch immer die postoperativen Faktoren Tumorgrad und pathologisches Tumor-Stadium dar. Prognostische Prädiktoren, welche für präoperative Therapieentscheidungen von großer Bedeutung sind, haben jedoch noch keinen Einzug in die Praxis gefunden.

Material und Methoden:

In diese retrospektive Studie wurden 170 Patient*innen, bei welchen eine radikale Tumoroperation durchgeführt wurde und bei welchen ein UTUC histologisch verifiziert wurde, eingeschlossen. Wir untersuchten einen aus präoperativem CRP und Fibrinogen kombinierten sogenannten ‚FC-Score‘ als verlässlichen Prognosefaktor. Die Berechnung des FC-Score erfolgte für jeden*jede Patienten*Patientin individuell. Es wurde für die Laborparameter CRP und/oder Fibrinogen je ein Punkt vergeben, sodass jeder*jede Patient*Patientin einen FC-Score von 0, 1 oder 2 Punkten erreichte. Der primäre Studienendpunkt war das Krebspezifische Überleben (CSS).

Ergebnisse:

Im multivariablen Cox-Regressionsmodell zeigte sich nach Adjustierung für pathologisches T-Stadium, Tumor-Grad, histologische Tumornekrose und vaskuläre Invasion der FC-Score als signifikanter Prädiktor für das CSS. (FC-score=1: HR=2.23, 95%CI 1.00-4.97, $p=0.049$ | FC-score=2: HR=1.17, 95%CI 1.00-6.24, $p=0.051$) In der Kaplan-Meier Analyse zeigte sich, dass Patient*innen mit höherem FC-Score ein signifikant ($p=0.0464$) kürzeres CSS hatten.

Schlussfolgerungen:

Die Studie zeigt den Stellenwert des FC-Score als potentiellen prognostischen präoperativen Score, welcher sich gut in der klinischen Praxis etablieren lässt. Verlässliche Prognosefaktoren ermöglichen individuelle präoperative Therapieentscheidungen und somit eine optimierte und individualisierte Behandlung betroffener Patient*innen.

Abstract in English

Background:

In clinical practice, well-established prognostic factors of upper tract urothelial carcinoma (UTUC) are still represented by the postoperative factors tumor grade and pathologic T-stage. Preoperative prognostic parameters, which play a crucial role in the process of clinical decision-making regarding the preoperative treatment, are not routinely used in daily clinical practice yet.

Materials and Methods:

In this retrospective study 170 patients with histologically confirmed UTUC, who underwent curative radical surgical treatment, were included into analyses. We investigated the ‚FC-score‘, a combination of preoperatively assessed CRP and fibrinogen as reliable prognostic factor. Thereby, the FC-score was calculated individually for each patient. Patients received one point each if preoperative CRP and/or fibrinogen levels were elevated, so that each patient achieved an FC-score of 0, 1 or 2 points. The primary endpoint of our study was cancer-specific survival (CSS).

Results:

In a multivariable Cox-regression model adjusted for vascular invasion, pathologic T-stage, tumor grade, as well as histologic tumor necrosis, the FC-score emerged as a significant predictor of CSS (FC-score=1: HR=2.23, 95%CI 1.00-4.97, $p=0.049$ | FC-score=2: HR=1.17, 95%CI 1.00-6.24, $p=0.051$). Kaplan-Meier analysis showed that patients with a higher FC-score had a significantly shorter CSS ($p=0.0464$).

Conclusion:

Our study demonstrated the role of the FC-score as potential prognostic preoperative score in UTUC, which might be easily established in daily routine clinical practice. Reliable preoperative prognostic factors are of paramount importance, since they enable individual preoperative therapeutic decisions.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Egger V, Hutterer GC, Mischinger J, Seles M, Pichler R, Mannweiler S, Huber K, Balihodzic A, Spiegelberg J, Bauernhofer T, Ahyai S, Zigeuner R, Pichler M and. Barth DA. Preoperative fibrinogen/CRP score predicts survival in upper urothelial tract carcinoma patients undergoing radical curative surgery. World Journal of Urology, 06. April 2023.

03/2023: Poster Präsentation: „Preoperative fibrinogen/CRP score predicts survival in upper urothelial tract carcinoma patients undergoing radical curative surgery“;
Frühjahrstagung der österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (ÖGHO) 2023, Innsbruck, Österreich.

1 Einleitung

1.1 Definition

Das Urothelkarzinom repräsentiert den zweithäufigsten urogenitalen Tumor des Menschen nach dem Prostatakarzinom (1). Als Urothelkarzinome werden maligne Tumoren des Übergangsepithels bezeichnet (2). Beim Urothel oder Übergangsepithel handelt es sich um ein mehrschichtiges Epithel (3), bestehend aus einer Basal-, einer Intermediärschicht und einer oberflächlichen Schicht aus sogenannten Deckzellen (3). Das Urothel ist eine Form des Oberflächenepithels und kommt in den ableitenden Harnwegen vor (3). 90-95 % aller Urothelkarzinome befinden sich im unteren Harntrakt (Harnblase, Urethra) (4). Nur 5-10 % betreffen das Nierenbecken und/oder den Ureter und werden als Urothelkarzinome des oberen Harntraktes (UTUC) zusammengefasst (5). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind bereits 2/3 aller UTUCs muskelinvasiv, während es beim Harnblasenkarzinom lediglich 15-25 % sind (4). Das frühe invasive Verhalten der UTUCs im Vergleich zu den Urothelkarzinomen der Harnblase und der Urethra könnte im Vorliegen anatomischer Unterschiede begründet sein und erklärt die deutlich schlechtere Prognose dieser Tumore im Vergleich zu Urothelkarzinomen der Harnblase (6). Yates et al. beschreiben, dass die Muskelschicht des oberen Harntrakts, insbesondere jene des Nierenbeckens, dünner ist als die der Harnblase und Urethra (7). Neben den bereits genannten Unterschieden weichen die Urothelkarzinome des oberen und unteren Harntraktes auch in epidemiologischen, klinischen und molekularen Aspekten voneinander ab (7). Deshalb wird das UTUC auch als gesonderte, eigene Tumorentität angesehen, für welche jährlich für das Management und die Behandlung Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) veröffentlicht werden (7,4,8).

1.2 Epidemiologie

Beim UTUC handelt es sich mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von 2/100,000 um ein relativ seltenes Malignom, welches lediglich einen Anteil von 5-7 % aller Nierentumore umfasst (4,5). Die meisten UTUC-Patient*innen erkranken im höheren Erwachsenenalter mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 70 und 90 Jahren (2,4). In den letzten 30 Jahren zeigte sich ein Anstieg des durchschnittlichen Erkrankungsalters um ~5 Jahre (2). Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung eines UTUC liegt nunmehr bei ~73 Jahren (2). Männer sind zwei- bis dreimal so häufig von einem UTUC betroffen als

Frauen (2,4,5), wobei dieser Tumor zweimal so häufig im Nierenbecken wie im Ureter lokalisiert ist (4).

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Hauptrisikofaktoren, die mit der Entwicklung eines UTUC assoziiert sind, stellen chronischer Nikotinabusus sowie eine Exposition gegenüber aromatischen Aminen dar (5,4).

1.3.1 Nicht-genetische Risikofaktoren

1.3.1.1 Nikotinabusus

Regelmäßiges Rauchen erhöht das Risiko an einem Urothelkarzinom, insbesondere des Nierenbeckens und/oder des Ureters zu erkranken, um das 2,5- bis 7-fache abhängig von der Anzahl der Jahre des regelmäßigen Tabakkonsums und der Menge an gerauchten Zigaretten (9). Allerdings ist die Dauer der Tabakrauch-Exposition ein bedeutsamerer Faktor für die Karzinogenese als die Zigarettenmenge (10). Der Expositionsstopp über 10 Jahre und mehr zeigt eine Reduktion des Urothelkarzinomrisikos des oberen Harntraktes um 60-70 % (10). Personen, die erst im Alter von 25 Jahren oder älter mit dem Rauchen begonnen haben, zeigen ein geringes Risiko bezüglich der Entstehung eines UTUCs als Personen, die im Alter von 14 oder jünger zu rauchen angefangen haben (10).

1.3.1.2 Aromatische Amine

Aromatische Amine, wie Benzidin oder Beta-Naphthylamin, sind mit einem vermehrten Auftreten von Urothelkarzinomen assoziiert (4,9,11). Früher waren aromatische Amine vor allem in Textilien, Farbstoffen und anderen Chemikalien enthalten (4,9). Seit 1960 sind aromatische Amine wie Benzidin oder Beta-Naphthylamin jedoch in den meisten westlichen Staaten verboten (4,9).

1.3.1.3 Aristolochiasäure

Aristolochiasäure gilt ebenso als bedeutsamer Risikofaktor für die Entstehung von UTUCs und ist auch beispielsweise in chinesischen Kräutern enthalten (4). Aristolochiasäure ist aufgrund ihrer nephrotoxischen Wirkung mit Nierenversagen und der Karzinogenese von urothelialen Tumoren des Nierenbeckens und des Harnleiters assoziiert (12,13). Die sogenannte Balkan Endemic Nephropathy (BEN) ist eine chronische Nierenerkrankung, die häufig mit einem UTUC einhergeht (13,14). In den meisten Ländern sind Produkte, welche Aristolochiasäure enthalten, mittlerweile verboten (13). Jedoch in China und

anderen asiatischen Ländern ist der Verkauf von chinesischen Kräutern, welche Aristolochiasäure enthalten, noch immer weit verbreitet (13).

Jelakovic et al. zeigten, dass Aristolactam-DNA und spezielle Mutationen im TP53 Tumorsuppressorgen potentielle Biomarker für die Exposition gegenüber Aristolochiasäure und in weiterer Folge auch für die Diagnose von Aristolochiasäure-induzierter Nephropathie und dem damit verbundenen Auftreten von UTUC, darstellen (15). Durch Aristolochiasäure kommt es zur Entstehung von Aristolactam-DNA, welche zu speziellen Mutationen im Tumorsuppressorgen TP53 in den Urothelzellen führt (15), wobei Transversionen von A:T zu T:A im TP53 Gen am häufigsten zu finden sind (15,16).

1.3.1.4 Alkoholkonsum

Eine Studie von Zaitis et al., welche 2017 publiziert wurde, gibt Hinweise darauf, dass regelmäßiger Alkoholkonsum mit einem mäßig erhöhten Risiko ein UTUC zu entwickeln, einhergeht (17). Die in dieser Studie genannte kritische Alkoholmenge, welche einen signifikanten Risikofaktor für die Genese eines UTUC darstellt, beträgt 15 g/Tag (17).

1.3.2 Genetische Faktoren

1.3.2.1 Lynch Syndrom

Beim Lynch Syndrom oder sog. hereditärem non-polypösem kolorektalem Karzinom (HNPCC), handelt es sich um ein autosomal dominant vererbtes Tumorprädispositionssyndrom (18,19), gekennzeichnet durch eine ein Allel betreffende Keimbahnmutation in einem der vier DNA Mismatch-Repair Gene (MMR): MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 oder im EPCAM-Gen (18,19). EPCAM Deletionen führen zu einer Hypermethylierung des Promotors von MSH2, also zur Bindung von Methyl-Gruppen an den Promoter, sodass es zu einem Rückgang der Expression von MSH2 kommt (18,20). Beim Vorliegen einer monoallelischen Mutation besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten bestimmter Karzinome (21,22). Jedoch durch das andere funktionsfähige Allel kann die Mutation kompensiert werden und manifestiert sich klinisch nicht (23). Laut der two-hits Hypothese von Knudson ist für die Karzinogenese noch eine weitere Mutation im zweiten Allel einer somatischen Zelle erforderlich (18,24). Durch diese biallelische Mutation der DNA MMR Gene ist der Reparaturmechanismus der DNA nicht mehr funktionsfähig und das Entstehen von Genmutationen wie Punktmutationen, Insertionen oder Deletionen kann nicht mehr abgewendet werden (18,25). Durch die Akkumulation von somatischen Mutationen im Bereich der Mikrosatelliten kommt es zu einer sog.

Mikrosatelliteninstabilität (MSI) (18,19). Somit bildet eine biallelische Mutation die Grundlage für das Auftreten multipler Malignome im Rahmen des Lynch-Syndroms (19). Patient*innen mit Lynch-Syndrom weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten folgender Malignome auf: Kolorektale Karzinome (15-80 %), Endometriumkarzinom (15-60 %), UTUC (<1-28 %), Ovarialkarzinom (1-24 %), Magenkarzinom, Pankreaskarzinom, hepatobiliäre Karzinome wie Hepatozelluläres Karzinom oder Cholangiozelluläres Karzinom, Malignome der Haut sowie des Zentralen Nervensystems (ZNS) (19,26). Das UTUC macht also die dritthäufigste Tumorentität im Lynch-Syndrom Tumor Spektrum aus (18,19).

Mit 50 % stellt das MSH2 Gen das am häufigsten von Mutationen betroffene Gen im Rahmen des Lynch Syndrom dar (19,20,27). 30-40 % der Lynch-Syndrom Patient*innen haben eine Mutation im MLH1 Gen, 7-10 % im MSH6 Gen sowie < 5 % im PMS2 Gen und lediglich 1-3 % im EPCAM Gen (20).

UTUC-Patient*innen mit Lynch-Syndrom sind im Vergleich zu den übrigen UTUC-Patient*innen häufiger weiblich, zum Diagnosezeitpunkt jünger und haben auch häufiger eine ureterale Lokalisation des Malignoms (19,25,26).

1999 wurden die sog. Amsterdam Kriterien II zur klinischen Diagnose des Lynch-Syndroms formuliert (18). 5 Jahre später wurden dann die revidierten Bethesda-Kriterien veröffentlicht (18). Der Vorteil der vergleichsweise höheren Sensitivität der revidierten Bethesda-Kriterien wird durch die geringe Spezifität ausgeglichen (23).

Amsterdam-Kriterien II (28) von 1999 (alle Kriterien müssen erfüllt sein):

- Zumindest drei Verwandte mit HNPCC-assoziierten Karzinom, wobei einer zumindest erstgradig mit den beiden anderen verwandt sein muss
- Die Malignome müssen in zumindest zwei aufeinanderfolgenden Generationen auftreten
- Mindestens eine der betroffenen Personen muss unter 50 Jahre alt sein
- Eine familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) muss ausgeschlossen sein

Revidierte Bethesda Kriterien (29) von 2004 (mindestens eines der genannten Kriterien muss erfüllt sein):

- Diagnose eines Kolorektalen Karzinoms unter 50 Jahren
- Syn- oder metachron auftretendes Kolorektales Karzinom oder HNPCC-assoziertes Karzinom unabhängig vom Alter
- Kolorektales Karzinom mit einer hochgradigen MSI Histologie und Alter < 60 Jahren
- Bei dem*der Patienten*Patientin selbst wird ein Kolorektales Karzinom diagnostiziert und bei einem erstgradig Verwandten, der unter 50 Jahre alt ist, wird ein kolorektales Karzinom oder ein anderes HNPCC-assoziertes Karzinom diagnostiziert
- Beim dem*der Patienten*Patientin selbst wird ein Kolorektales Karzinom diagnostiziert und bei mindestens zwei erst- oder zweitgradig Verwandten wird ein kolorektales Karzinom oder ein anderes HNPCC-assoziertes Karzinom diagnostiziert

Im Zentrum der genannten Kriterien steht jedoch das Kolorektales Karzinom (18). In den EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cancer von 2023 wurden zur Verbesserung der Detektion von Lynch-Syndromen bei UTUC-Patient*innen eigene klinische Kriterien definiert, bei welchen eine molekulare Diagnostik folgen sollte (8).

Klinische Kriterien nach den EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cancer von 2023 (8), welche eine weitere Abklärung hinsichtlich eines Lynch-Syndroms erfordern (mindestens eines der Kriterien muss erfüllt sein):

- Alter < 60 Jahren
- Lynch-Syndrom assoziiertes Karzinom in der Eigenanamnese
- Erstgradig Verwandter < 60 Jahren mit Lynch-Syndrom assoziiertem Karzinom
- Zwei erstgradig verwandte Familienmitglieder mit Lynch-Syndrom assoziiertem Karzinom altersunabhängig

Auch bei Patient*innen mit sporadischen Formen vom UTUC mit nachgewiesenen Mutationen in MMR Genen mittels Immunhistochemie sollte eine Keimbahn--Sequenzierung erfolgen (8).

1.4 Histologische Einteilung

Die Mehrheit der UTUCs sind histologisch gesehen reine Urothelkarzinome (30–32). 25 % jedoch zeigen histologische Abweichungen (30). Mit absteigender Häufigkeit sind bei den histologischen Varianten Plattenepithelkarzinome, glanduläre Karzinome, sarkomatoide, mikropapilläre, kleinzellige, plasmazytoide und andere seltenere Subtypen vertreten (30). Histologische Abweichungen vom reinen Urothelkarzinom sind mit schlechterer Prognose und aggressiverem Verhalten assoziiert (30–32).

1.5 TNM-Klassifikation (33) für Karzinome von Nierenbecken und Ureter/UTUC laut TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition 2017, edited by James D. Brierley et al.

1.5.1 T – Primärtumor(33)

Tabelle 1: T - Primärtumor - TNM-Klassifikation (23) für Karzinome von Nierenbecken und Ureter/UTUC laut TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition 2017, edited by James D. Brierley et al.

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
Ta	Kein invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ (CIS)
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert die Muskularis
T3 Nierenbecken	Tumor infiltriert über die Muskularis hinaus das peripelvine Fettgewebe oder das Nierenparenchym
T3 Harnleiter	Tumor infiltriert über die Muskularis hinaus das periureterische Fettgewebe
T4	Tumor infiltriert benachbarte Organe oder über/durch die Niere das perirenale Fettgewebe

1.5.2 N – Regionäre Lymphknoten(33)

Tabelle 2: N - Regionäre Lymphknoten - TNM-Klassifikation (23) für Karzinome von Nierenbecken und Ureter/UTUC laut TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition 2017, edited by James D. Brierley et al.

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine Metastase in die regionären Lymphknoten
N1	Metastase in einen einzelnen Lymphknoten 2cm oder geringer im größten Durchmesser
N2	Metastase in einen einzelnen Lymphknoten größer als 2cm oder in mehrere Lymphknoten

1.5.3 M – Fernmetastasen(33)

Tabelle 3: M - Fernmetastasen - TNM-Klassifikation (23) für Karzinome von Nierenbecken und Ureter/UTUC laut TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition 2017, edited by James D. Brierley et al.

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

1.5.4 Stadium(33)

Tabelle 4: Stadium - TNM-Klassifikation (23) für Karzinome von Nierenbecken und Ureter/UTUC laut TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition 2017, edited by James D. Brierley et al.

Stadium 0a	Ta N0 M0
Stadium 0is	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T3 N0 M0
Stadium IV	T4 N0 M0 oder jedes beliebige T N1/N2 M0 oder jedes beliebige T jedes beliebige N M1

1.6 Grading

Grundlage für die Grading-Klassifikation beim UTUC bilden zwei im Jahr 1973 und 2004 bzw. 2016 publizierte histopathologische Klassifikationen (34). Beim Grading System von 1973 unterscheidet man 3 verschiedene Stufen (35): Grade 1 (G1) klassifizierte Karzinome sind definiert als gut differenzierte Karzinome mit wenigen zellulären Atypien und der für ein Karzinom geringst möglichen Form der zellulären Anaplasie (35). Grade 3 (G3) klassifizierte Karzinome sind durch schlechte Differenzierung mit dem größten Ausmaß an zellulärer Anaplasie charakterisiert (35). Grade 2 (G2) klassifizierte Karzinome befinden sich zwischen G1 und G3 (35). Oft gibt es bei dieser Klassifikation keine genaue Zuordnung(36). In diesen Fällen werden dann Kombinationen aus beiden Kategorien gewählt wie G1/G2 oder G2/G3 (36). Eine klare Aussage zum Differenzierungsgrad kann in diesen Fällen nicht getroffen werden (36). Dadurch wird auch der Entscheidungsprozess hinsichtlich der optimalen Therapie für den*die einzelnen*einzelne Patienten*Patientin erschwert (36).

Das zweite für die Grading-Klassifikation bedeutsame System ist die 2004/2016 WHO-Klassifikation, welche die nichtinvasiven Karzinome nach ihrem Differenzierungsgrad in drei unterschiedliche Gruppen einteilt (34,36). Die erste Kategorie trägt den Namen: „Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential“, kurz PUNLMP (36,37). Zu dieser Gruppe zählen Tumore mit folgenden Eigenschaften: Mikroskopisch sieht man schlanke Papillen überzogen von Urothelzellen mit geringen zellulären Atypien (36). Noninvasive papillary low grade urothelial carcinoma (NILGC) sind durch eine regelrechte Anordnung der Papillen gekennzeichnet (36). Im Unterschied zu PUNLMP nehmen die zytologischen Atypien zu und bei genauer Betrachtung fällt eine erhöhte Variabilität bei zellulären Eigenschaften wie etwa Größe und Chromatingehalt der Zellkerne, und Größe der Nukleolen auf (36). Es bestehen jedoch nur sehr geringe Unterschiede zwischen NILGC und PUNLMP (36). Mitosen sind jedoch bei beiden Gruppen sehr selten zu finden (36). Noninvasive papillary high grade urothelial carcinoma (NILHC) zeigt im Unterschied zu den vorher genannten eine ungeordnete, komplexe Architektur mit meist hochgradigen zellulären Atypien (36). Eine wichtige Charakteristik von NILHC stellt das Vorhandensein von formveränderten und vergrößerten Zellkernen, großen Nukleolen sowie zahlreichen Mitosen dar (36). Auch das Auftreten von Nekrosen ist möglich (36). Die Papillen variieren in Größen und zeigen keinerlei architektonische Ordnung (36).

Wenn man beide Klassifikationssysteme zusammenfassen möchte, entsprechen G1-Karzinome sehr oft PUNLMP oder NILGC (34), G2-Karzinome hingegen sind NILGC oder NILHG und G3-Karzinome werden in der neuen Klassifikation als NILHG charakterisiert (34).

Ein wichtiger Aspekt ist auch, dass alle muskelinvasiven urothelialen Karzinome grundsätzlich als high-grade angesehen werden (36).

1.7 Prognose

Die durchschnittliche 5-year-CSS probability bei UTUC-Patient*innen nach radikaler Nephroureterektomie (RNU) liegt bei 72,9 % (+/- 1,4 %) (38). 69,0 % (+/- 1,4 %) beträgt die durchschnittliche 5-year-recurrence-free survival (RFS) probability bei UTUC-Patient*innen nach RNU(38).

Abhängig von Tumor-Grad, pathologischem Tumor-Stadium sowie Lymphknotenstatus lässt sich nach Margulis et al(38) noch folgende Unterscheidung treffen (38):

Tabelle 5: UTUC-Prognose nach Margulis et al.

	5-year-CSS probability	5-year- RFS probability
pT0/pTa/pTis	93,5 % (+/- 1,8 %)	91,8 % (+/- 1,9 %)
pT1	91,0 % (+/- 1,9 %)	88,0 % (+/- 2,2 %)
pT2	74,7 % (+/- 3,2 %)	71,4 % (+/- 3,2 %)
pT3	54,0 % (+/- 2,8 %)	48,0 % (+/- 2,7 %)
pT4	12,2 % (+/- 5,8 %)	4,7 % (+/- 4,1 %)
low-grade	89,1 % (+/- 1,6 %)	88,3 % (+/- 1,6 %)
high-grade	63,1 % (+/- 2,0 %)	57,2 % (+/- 1,9 %)
Nx/N0	77,3 % (+/- 1,6 %)	73,4 % (+/- 1,4 %)
N+	35,3 % (+/- 4,8 %)	29,0 % (+/- 4,2 %)

2 Klinik

Die Diagnose UTUC wird entweder als Zufallsbefund oder aufgrund einer Beschwerdesymptomatik, die einer genaueren Abklärung bedarf, gestellt (8).

2.1 Hämaturie

Unter Hämaturie versteht man das Vorhandensein von Erythrozyten im Urin (39). Hämaturie ist das am häufigsten auftretende Symptom beim UTUC (8,40–42). 70-80 % aller UTUC-Patient*innen weisen eine mikroskopische oder makroskopische Hämaturie auf (8,40,42).

2.2 Flankenschmerzen und Hydronephrose

Flankenschmerzen repräsentieren mit 20-32 % das zweithäufigste Symptom bei UTUC-Patient*innen (8,40,42). Die Schmerzen sind meist auf eine Obstruktion des Lumens des Ureters durch den Tumor selbst und die dadurch entstehende Hydronephrose, seltener auf ein lokales Tumorwachstum zurückzuführen (8).

Als Hydronephrose wird eine pathologische Erweiterung des Nierenbeckens in Folge einer Abflussbehinderung bezeichnet (43). Das Auftreten einer präoperativen Hydronephrose bei UTUC-Patient*innen ist mit einem fortgeschrittenem Erkrankungsstadium sowie mit schlechter Prognose assoziiert (2,8,44).

2.3 Allgemeinsymptome

Unspezifische systemische Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber, Nachtschweiß und Husten sind oft mit Metastasen und ebenfalls dementsprechend ungünstiger Prognose vergesellschaftet (2,5,8,45).

2.4 Asymptomatische Patient*innen

In seltenen Fällen präsentieren sich UTUC-Patient*innen beschwerdefrei und die Diagnose wird aufgrund eines Zufallsbefundes gestellt (2).

3 Metastasierung

36 % aller metastasierenden UTUCs bilden Absiedelungen in den Lymphknoten (46). UTUCs metastasieren auch häufig in Lunge (26 %), Knochen (22,8 %) und Leber (16,2 %)(46).

4 Diagnostik

4.1 Urin-Teststreifen und mikroskopische Untersuchung des Urins

Da das häufigste Symptom bei UTUC-Patient*innen die Hämaturie darstellt, steht der Harnstreifentest oft am Beginn einer Untersuchungskaskade, welche schließlich zur Diagnose des UTUC führt (8,39–42). Bei der Detektion von Hämaturie im Rahmen eines Harnstreifentests kommt es durch das Häm, welches als Pseudoperoxidase eine Reaktion katalysiert, zu einem Farbumschlag und somit zu einem positiven Ergebnis (39,47). Hämoglobinurie, Myoglobinurie sowie Moleküle, die ebenfalls eine Pseudoperoxidase-Aktivität besitzen, können zu einem falsch positiven Befund führen(39,47). Daher sollte jedes im Harnstreifentest positive Ergebnis auf Hämaturie durch eine mikroskopische Untersuchung des Urins bestätigt werden (39). Bei der mikroskopischen Untersuchung des Urins gelten 3 oder mehr Erythrozyten pro Haupt Gesichtsfeld als positiver Nachweis einer Hämaturie (39).

4.2 Sonographie

Die Sonographie der Harnableitenden Organen stellt eine nicht-invasive Untersuchungsmethode für die Detektion von urologischen Anomalien dar (48). Mit der sonographischen Untersuchung können Morphologie von Nieren, Vorhandensein von Urolithiasis, Hydronephrose, Darstellung von Ureter und Harnblase sowie Restharmengen dargestellt werden (48). Als limitierender Faktor für die Ultraschall-Untersuchung ist zu erwähnen, dass Tumormassen unter 3 cm Größe oft nicht detektiert oder schlecht beschrieben werden können (49).

In European Association of Urology (EAU) Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma 2023 empfohlene Diagnostik (8):

4.3 CT-Urographie

Die CT-Urographie ist in der Diagnostik, beim Staging sowie beim Follow-up von UTUCs von größter Bedeutung (8,39,45). Bei der CT-Urographie werden nach Applikation eines intravenösen Kontrastmittels mittels CT die Nieren, Ureteren und die Harnblase während der exkretorischen Phase dreidimensional dargestellt (39). Eine Metaanalyse von Janisch et al., welche 13 Studien mit insgesamt 1233 Patient*innen verglich, zeigte hinsichtlich der CT-Urographie eine Sensitivität von 92 % sowie eine Spezifität von 95 % für die Diagnose UTUC (50).

Da der positive prädiktive Wert der CT-Urographie für UTUC jedoch zwischen 0,5 und 0,82 liegt, kann aufgrund einer pathologischen CT-Urographie keine radikale Operation erfolgen (39). Bei Vorliegen beispielsweise einer benignen Läsion, eines Kink des Ureters, Entzündung oder fibrotischen Veränderungen des Ureters kann der Befund der CT-Urographie falsch positiv für ein UTUC sein (39).

4.4 MR-Urographie

Bei der MR-Urographie finden 2 unterschiedliche Arten von Sequenzen Anwendung: Einerseits die stark T2-gewichtete Sequenzen, andererseits die dynamische T1-gewichteten Sequenzen nach Applikation des Kontrastmittels Gadolinium (51–53). In den T1-gewichteten Sequenzen wird der Urin als hyperintens dargestellt und dadurch kann man in diesen Sequenzen die Ausscheidungsfunktion sowie das Vorliegen einer Hydronephrose sehr gut beurteilen (53). In den T2-gewichteten Sequenzen erscheint das intravenös verabreichte Kontrastmittel, welches dann renal ausgeschieden wird, hyperintens (53). Dies liefert vor allem eine Aussage über die Nierenperfusion sowie die beidseitigen Abflussverhältnisse (53). Zusätzlich kann mit der MR-Urographie auch die Morphologie des Harntraktes gut beurteilt werden (53).

Die MR-Urographie ist für die Diagnostik eines UTUC mit einer Sensitivität von 74 % und einer Spezifität von 97 % der CT-Urographie jedoch unterlegen (8,52).

Die MR-Urographie soll deshalb nur bei Kontraindikation für eine CT-Urographie zur Diagnostik eines UTUC verwendet werden (8,51–53). Kontraindikationen für CT-Urographie stellen insbesondere eine Schwangerschaft, eine Kontrastmittelallergie bzw. –unverträglichkeit, sowie eine Niereninsuffizienz dar (53).

4.5 18F-Fluor-Desoxyglucose positron emission tomography/computed tomography

Aydh et al. untersuchten in einem systematischen Review den Stellenwert des FDG PET-CT in der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen bei UTUC-Patient*innen (54). 23 Artikel wurden in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen (54). Das FDG PET-CT zeigte dabei eine Sensitivität für das Staging hinsichtlich Lymphknotenmetastasen bei UTUC-Patient*innen zwischen 82-95 % und eine Spezifität zwischen 94-91 % (54).

18F-Fluor-Desoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG PET-CT) kann in der Diagnostik des UTUC eingesetzt werden wenn eine Kontraindikation für die Durchführung eines CT vorliegt (8).

4.6 Zystoskopie

Unter Zytoskopie bzw. Urethrozytoskopie versteht man eine endoskopische Untersuchung, bei der Harnröhre, Prostata und Harnblase betrachtet werden und Anomalien sowie Pathologien in diesem Bereich festgestellt werden können (43).

Die Zystoskopie in der Diagnostik bei UTUC-Patient*innen dient zum Ausschluss von Harnröhren- oder Harnblasentumoren (8).

4.7 Zytologie

Eine Zytologie kann aus Urin nach Blasenentleerung oder mittels Spülen im Rahmen einer Zystoskopie oder Ureteroskopie gewonnen werden (55). Bei Ausschluss eines CIS der Harnblase und der Urethra und bei Vorliegen einer unauffälligen Zystoskopie ist eine positive Zytologie dringend verdächtig auf ein UTUC (8,55).

Laut einer Studie von Messer et al. liegt die Sensitivität einer positiven Zytologie für high-grade UTUC bei 56 % und für ein muskelinvasives UTUC bei 62 % (56).

Malm et al. zeigten in einer Studie, dass mittels Barbotage-Zytologie 91 % aller UTUCs festgestellt werden können (8,57).

4.8 Diagnostische Ureterorenoskopie

Die Ergebnisse einer Metaanalyse von Novak et al. zeigen, dass eine Ureterorenoskopie (URS), welche vor der RNU durchgeführt wurde, mit einem erhöhten Risiko eines Rezidivs der Harnblase einhergeht (58). Die URS vor RNU hat jedoch keinen Einfluss auf das overall survival (OS), CSS oder metastasis-free survival (MFS) (58). Genauere Analysen der Studie weisen darauf hin, dass eine URS ohne Entnahme einer Biopsie nicht mit signifikant erhöhten Rezidivraten einer intravesikalen Neoplasie verbunden ist (58).

Um den Einfluss auf das Rezidivrisiko einer sofortigen postoperativen intravesikalen Applikation einer Chemotherapie bei UTUC-Patient*innen, bei welchen eine URS mit Biopsieentnahme durchgeführt wurde, feststellen zu können, sind weitere Studien erforderlich (58).

Subiela et al. zeigten in einem systematischen Review, dass der positive prädiktive Wert für das Tumor-Stadium-zu-Tumor-Stadium Verhältnis zwischen URS und tatsächlichem pathologischem Tumor-Stadium für ein muskelinvasives UTUC bei 94 % liegt (59). Umgekehrt ergibt der negative prädiktive Vorhersagewert für nicht muskel-invasive UTUCs nur 60 % (59). Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einem in der Biopsie mittels URS diagnostiziertem high-grade UTUC tatsächlich um ein high-grade Karzinom handelt, beträgt 97 % (59). Bei low-grade UTUCs beträgt sie lediglich 66 % (59).

4.9 Computertomographie

Das CT stellt eine geeignete radiologische Untersuchung für die Detektion von Fernmetastasen dar (8,60).

5 Prognosefaktoren

Bei UTUC-Patient*innen dienen Prognosefaktoren nicht nur der Einschätzung der Überlebenszeit, welche in Form von Größen wie OS, CSS oder RFS angegeben wird, sondern sie sind auch für Therapieentscheidungen und Management des Follow-up von größter Bedeutung (5,55).

Anhand von Prognosefaktoren werden UTUCs in low- und high-risk Karzinome unterteilt und aufgrund dieser Klassifikation erfolgt Leitliniengemäß eine organerhaltende Therapie oder eine radikale Operation (8). Die Identifikation geeigneter Prognosefaktoren spielt dementsprechend eine große Rolle im klinischen Management und ist somit auch für die Prognose von UTUC-Patient*innen ausschlaggebend (61).

Bei den Prognosefaktoren unterscheidet man zwischen prä-, postoperativen, Blut- und Gewebebasierten Prognosefaktoren sowie molekularen Markern (61).

Auch wurden in zahlreichen Publikationen sogenannte prognostische Nomogramme und Scores entwickelt, bei welchen die Patient*innen durch die Kombination von zwei oder mehreren Variablen in unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt werden (61–69). Aktuell in den Leitlinien definierte und in der klinischen Praxis etablierte Prognosefaktoren, die zur Einteilung in low-risk und high-risk Karzinome führen, sind meist erst postoperativ erhebbar (8). Für mögliche präoperative Therapieentscheidung sind jedoch prognostische Faktoren, die bereits vor der radikalen Operation erfasst werden können, essentiell notwendig (61,62,70).

Bezüglich des Einsatzes von neoadjuvanter Chemotherapie und Immuntherapie existieren zahlreiche Publikationen mit teils widersprüchlichen Ergebnissen (70,71). Um eine

evidenzbasierte Aussage treffen zu können, bei welchen Patient*innen eine präoperative Therapie sinnvoll ist und ob es zur Anwendung einer neoadjuvanten Chemotherapie oder einer Immuntherapie kommen soll, sind weitere Studien notwendig (71). Mehrere Studien zeigten jedoch, dass vor allem high-risk UTUC-Patient*innen von einer neoadjuvanten Chemotherapie signifikant profitieren könnten (71,72).

Benamram et al. präsentieren in ihrem Review eine neue Risikostratifikation mit 2 weiteren Subgruppen (73). Man unterscheidet hier zwischen low-risk, intermediate-risk, high-risk, und very high-risk Patient*innen: (73).

Tabelle 6: Modell zur Risikostratifikation von UTUCs nach Benamram et al.

Risikogruppe	Kriterien	Therapieoption
Low-risk UTUC	<ul style="list-style-type: none"> • Unifokal • Low-risk Zytologie • Keine Invasivität in der CT-Urographie 	endoskopische Therapie
Intermediate-risk UTUC	<ul style="list-style-type: none"> • Multifokal • Low-grade Zytologie • Keine Invasivität in der CT-Urographie 	endoskopische Therapie oder segmentale Resektion eventuell postoperative Instillation von Chemotherapie zur Lokalrezidivprophylaxe
High-risk UTUC	<ul style="list-style-type: none"> • High-grade Zytologie oder Biopsie • CIS oder abweichende Histologie • Sessile Läsionen • große Tumore 	RNU mit eventuell Lymphadenektomie
Very high-risk UTUC	<ul style="list-style-type: none"> • lokal fortgeschritten oder nicht-Organ beschränkte Erkrankung 	RNU mit Lymphadenektomie und eventuell neoadjuvanter Chemotherapie

In den aktuellen EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma wird jedoch nur zwischen low-risk und high-risk UTUCs unterschieden (8):

Tabelle 7: Risikostratifikation von UTUCs laut EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cancer 2023

Risikogruppe	Kriterien	Therapieoption
Low-risk UTUC	<ul style="list-style-type: none"> • unifokal • Tumorgröße < 2 cm • Keine high-grade Zytologie • Low grade URS Biopsie • Keine Invasivität im CT 	organerhaltende Therapie
High-risk UTUC	<ul style="list-style-type: none"> • Multifokal • Tumorgröße \geq 2 cm • High-grade Zytologie • High-grade URS Biopsie • Invasivität im CT • Hydronephrose • Zustand nach radikaler Zystektomie bei high-grade Harnblasenkarzinom • Histologischer Subtyp 	RNU mit/ohne Lymphadenektomie und eventuell adjuvanter Chemotherapie

5.1 Patient*innen basierte Prognosefaktoren

5.1.1 Alter

Eine 2009 publizierte Studie von Shariat et al. zeigte, dass höheres Alter mit einem kürzeren CSS assoziiert ist (74). Eine mögliche Ursache dafür könnten biologische Unterschiede zwischen Tumoren von jüngeren und älteren UTUC-Patient*innen darstellen (74). Auch eine Abnahme der Leistungsfähigkeit des Immunsystems im höheren Alter könnte als potentielle Ursache angesehen werden (74). Letztlich sind weitere Studien erforderlich, um die Ursache des aggressiveren Verhaltens der UTUCs bei älteren Patient*innen zu untersuchen (74).

5.1.2 Geschlecht

UTUC tritt zirka zwei- bis dreimal häufiger bei Männern als bei Frauen auf (2,5). Jedoch lassen sich keine Unterschiede hinsichtlich der Aggressivität des Tumors bzw. der Prognose zwischen männlichen und weiblichen UTUC-Patient*innen, bei welchen aufgrund ihres Malignoms eine RNU durchgeführt wurde, feststellen (75,76).

5.1.3 Symptome

Um den Stellenwert der An- oder Abwesenheit von Symptomen bei UTUC-Patient*innen als prognostisch signifikanten Faktor zu diskutieren, muss man zunächst zwischen lokalen und systemischen Symptomen differenzieren (77). Lokale Symptome stellen Beispielsweise Flankenschmerzen oder Hämaturie dar (77). Zu den systemischen Symptomen zählen u.a. Gewichtsverlust, Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß oder Husten (77). Lokale Symptome haben keinen Einfluss auf die Prognose (77). Systemische Symptome sind jedoch mit kürzerem RFS und kürzerem CSS assoziiert (77).

5.1.4 Hydronephrose

Das Auftreten einer Hydronephrose stellt auch einen sehr wesentlichen Prognosefaktor dar, weshalb sie die EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cancer 2023 als Kriterium für die Einteilung in high- und low-risk UTUC definiert haben (8). Eine präoperative Hydronephrose ist vergesellschaftet mit einem höheren pathologischen T-Stadium, nicht lokal begrenztem UTUC, sowie niedrigerem Differenzierungsgrad bzw. höheren Grading-Kategorien (78,79).

5.1.5 ASA-Score

Der American Society of Anesthesiology Score (ASA) dient der präoperativen Einteilung um das perioperative Mortalitätsrisiko einzuschätzen (80). Beim ASA-Score kann man die Patient*innen abhängig vom Gesundheitsstatus in 6 unterschiedliche Kategorien einteilen (80). ASA I bezeichnet einen*eine Patienten*Patientin, welche völlig gesund ist (80). Der ASA II Kategorie werden Patient*innen mit geringgradigen systemischen Erkrankungen zugeteilt (80). ASA III Patient*innen haben schwerwiegende systemische Erkrankungen (80). Ein höherer ASA-Score von 2 oder 3 bei UTUC-Patient*innen, bei welchen auch eine RNU durchgeführt wurde, ist mit signifikant kürzerem CSS, OS und MFS assoziiert (81).

5.1.6 Diabetes mellitus ohne adäquate Therapie

UTUC-Patient*innen mit Diabetes mellitus ohne adäquate Therapie zeigen ein erhöhtes Risiko nach der RNU auch ein Harnblasenkarzinom zu entwickeln (82). Unter adäquater Therapie versteht man in diesem Fall therapeutische Maßnahmen, die den HbA1c-Wert unter 7 % senken (82).

5.1.7 Untergewicht/Übergewicht/Adipositas

Ein Body Mass Index (BMI) von $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ wird als Untergewicht bezeichnet (83,84). Personen mit einem BMI von $25,1 \text{ kg/m}^2$ bis 30 kg/m^2 gelten als übergewichtig (83,84). Adipöse Patient*innen haben einen BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ (83,84). Übergewicht bei UTUC-Patient*innen hat einen positiven Einfluss auf die Prognose (83,84). Mehrere Studien zeigen, dass übergewichtige UTUC-Patient*innen mit einem signifikant höheren CSS vergesellschaftet sind (83,84). Im Gegensatz dazu ist Untergewicht sowie Adipositas bei UTUC-Patient*innen mit einer schlechteren Prognose assoziiert (83). Ein BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ ist mit kürzerem CSS, OS, und RFS verbunden (83). Untergewicht bei UTUC-Patient*innen ist ebenfalls mit kürzerem CSS assoziiert (83).

5.1.8 Ethnie

Eine retrospektive Studie hatte 2163 UTUC-Patient*innen von 20 Zentren aus Amerika, Asien und Europa eingeschlossen, bei welchen auch eine RNU durchgeführt wurde (85). Diese Studie zeigte, dass sowohl in der uni-, als auch in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich RFS und CSS zwischen UTUC-Patient*innen unterschiedlicher Ethnie bestehen (85). Die Ethnie stellt somit keinen statistisch signifikanten Prognosefaktor dar (85).

5.1.9 Verzögerung der radikalen Operation

Nowak et al. haben in einem systematischen Review untersucht, wie sich eine Verzögerung der RNU bei UTUC-Patient*innen auf OS, CSS und RFS auswirkt (86). Es wurden dafür 7 Studien mit insgesamt 5639 UTUC-Patient*innen eingeschlossen (86). In den Studien wurde die „Verzögerung“ der radikalen Operation jedoch unterschiedlich definiert (86). Eine Zeitspanne von einem, zwei oder drei Monaten von der Diagnosestellung bis zur radikalen Operation je nach Publikation wurde als signifikante Verzögerung angegeben (86). Diese systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass eine Verzögerung der Operation um insbesondere mehr als 3 Monate negative Auswirkungen auf die Prognose zu haben scheint (86). Weitere Studien sind jedoch erforderlich um dies genauer zu untersuchen (86).

Widersprüchlich zu der oben genannten Übersichtsarbeit zeigte eine Studie von Sundi et al., dass keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeit zwischen UTUC-Patient*innen, die sofort nach Diagnosestellung radikal operiert werden, und UTUC-Patient*innen, bei welchen die RNU verzögert stattgefunden hat, gefunden werden können (87). In den EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cancer von 2023 wird eine Verzögerung der radikalen Operation als negativer prognostischer Faktor genannt und die Empfehlung abgegeben, dass der operative Eingriff innerhalb von 12 Wochen ab Diagnosestellung erfolgen sollte (8).

5.1.10 Tumorlokalisierung

Es gibt zahlreiche widersprüchliche Publikationen hinsichtlich der Tumorlokalisierung (Ureter, Nierenbecken) als statistisch signifikanter Prognosefaktor für die Überlebenszeit von UTUC-Patient*innen (88–91). Einige Studien zeigen, dass im Vergleich zu einem Tumorbefall des Nierenbeckens eine Lokalisation des Karzinoms im Ureter mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert ist (88,89). Andere Studien liefern jedoch kontroverse Ergebnisse und kommen zu dem Resultat, dass die Tumorlokalisierung keinen statistisch signifikanten Prognosefaktor darstellt (90,91). Laut EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cancer von 2023 stellt eine ureterale Lokalisation des Karzinoms einen prognostisch negativen Faktor dar (8).

5.1.11 Metastasen

Eine 2022 publizierte Studie von Tufano et al. beschäftigte sich mit der Auswirkung der Lokalisation der Metastasen auf die Überlebenszeit von UTUC-Patient*innen (46). Kaplan-Meier Kurven zeigten, dass UTUC-Patient*innen, deren Karzinome ausschließlich

in ein Organ metastasiert sind, eine signifikant bessere Prognose haben als Patient*innen mit Metastasen in mehreren Organen (46). Außerdem wurden folgende Metastasen des UTUC hinsichtlich des Einflusses auf die Überlebenszeit von UTUC-Patient*innen untersucht: Leber, Knochen, nicht-regionäre Lymphknoten, Lunge (46). Die Kaplan-Meier Kurve zeigte das kürzeste OS für UTUC-Patient*innen mit Lebermetastasen, gefolgt von Lungen- und Knochenmetastasen (46). UTUC-Patient*innen mit nicht-regionären Lymphknotenmetastasen haben im Vergleich zu UTUC-Patient*innen mit Lebermetastasen ein signifikant längeres OS und CSS (46).

5.2 Intraoperative Prognosefaktoren

5.2.1 Laparoskopische RNU oder offene RNU

Für high-risk UTUCs ist RNU mit Entfernung der Blasenmanschette Leitliniengemäß die Standardtherapie (8). Studien liefern bezüglich der Art der radikalen Operation (offen oder laparoskopisch) kontroverse Ergebnisse. Eine 2015 publizierte Studie von Kim et al. zeigt die Überlegenheit der offenen RNU im Vergleich zur laparoskopischen. Die laparoskopische Technik ist mit kürzerem OS und CSS bei UTUC-Patient*innen assoziiert (92). Einen besonders negativen prognostischen Effekt hat die laparoskopische radikale Operation auf lokal fortgeschrittene (pT3/pT4) UTUCs (92).

Eine andere Studie von Peyronnet et al. liefert wiederum Hinweise darauf, dass kein Unterschied zwischen der laparoskopischen und der offenen Operation hinsichtlich der Prognose besteht (93). Die laparoskopische RNU hat lediglich in folgenden Situationen einen prognostischen Nachteil: bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenen UTUCs (pT3/pT4/high-grade) oder bei laparoskopischer Entfernung der Blasenmanschette (93).

Eine 2021 publizierte Metaanalyse von Piszczek et al. kam jedoch wiederum zu einem anderen Ergebnis: es konnten keine prognostischen Unterschiede zwischen der laparoskopischen und der offenen RNU bei UTUC-Patient*innen erhoben werden (94). Auch bezüglich der operativen Vorgehensweise bei lokal fortgeschrittenen UTUCs konnte kein Überlebensvorteil einer der beiden Varianten gezeigt werden (94).

5.2.2 Lymphknotendisektion/-invasion

Das Vorhandensein einer Lymphknoteninvasion stellt einen prognostisch negativen Faktor dar (95). Die Lymphknotendisektion im Rahmen der RNU als therapeutische Maßnahme beim UTUC ist jedoch noch immer umstritten (8,95). Mithilfe der Lymphknotendisektion kann allerdings ein präziseres Staging erfolgen (8,95). Dadurch kann eine bessere Auswahl getroffen werden, welche UTUC-Patient*innen von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren könnten (95). Vor allem bei lokal fortgeschrittenen UTUCs scheint die Lymphknotendisektion einen gewissen Überlebensvorteil zu erbringen (95).

5.3 Postoperative Prognosefaktoren

5.3.1 Pathologischen Tumor-Stadium und Tumor-Grad

Das pathologische T-Stadium und der Tumor-Grad stellen die wichtigsten Prognosefaktoren bei UTUC-Patient*innen dar (8). Diese beiden Prognosefaktoren können auch vor der radikalen Operation mittels Urinzytologie, CT bzw. URS mit Biopsieentnahme erhoben werden (73). Die Sensitivität für Urinzytologie sowie für die Biopsieentnahme mittels URS bei high-grade UTUC ist laut einer Studie von Zhao et al. relativ gleichwertig (96). Bei der Urinzytologie liegt die Sensitivität für high-grade UTUCs bei 64,7 %, bei der Biopsieentnahme mittels URS bei 59,2 % (96). Die Kombination beider Möglichkeiten zur Detektion von high-grade UTUCs erhöht die Sensitivität auf 85,7 % (96). Messer et al. zeigen ähnliche Ergebnisse. Die Sensitivität bei der Urinzytologie für high-grade UTUC beträgt laut dieser Studie 56 % (56).

Wang et al. demonstrierten eine sehr geringe Sensitivität bei der Urinzytologie (Urinzytologie unterer Harntrakt: 27,3 %, Urinzytologie oberer Harntrakt: 37,5 %) sowie der Biopsieentnahme (68,4 %) für das low-grade UTUC (97). Laut diesen Autoren ist bei Kombination beider Diagnosemöglichkeiten ein Anstieg der Sensitivität für das low-grade UTUC auf 87,5 % zu beobachten (97).

Wie bereits erwähnt, zeigte Margulis et al. einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der 5-year-CSS probability und der 5-year-RFS probability abhängig von pathologischem T-

Stadium, Tumor-Grad sowie dem Lymphknotenstatus bei UTUC-Patient*innen nach RNU (38). Die 5-year-CSS probability liegt bei pT0/pTa/pTis UTUC bei 93,5 % (+/- 1,8), und bei pT4 UTUC bei 12,2 % (+/- 5,8) (38). Die prognostischen Unterschiede zwischen high- und low-grade UTUCs bezüglich der 5-year-CSS probability sind ebenfalls beträchtlich mit 89,1 % (+/- 1,6 %) für das low-grade UTUC, und 63,1 % (+/- 2,0 %) für das high-grade UTUC (38).

5.3.2 Histologische Subtypen

Bei einem Viertel der UTUC-Patient*innen nach RNU wird ein Karzinom mit nicht reiner urothelialer Differenzierung diagnostiziert (30). UTUCs mit abweichender Histologie sind assoziiert mit prognostisch negativen Faktoren wie lymphovaskulärer Invasion (LVI), sessiler Architektur des Karzinoms, histologischer Tumornekrose, Lymphknotenmetastasen, Tumormultifokalität, high-grade UTUCs und lokal fortgeschrittenen UTUCs (30). Die Rezidivrate sowie die cancer-specific mortality (CSM) sind ebenfalls bei UTUC-Patient*innen ohne ausschließlicher urothelialer Histologie signifikant höher (30). Uni- und multivariable Analysen zeigen, dass UTUCs mit histologischen Varianten einen statistisch signifikanten prognostischen Faktor für das OS und CSS darstellen (31). Histologische Subtypen mit Beispielsweise plattenepithelialer, glandulärer oder sarkomatoider Differenzierung sind also mit einem jeweils aggressiveren Verhalten des Karzinoms vergesellschaftet (30).

5.3.3 Konkomitantes Carcinoma in Situ

Eine multizentrische Studie von Otto et al. hat in einem UTUC-Patientenkollektiv von 772 Patient*innen (88 UTUC-Patient*innen mit konkomitantem CIS) nach RNU mit Entfernung der Blasenmanschette ipsilateral den Stellenwert des konkomitanten CIS als statistisch signifikanten Prognosefaktor untersucht (98). Ein konkomitantes Carcinoma in Situ ist mit prognostisch negativen Faktoren wie höherem Tumor-Grad, pathologischem T-Stadium, als auch einer LVI verbunden (98). Otto et al. zeigten auch, dass ein konkomitantes CIS bei UTUC-Patient*innen mit einem kürzeren CSS und RFS einhergehen (98).

Auch eine Metaanalyse von Gao et al., welche 7852 UTUC-Patient*innen eingeschlossen hat (davon 1004 mit konkomitantem CIS), kommt zu dem Ergebnis, dass das Auftreten eines solchen bei UTUC-Patient*innen nach RNU einen statistisch signifikanten und unabhängigen Prognosefaktor darstellt (99).

5.3.4 Lymphovaskuläre Invasion

Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit von Stangl-Kremser et al. wurden insgesamt 29,829 UTUC-Patient*innen, bei welchen eine RNU durchgeführt wurde, eingeschlossen, um die Rolle der LVI als Prognosefaktor beim UTUC zu untersuchen (100). Bei 7818 (26,2 %) UTUC-Patient*innen wurde eine LVI festgestellt (100). Es konnte gezeigt werden, dass eine LVI mit statistisch signifikant höherem Rezidivrisiko und kürzerem CSS assoziiert ist (100). Somit kann die LVI als unabhängiger Prognosefaktor angesehen werden und ist mit aggressiverem Verhalten des Karzinoms vergesellschaftet (100).

5.3.5 Erhöhtes intravesikales Rezidivrisiko/Adjuvante Instillationen

Eine 2017 publizierte Metaanalyse von Marchioni et al. untersuchte den Einfluss von stattgefundenen URS auf das intravesikale Rezidivrisiko bei UTUC-Patient*innen nach RNU (101). Es konnte gezeigt werden, dass UTUC-Patient*innen nach URS ein statistisch signifikant höheres Rezidivrisiko für ein Urothelkarzinom der Harnblase aufweisen (101). Auch eine 2021 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit von Nowak et al. und eine 2023 publizierte Studie von Mertens et al. bestätigten dieses Ergebnis (58,102). Die intravesikale Applikation von Chemotherapie nach Operation scheint das Rezidivrisiko deutlich zu reduzieren (103,104).

5.3.6 Tumormultifokalität

Ein multifokales Auftreten von UTUCs ist mit prognostisch negativen Faktoren, wie Lymphknotenmetastasen, LVI, Z.n. Harnblasenkarzinom, höherem pathologischen T-Stadium, höherem Tumor-Grad, und sessiler Tumorarchitektur assoziiert (105). Die univariable Analyse zeigt, dass Tumormultifokalität bei nicht Organ-überschreitenden UTUCs einen statistisch signifikanten prognostischen Faktor für Tumorprogression und CSM darstellt (105).

5.3.7 Tumornekrose

Eine Studie von Langner et al. untersuchte den Einfluss histologischer Tumornekrose bei UTUC-Patient*innen auf das MFS (106). Es wurde zwischen fokaler (< 10 % des Tumors) und extensiver Tumornekrose (>10 % des Tumors) differenziert (106). Auch zwischen extensiver (24 %) und fokaler (45 %) Nekrose konnte ein Unterschied hinsichtlich der 5-year MFS-Rate festgestellt werden (106). Bei UTUC-Patient*innen ohne histologische Tumornekrose beträgt die 5-year MFS-Rate hingegen 78 % (106). Somit kann die Tumornekrose als statistisch signifikanter und unabhängiger Prognosefaktor für das MFS von UTUC-Patient*innen angesehen werden (106).

5.3.8 Tumorgröße

Einige Studien haben den prognostischen Stellenwert der Tumorgröße bei UTUC-Patient*innen untersucht (91,107,108). In den meisten Publikationen wird als Cut-off eine Tumorgröße von 3 bis 4 cm gewählt (91,107,108). Karzinome, welche diese Grenze überschreiten, sind mit negativen prognostischen Faktoren, wie höherem pathologischen T-Stadium, Lymphknotenmetastasen, nicht-Tumorfriem Resektionsrand, sessiler Tumorarchitektur und dem gleichzeitigen Auftreten von histologischen Varianten assoziiert (107). Die Tumorgröße ist auch mit statistisch signifikant kürzerem OS, RFS und CSS verbunden (107).

5.4 Molekulare Marker

5.4.1 Genetische Marker

5.4.1.1 Mikrosatelliteninstabilität

MSI stellt bei UTUC-Patient*innen einen prognostisch günstigen Faktor dar, besonders bei jungen Patient*innen (<71 Jahre) mit pT2-pT3 N0 M0 (109). UTUCs ohne Expression von MSH2 sind mit längerem OS assoziiert (109). Der Faktor MSI ist jedoch für die Prognose weitaus bedeutsamer als der Verlust der MSH2 Expression (109).

5.4.1.2 Fibroblast growth factor receptor 3

Laut einer Studie von van Oers et al. sind Mutationen im fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR 3) bei UTUC-Patient*innen mit einem günstigeren Verlauf der Erkrankung und mit low-stage Karzinomen verbunden (110,111). Bei muskel-invasiven UTUCs stellen FGFR 3 Mutationen auch einen prognostischen Vorteil dar (110,111). FGFR 3 Mutationen stellen bei UTUCs, welche im Ureter lokalisiert sind, einen unabhängigen statistisch signifikanten Prognosefaktor für DFS dar (110,111).

5.4.2 Gewebebasierte Marker

Zahlreiche Gewebebasierte Marker sind Proteine, welche Aufgaben betreffend der Kontrollfunktion der Zellproliferation, Angiogenese, Zelldifferenzierung, Zelladhäsion oder der Apoptose erfüllen (112). Proteine, welche an der Regulation der Zellproliferation beteiligt sind und als Gewebebasierte Marker für das UTUC untersucht wurden, sind unter anderem p53, die Cycline A und E, p21 und p27 (112). Eine Überexpression von p53 und Cyclin A und E sowie Verlust oder Reduktion der Expression von p21 und p27 sind mit aggressiverem Tumorverhalten assoziiert (112).

Zu den molekularen Biomarkern, welche Funktionen im Rahmen der Zellproliferation übernehmen, zählen u.a. HER-2, EGFR, NF-κB oder Ki67 (112). Ki67 Beispielsweise ist mit einem höheren pathologischen T-Stadium- und Grad, LVI, sessiler Tumorarchitektur, histologischer Tumornekrose, CIS, und Lymphknotenmetastasen verbunden (112).

HIF-1 α , Vasohibin-1, sowie Thrombospondin-1 erfüllen wichtige Aufgaben im Rahmen der Angiogenese (112). Eine Überexpression von HIF-1 α Beispielsweise geht einher mit negativen prognostischen Faktoren wie höherem Tumor-Grad und sessiler Tumorarchitektur (112). Weitere Gewebebasierte prognostische Marker sind u.a. Uroplakin (Zelldifferenzierung), Snail, E-Cadherin, N-Cadherin, Catenine, Metalloproteinasen (Zelladhäsion), Survinin, Bcl-2, und Caspase-3 (Apoptose) (112).

5.4.3 Blutbasierte Marker

Präoperative Blutwerte gelten auch bei zahlreichen anderen Tumorentitäten als gut etablierte prognostische Marker (113). Zahlreiche Blutbasierte Marker sind gleichzeitig Zeichen einer systemischen Entzündung (113), wobei die Inflammation eine zentrale Rolle bei der Karzinogenese einnimmt (114,115). Chronische Entzündungsprozesse erhöhen nicht nur das Risiko, ein Malignom zu entwickeln, sondern fördern zudem die Proliferation, Angiogenese, Metastasenbildung, und die Invasion des Tumors (114,116). Colotta et al. bezeichnete die Malignom-assoziierte Entzündung als den siebten „hallmark of cancer“ (114).

Zahlreiche Publikationen widmen sich der Untersuchung von präoperativen Blutbasierten Entzündungsmarkern als verlässliche Prognosefaktoren sowohl beim UTUC, als auch bei anderen Malignomen (65–68,117–127). Zu den untersuchten Biomarkern zählen CRP, Fibrinogen, Thrombozyten, Monozyten, Lymphozyten sowie neutrophile Granulozyten (65–68,117–127). Folgende Blutwerte stellen laut einer Studie von Mori et al. signifikante Prognosefaktoren für CSS bei UTUC-Patient*innen dar (113):

- Neutrophilen-Lymphozyten Verhältnis
- C-reaktives Protein (CRP)
- Thrombozyten-Lymphozyten Verhältnis
- Leukozyten
- De-Ritis-Quotient (Verhältnis der beiden Leberenzyme Aspartat- und Alanin-Aminotransferase)
- Fibrinogen
- Albumin-Globulin Verhältnis
- Hämoglobin
- eGFR (estimated glomerular filtration rate)

5.4.3.1 C-reaktives Protein und Fibrinogen

CRP und Fibrinogen zählen zu den Akute Phase Proteinen und werden von der Leber synthetisiert (128). Die zentrale Aufgabe von Akute Phase Proteinen ist die Reparatur von Gewebeschäden und die Wiederherstellung der Homöostase (128). Zu einem Anstieg der Akute Phase Proteine führen unter anderem Infektionen, Traumata, Verbrennungen oder fortgeschrittene maligne Neoplasien (129). Wenn Malignome an Größe zunehmen oder Metastasen bilden, hat dies Auswirkungen auf die Homöostase und es kommt zur Ausschüttung von Akute-Phase Proteinen (130). Langfristig erhöhte Akute-Phase Proteine beeinflussen metabolische Prozesse und führen u.a. zu Symptomen wie Kachexie (129). Bei den Plasmahalbwertszeiten unterscheiden sich CRP und Fibrinogen (131,132). CRP (Plasma-HWZ: 19 Stunden) hat eine deutlich kürzere Halbwertszeit (HWZ) als Fibrinogen (Plasma-HWZ: 100 Stunden) (131,132).

6 Therapie

6.1 Lokalisiertes UTUC

6.1.1 Low-risk UTUC

6.1.1.1 Operative Therapie

Für low-risk UTUC-Patient*innen ist laut EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cancer von 2023 eine Organerhaltende operative Therapie indiziert (8).

Eine systematische Übersichtsarbeit von Seisen et al. zeigte, dass in der Behandlung von low-grade und nicht-invasiven UTUCs die Organerhaltende Operation (perkutaner Zugang, URS) und die RNU hinsichtlich des CSS als gleichwertig zu betrachten sind (133). In diesem Zusammenhang mögliche Nierenerhaltende operative Methoden sind (8):

- **URS**

Die Tumorresektion mittels URS ist Mittel der 1. Wahl beim low-risk UTUC, unabhängig von der Lage des Malignoms (8). Der Tumor muss in toto entfernt werden sowie engmaschige Kontrollen müssen unbedingt folgen (8).

- **Perkutaner Zugang**

Wenn eine Entfernung eines im Nierenbecken gelegenen Urothelkarzinoms mittels URS nicht möglich ist, kann eine perkutane Tumorresektion erfolgen (8). Diese Form der Operation wird jedoch heutzutage nur mehr selten durchgeführt (8).

- **Ureterresektion**

Bei einem Urothelkarzinom des distalen Ureters kann als Mittel der 2. Wahl eine distale Ureterresektion erfolgen, wenn eine endoskopische Entfernung des Tumors zu riskant bzw. technisch nicht möglich ist (8). Danach muss im Rahmen einer Ureterystoneostomie eine Anastomose zwischen Harnleiter und Harnblase hergestellt werden (8).

6.1.1.2 Adjuvante Instillationen

6.1.1.2.1 Oberer Harntrakt

Instillationen von Bacillus Calmette-Guérin (BCG) oder Mitomycin C können antegrad mittels perkutaner Nephrostomiekatheter oder retrograd über einen Harnleiterkatheter erfolgen (134).

Eine von Foerster et al. durchgeführte Metaanalyse untersuchte den Stellenwert von adjuvanten endokavitären Instillationen bei Patient*innen mit nicht muskelinvasivem UTUC (134). Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass kein Unterschied zwischen UTUC-Patient*innen mit, und jenen ohne endokavitärer Instillation hinsichtlich der Rezidivrate besteht (134).

Auch konnte kein Unterschied zwischen den verwendeten endokavitär applizierten Therapien festgestellt werden (134).

Eine Studie von Gallioli et al. zeigte jedoch widersprüchliche Resultate hinsichtlich der UTUC-Rezidivrate (135). Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den Stellenwert endokavitärer adjuvanter Instillationen bei dieser Tumorentität zu untersuchen (8).

6.1.1.2.2 Harnblase

Der Stellenwert von adjuvanten intravesikalen Instillationen muss in zukünftigen Studien noch genauer untersucht werden (102). Derzeit gibt es laut den EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cancer von 2023 jedoch keine generelle Empfehlung zum Einsatz einer postoperativen intravesikalen Instillation von Chemotherapien (8).

6.1.2 High-risk UTUC

6.1.2.1 Neoadjuvante Therapie

Durch den Einfluss der radikalen Nephroureterektomie auf die Nierenfunktion gestaltet sich eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin aufgrund der Nephrotoxizität problematisch (136). Vor der radikalen Operation zeigt sich bei den Patient*innen eine vergleichsweise bessere Nierenfunktion und dadurch ist die Verabreichung von Cisplatin bei einer höheren Anzahl an UTUC-Patient*innen und in voller Dosierung möglich (8). Deshalb wurde in mehreren Studien der Einsatz von neoadjuvanter Therapie bei UTUC-Patient*innen untersucht (70,71,136). Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch teilweise widersprüchlich (70,71,136).

Eine Metaanalyse von Oswald et al. kam zu dem Ergebnis, dass die neoadjuvante Chemotherapie oder Immuntherapie bei Patient*innen mit high-risk UTUC mit einem besseren OS und PFS im Vergleich zur Kontrollgruppe assoziiert ist (71).

Leow et al. haben 2020 die Wirksamkeit adjuvanter und neoadjuvanter Therapien bei UTUC-Patient*innen miteinander verglichen (70). Die Resultate dieser Studie zeigten, dass die neoadjuvante Chemotherapie verglichen mit der radikalen Operation als alleinige Therapie mit einer höheren Ansprechrates, einer besseren Down-Staging Rate, einem längeren OS und CSS vergesellschaftet ist (70). Eine adjuvante Therapie ist verglichen mit der RNU jedoch mit einem längeren OS, CSS, und PFS verbunden (70). Zusammenfassend zeigt die Studie jedoch, dass die aktuelle Evidenzlage für den Einsatz einer adjuvanten Therapie spricht (70). Auch eine 2023 publizierte Studie von Pinar et al. kommt zu ähnlichen Ergebnissen (136).

Derzeit existieren noch sehr wenige Studien bezüglich des Einsatzes von neoadjuvanter Immuntherapie oder Chemoimmuntherapie in der Behandlung von UTUC-Patient*innen (8,70). Weitere Studien sind erforderlich, um diese wichtige Forschungsfrage genauer zu untersuchen (8,70).

6.1.2.2 Operative Therapie

Bei high-risk UTUC-Patient*innen ist eine RNU angezeigt (8). Eine offene RNU sollte bei Urothelkarzinomen mit T3/T4 oder N+ oder M+ erfolgen (8). Ansonsten ist die laparoskopische Option zu bevorzugen (8). Um eine mögliche Streuung von Tumorzellen zu vermeiden, müssen bei dem laparoskopischen Eingriff Niere, Harnleiter und Blasenmanschette in einem Stück entfernt- und mittels Begebeutel geborgen werden (8). Keinesfalls darf das zu entfernende Gewebe bei der Operation fraktioniert werden (8). Zudem sollte eine direkte Berührung des Karzinoms mit den OP-Instrumenten vermieden werden (8). Der Kontakt zwischen OP-Instrumenten und Harnleiter sowie Nierenbecken sollte auf ein mögliches Minimum reduziert werden (8). Eine Alternative zur RNU kann eine distale Ureterektomie bei ausgewählten high-risk UTUC-Patient*innen und entsprechender Tumorlokalisation darstellen (8). Eine Organerhaltende Operation stellt ebenfalls eine Option in der Therapie von high-risk UTUC-Patient*innen in Ausnahmefällen (Einzelniere, UTUC beidseits, etc.) dar (8).

6.1.2.3 Adjuvante intravesikale Instillation

Eine einmalige intravesikale Applikation von Chemotherapie nach der RNU ist empfohlen, um das Rezidivrisiko in Form eines Urothelkarzinoms der Harnblase zu senken (8,104).

6.1.2.4 Adjuvante Chemotherapie

Bei einem UTUC pT2-pT4 sowie pN+ (M0) sollte die Verabreichung einer adjuvanten Cisplatinhaltigen Chemotherapie erfolgen (8). Die wichtigste Kontraindikation zur Verabreichung von Cisplatin adjuvant stellt eine reduzierte Nierenfunktion dar (8).

6.1.2.5 Adjuvante Immuntherapie

Wenn eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin bei Patient*innen mit einem UTUC pT3/pT4/pN+ nicht möglich ist, sollte eine postoperative Immuntherapie mit Nivolumab in Erwägung gezogen werden (8).

6.1.2.6 Adjuvante Radiotherapie

Existierende Studien zum Einsatz von adjuvanter Radiotherapie in der Behandlung des lokalisierten high-risk UTUC sind teils sehr widersprüchlich (8).

6.2 Metastasiertes UTUC

6.2.1 Erstlinientherapie

6.2.1.1 Cisplatintaugliche Patient*innen

Als Erstlinientherapie ist primär eine Cisplatinhaltige Therapie angezeigt (8). Am häufigsten wird eine Kombination der beiden Chemotherapeutika Cisplatin und Gemcitabin gewählt (8). Eine Alternative dazu ist eine Hochdosis M-VAC Chemotherapie (8).

Cisplatin/Gemcitabin

Die wichtigsten Nebenwirkungen von Cisplatin sind (137,138):

- Übelkeit und Erbrechen
- Nephrotoxizität
- Neurotoxizität
- Ototoxizität
 - Vor Chemotherapie Durchführung einer Audiometrie obligatorisch
- Knochenmarkssuppression
- Elektrolytverschiebungen
- Hyperurikämie
- Herzrhythmusstörungen

Relevante Nebenwirkungen von Gemcitabin (138):

- Knochenmarkssuppression
- Influenzaartige Symptome
- Ödeme
- Übelkeit und Erbrechen
- Hautveränderungen
- Erhöhung der Transaminasen

An Tag 1 werden 1000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Gemcitabin und 70 mg/m² KOF verabreicht (139). An Tag 8 nochmals 1000 mg/m² KOF Gemcitabin (139). An Tag 22 erfolgt die Wiederholung dieses Schemas (139). Das Risiko eine febrile Neutropenie in Folge dieser Therapie zu entwickeln, liegt bei unter 10 % (139).

Eine Kombination von Cisplatinbasierter Chemotherapie mit Immuntherapie als Erstlinientherapie ist laut Leitlinien zur Zeit nicht empfohlen (8).

M-VAC

M-VAC steht als Abkürzung für Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (139). An Tag 1 werden 30mg/m² KOF Methotrexat verabreicht (139). An Tag 2 folgt die Gabe von 3 mg/m² KOF Vinblastin, 30 mg/m² KOF Doxorubicin und 70 mg/m² KOF Cisplatin (139). An Tag 15 sowie an Tag 22 erfolgt die Verabreichung von erneut 30mg/m² KOF Methotrexat und 3 mg/m² KOF Vinblastin (139). An Tag 29 erfolgt die Wiederholung dieses Schemas (139). Das Risiko für die Entwicklung einer febrilen Neutropenie in Folge dieser Chemotherapie liegt bei über 20 % (139). Eine primäre Prophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (GCS-F) ist bei Verabreichung dieser Therapie indiziert (139).

Relevante Nebenwirkungen von Methotrexat sind (138):

- Knochenmarksdepression
- Mukositis
- Diarrhoe
- Hepatotoxizität
- Nephrotoxizität
- ZNS-Nebenwirkungen
- Hand-Fuß-Syndrom (selten)

Relevante Wechselwirkungen von Methotrexat sind (139):

- Gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmern: es kann zu einer verminderten Ausscheidung von Methotrexat kommen – daher Protonenpumpenhemmer pausieren – 2 Tage vorher bis 2 Tage nach der Gabe von Methotrexat
- CAVE: gleichzeitige Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika
- CAVE: gleichzeitige Einnahme von Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin)

Relevante Nebenwirkungen von Doxorubicin sind (138,140):

- Knochenmarksdepression
- Kardiotoxizität (Durchführung einer Echokardiographie zur Kontrolle der linksventrikulären Auswurffraktion empfohlen), maximale Summendosis: 550 mg/m² KOF (ab dem 19. Zyklus wäre die Maximaldosis überschritten)
- Appetitverminderung, Übelkeit, Erbrechen

- Haarausfall

Relevante Nebenwirkungen von Vinblastin sind(138):

- Knochenmarksdepression
- Obstipation bis Ileus
- Neuropathie
- Hypertonie
- Bronchospasmus

6.2.1.2 Cisplatin-untaugliche Patient*innen

UTUC-Patient*innen, bei welchen eine Cisplatin-hältige Therapie nicht möglich ist, sollte statt Cisplatin Carboplatin verwendet werden (8).

Häufige Nebenwirkungen von Carboplatin sind (138):

- Knochenmarkssuppression, insbesondere Thrombozytopenie (max. Ausprägung nach 21 Tagen erreicht)
- Nephrotoxizität
- Ototoxizität
- Polyneuropathie
- Erbrechen
- Hyperurikämie
- Haarausfall
- Allergische Reaktionen
- Elektrolytstörungen (insbesondere Abfall von Magnesium, Natrium, Kalium)
- Herzrhythmusstörung

6.2.1.2.1 Erhaltungstherapie

Patient*innen, welche keinen Progress des Malignoms nach 4 bis 6 Zyklen Platinhaltiger Chemotherapie zeigen, bekommen Leitliniengemäß Avelumab (Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Inhibitor) als Erhaltungstherapie (8,141).

Häufige Nebenwirkungen von Avelumab sind (138,142):

- Knochenmarkstoxizität
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust
- Arthralgien
- Husten/Dyspnoe
- Kopfschmerzen
- Hyper-/Hypothyreose
- Hyponatriämie
- Periphere Neuropathie
- Hypertonie
- Mundtrockenheit
- Myalgien
- Infusionsbedingte Reaktionen

6.2.1.3 Platin-untaugliche Patient*innen

Patient*innen, bei welchen eine Platin-hältige Chemotherapie kontraindiziert ist und welche ein PD-L1 positives Urothelkarzinom haben, können Leitliniengemäß Atezolizumab (PD-L1 Inhibitor) oder Pembrolizumab (Programmed Cell Death 1 (PD-1) Inhibitor) erhalten (8,141). Diese Empfehlung ist allerdings nur mit „schwach“ gekennzeichnet (8).

Relevante Nebenwirkungen von Atezolizumab sind (138,143):

- Dyspnoe
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen
- Müdigkeit
- Arthralgien
- Ekzeme
- Pruritus
- Immune related adverse events (irAE) (wie beispielsweise Autoimmunkolitis)
- Hypothyreose
- Diarrhoe

Häufige Nebenwirkungen von Pembrolizumab sind (138,144):

- Anaphylaxie
- irAE
 - Pneumonitis
 - Kolitis
 - Hepatitis
 - Nephritis
 - Endokrinopathie
 - Hypothyreose
 - Hyperthyreose
 - Nebenniereninsuffizienz
 - Hypophysitis
 - Hyperglykämie bei Patient*innen mit Diabetes mellitus
 - Hautreaktionen
 - Steven-Johnson-Syndrom (SJS)
 - Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Trockene Augen
- Dyspnoe/Husten
- Diarrhoe, Obstipation
- Infusionsbedingte Reaktionen

6.2.2 Zweitlinientherapie

Bei einem Progress unter oder nach Platinbasierter Chemotherapie sollen die Patient*innen Pembrolizumab erhalten (8).

Für Patient*innen, die zuvor eine Platinbasierte Chemotherapie bekommen haben und unter oder nach Therapie mit PD-1 oder PD-L1 Inhibitoren einen Progress zeigen, wird die Verabreichung von Enfortumab Vedotin (antibody drug conjugate) empfohlen (8). Nectin-4 ist auf der Oberfläche von Zellen des Urothelkarzinoms zu finden (145). Enfortumab Vedotin ist eine Kombination aus einem humanen Antikörper gegen das Oberflächenmolekül Nectin-4 und Monomethyl auristatin E, ein zytotoxisches, Mikrotubuli zerstörendes Molekül (145,146). Mit hoher Affinität bindet der Antikörper an das Oberflächenmolekül Nectin-4 und bewirkt so den Zelltod der Tumorzelle (145,146).

Relevante Nebenwirkungen von Enfortumab Vedotin sind (147):

- Sensorische Neuropathie
- Diarrhoe
- Hyperglykämie bei Patient*innen mit Diabetes mellitus
- Hautreaktionen
 - Makulopapulöser Ausschlag
 - SJS
 - TEN

Wenn eine Immuntherapie oder Kombinationstherapie nicht möglich ist, sollten Patient*innen als Zweitlinie Vinflunin erhalten (8).

Relevante Nebenwirkungen von Vinflunin sind(138,148):

- Knochenmarkstoxizität
- Gastrointestinale Nebenwirkungen
- Obstipation
- Anorexie
- Übelkeit
- Stomatitis/Mukositis
- Erbrechen
- Durchfall
- Müdigkeit
- Abdominale Schmerzen

Eine schwache Empfehlung der Leitlinien besteht für den Einsatz des FGFR inhibitors Erdafitinib in der Zweitlinientherapie (8).

Relevante Nebenwirkungen von Erdafitinib sind (149):

- Stomatitis
- Müdigkeit
- Erhöhung von Phosphat, Kreatinin, Lebertransaminasen, Kalzium, Alkalische Phosphatase
- Augen-/Mundtrockenheit
- Haarausfall
- Abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit
- Myalgien

- Hand-Fuß-Syndrom
- Anämie
- Nägeldystrophie
- Abfall von Natrium, Albumin
- Geschmacksstörungen

6.2.3 Palliative radikale Nephroureterektomie

Es gibt nur eine schwache Empfehlung der Leitlinien zur RNU im palliativen Setting (8).

7 Follow-up

Nach der Therapie des UTUCs sind regelmäßige Kontrollen angezeigt (8). Diese Nachsorge ist von großer Bedeutung um Rezidive oder neue Malignome des Urothels frühzeitig zu erkennen und adäquat behandeln zu können (8). Neu aufgetretene Harnblasenkarzinome werden den lokalen Rezidiven zugeordnet (8). Bei vorheriger Nierenerhaltender operativer Therapie ist die Durchführung engmaschiger Kontrollen besonders wichtig (8,150).

Für low-risk UTUCs nach Nierenerhaltender Operation sind folgende Maßnahmen indiziert: (8)

- Zytoskopie und CT-Urographie nach 3 und 6 Monaten sowie danach jährlich für einen Zeitraum von 5 Jahren
- Wenn nach dem operativen Eingriff keine Kontroll-URS stattgefunden hat, sollte nach 3 Monaten wieder eine erfolgen.

Für high-risk UTUCs nach Nierenerhaltender Operation sind folgende Maßnahmen indiziert: (8)

- URS sowie Urinzytologie nach 3 und 6 Monaten

Für low-risk UTUCs nach RNU sind folgende Maßnahmen indiziert: (8)

- Zytoskopie nach 3 Monaten
- Bei neg. Befund erneute Zytoskopie 9 Monate später
- Danach jährlich über einen Zeitraum von 5 Jahren

Für high-risk UTUCs nach RNU sind folgende Maßnahmen indiziert: (8)

- CT-Urographie und CT-Thorax im Abstand von 6 Monaten über einen Zeitraum von 2 Jahren
- Danach CT-Urographie und CT-Thorax jährlich
- Zytoskopie und Urinzytologie nach 3 Monaten
- Bei negativem Befund erneute Zytoskopie und Urinzytologie im Abstand von 3 Monaten über einen Zeitraum von 2 Jahren
- Danach Zytoskopie und Urinzytologie im Abstand von 6 Monaten über einen Zeitraum von 5 Jahren
- Danach Zytoskopie und Urinzytologie jährlich

8 Material und Methoden

8.1 Studienpopulation und -design

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Single-Center Studie. Es wurden Patient*innen eingeschlossen, bei welchen zwischen September 1990 und April 2020 ein histologisch verifiziertes UTUC diagnostiziert wurde und bei welchen eine radikale Operation an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde. 256 Patient*innen erfüllten diese Kriterien. Patient*innen-Daten wurden dem elektronischen Krankenhausinformationssystem der Steiermark openMEDOCS, sowie der archivierten Patientendokumentation, die durch die Klinische Abteilung für Onkologie am Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz durchgeführt wurde, entnommen. Im Rahmen der Studie wurden Patientendaten wie Alter, Geschlecht, ASA-Score, Laborwerte, TNM-Klassifikation des Karzinoms, histologische Tumornekrose und Tumorlokalisation erhoben. Zu den Ausschlusskriterien zählte das Fehlen von präoperativen CRP- oder Fibrinogenwerten (123).

Bei 170 Patient*innen konnte ein sogenannter „Fibrinogen/CRP-Score“ (FC-Score) berechnet werden. Jeder*jede Patient*Patientin erhielt jeweils einen Punkt für eine Fibrinogenerhöhung über die 25. Perzentile und/oder eine CRP-Erhöhung über die 75. Perzentile. Die 75. Perzentile bei der Verteilung der CRP-Werte lag bei 12,0 mg/l. Die 25. Perzentile bei der Verteilung der Fibrinogen-Werte lag bei 339 mg/dl. Somit konnte für jeden*jede einzelnen*einzelne UTUC-Patienten*UTUC-Patientin ein FC-Score von 0, 1 oder 2 Punkten berechnet werden. Bei den dafür herangezogenen Laborwerten handelte es sich um präoperative CRP- und Fibrinogenwerte, die innerhalb von maximal 6 Wochen vor der radikalen Operation erhoben wurden (123).

Der FC-Score wurde vorher bereits von Gan et al. als möglicher prognostischer Index für Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom, bei welchen eine kurative Operation durchgeführt wurde, verwendet (123,151). Für die UTUC-Patient*innen wurde der FC-Score in gleicher Weise berechnet. Wach et al. sowie Tian et al. präsentierten in ihren Studien bereits zuvor die Kombination von Fibrinogen und CRP als potentiellen prognostischen Marker für Patient*innen mit Glioblastom und Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (152,153).

Zwischen den eingeschlossenen und ausgeschlossenen Studienpatient*innen konnte ein signifikanter Unterschied detektiert werden: unter den ausgeschlossenen Studienpatient*innen fanden sich signifikant mehr UTUC mit multifokaler Lokalisation. Ansonsten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen ein- und ausgeschlossenen Patient*innen hinsichtlich der Merkmale wie Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung, pathologischem T-Stadium, Tumor-Grad, histologischer Tumornekrose, LVI oder Gefäßeinbrüchen gefunden werden (123).

Von den 170 eingeschlossenen UTUC-Patient*innen waren 100 (58,82 %) männlich und 118 (69,41 %) älter als 65 Jahre (123).

Laut histopathologischen Befunden waren 79 (46,47 %) Urothelkarzinome wenig bis nicht differenziert, klassifiziert als Tumor-Grad G3 oder G4. 88 (51,76 %) der Patient*innen hatten ein UTUC mit dem pathologischen T-Stadium T2, T3 oder T4. Multifokale Urothelkarzinome traten bei 32 (18,82 %) der Patient*innen auf. Bei 100 (58,82 %) Patient*innen war das Urothelkarzinom im Nierenbecken lokalisiert. Histologische Tumornekrose, Gefäßeinbrüche sowie LVI fanden sich jeweils bei 30 (17,65 %), 31 (18,24 %) und bei 11 (6,47 %) der Urothelkarzinome (123).

Für 38 (22,35 %) der UTUC-Patient*innen wurde ein FC-Score von 0 Punkten berechnet. 95 (55,88 %) Patient*innen mit UTUC zeigten eine präoperative Fibrinogenerhöhung über die 25. Perzentile oder eine CRP-Erhöhung über die 75. Perzentile und erhielten somit einen FC-Score von 1 Punkt. Eine Erhöhung beider Laborwerte über die vorgegebenen Grenzen zeigten 37 der UTUC-Patient*innen und somit ergab sich für 21,76 % der Patient*innen ein FC-Score von 2 Punkten (123).

Bezüglich der Kategorisierung in die 3 unterschiedlichen FC-Scores von 0, 1 und 2 Punkten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede betreffend der Verteilung der Patient*innen hinsichtlich des Alters, Geschlechts, Multifokalität, histologischer Tumornekrose, LVI, Gefäßeinbrüchen, Tumorlokalisierung, pathologischem T-Stadium, und des Tumor-Grades. Genauere Informationen sind der Tabelle 8 „Studienpopulation“ zu entnehmen (123).

8.2 Endpunkte

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das CSS fixiert, definiert als jener Zeitraum von der radikalen Operation bis zum Tod, welcher durch das UTUC bedingt ist. Wenn es nach der radikalen Operation zum Auftreten eines Rezidivs gekommen ist und in weiterer Folge der Tod eingetreten ist, wurde angenommen, dass der*die Patient*Patientin aufgrund des

Urothelkarzinoms verstorben ist. Sekundäre Endpunkte waren das OS- und das RFS. Das OS wurde definiert als Dauer vom Zeitpunkt der Operation bis zum Versterben des*der Patienten*Patientin unabhängig von der Todesursache (123).

RFS bezeichnete die Zeitspanne von der radikalen Operation bis zum Auftreten eines Rezidivs, unabhängig davon ob es sich um Metastasen oder ein lokales Rezidiv handelte. Alle Endpunkte wurden in Jahren angegeben (123).

8.3 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen und Tests wurden mithilfe des Statistikprogramms Stata Windowsversion 16.1 (Stata Corp. LP, Collage Station, TX, USA) durchgeführt. Ein p -Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen. Im Rahmen dieser Studie wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt, um herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen FC-Score und klinisch-pathologischen Merkmalen wie histologischer Tumornekrose, LVI, pathologischem T-Stadium, Tumor-Grad, oder Gefäßeinbrüchen festgestellt werden kann. Weitere statistische Analysen, welche im Zuge dieser retrospektiven Studie durchgeführt wurden, waren univariable logistische Regressionsanalysen, Kaplan-Meier Kurven sowie uni- und multivariable Cox Proportional Hazard Modelle. Mithilfe von Log-Rank-Tests konnten die Kaplan-Meier Kurven für die unterschiedlichen FC-Scores (0, 1 und 2 Punkte) miteinander verglichen werden. Der unabhängige Einfluss des FC-Scores auf die Überlebensraten wurde mithilfe der Cox Regressionsanalyse berechnet (123).

8.4 Ethikerklärung

Vor dem Arbeiten mit Patientendaten wurde die Durchführung der Studie durch eine lokale Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft (Ethikvotum EK-Nummer: 32-645 ex 19/20) (123).

9 Ergebnisse

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass ein hoher FC-Score von 2 Punkten mit neg. klinisch-pathologischen Merkmalen wie histologischer Tumornekrose (odds ratio (OR) = 6,67, 95% Konfidenzintervall (CI) 1,35-32,96, $p = 0,020$) und Gefäßinvasion (OR = 4,08, 95%CI 1,18-14,15, $p = 0,0027$) statistisch signifikant assoziiert ist. Bei einem FC-Score von 1 Punkt konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Im Beobachtungszeitraum zeigte sich bei 76 Patient*innen ein lokales Rezidiv oder eine Metastasenbildung nach der radikalen Operation. 59 der UTUC-Patient*innen verstarben an dem UTUC, 64 der Patient*innen verstarben aufgrund einer anderen Erkrankung (123). Die Kaplan-Meier Kurven zeigten, dass höhere FC-Scores auch mit einem statistisch signifikant kürzeren CSS einhergehen (Figure 1, $p=0,0464$). Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kaplan-Meier Kurven, welche das OS (Figure 2, $p=0,1075$), sowie das RFS (Figure 3, $p=0,9242$) für die FC-Scores von 0, 1 oder 2 Punkten zeigten, festgestellt werden (123).

Univariable (Tabelle 9, FC-Score=1: HR=1,90, 95%CI 0,92-3,93, $p=0,085$; FC-Score=2: HR=2,86, 95%CI 1,22-6,72, $p=0,016$) wie auch multivariable (Tabelle 9, FC-Score=1: HR=2,23, 95%CI 1,00-4,97, $p=0,049$; FC-Score=2: HR=1,17, 95%CI 1,00-6,24, $p=0,051$) Cox-Proportional Hazard Modelle zeigten, dass der FC-Score einen signifikanten prognostischen Faktor für das CSS darstellt. In der univariablen Cox-Regressionsanalyse waren auch Gefäßinvasion (Tabelle 9, Gefäßinvasion: HR = 8,384, 95%CI 4,712-14,918, $p=< 0,001$), pathologisches T-Stadium (Tabelle 9, T-Stadium: HR = 2,796, 95%CI 1,612-4,847, $p=< 0,001$), Tumor-Grad (Tabelle 9, Tumor-Grad: HR = 2,559, 95%CI 1,517-4,316, $p=< 0,001$) und histologische Tumornekrose (Tabelle 9, Tumornekrose: HR = 3,413, 95%CI 1,897-6,143, $p=< 0,001$) statistisch signifikante Prognosefaktoren für CSS (123). Die univariable Cox-Regressionsanalyse zeigte auch, dass höhere FC-Scores mit statistisch signifikant kürzerem OS assoziiert sind (Tabelle 10, FC-Score=1: HR=1,32, 95%CI 0,70-2,49, $p=0,387$; FC-Score=2: HR=2,19, 95%CI 1,02-4,67, $p=0,043$). In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse konnte dies nicht bestätigt werden (Tabelle 10, FC-Score=1: HR=1,70, 95%CI 0,85-3,41, $p=0,132$; FC-Score=2: HR=2,10, 95%CI 0,93-4,71, $p=0,073$) (123).

In uni- sowie multivariablen Cox-Regressionsanalysen konnte nicht gezeigt werden, dass der FC-Score einen statistisch signifikanten Prognosefaktor für das RFS darstellt (Tabelle 11) (123).

Tabelle 8: Studienpopulation (123)

		Studienkohorte (n=170)		
		n (% fehlend)		p-value
Demografische Variablen				
Geschlecht		170 (0%)		0,180
	weiblich		70 (41,18%)	
	männlich		100 (58,82%)	
Alter (in Jahren)		170 (0%)		0,094
	≤ 65		52 (30,59%)	
	>65		118 (69,41%)	
Tumorvariablen				
pT-Stadium		167 (1,76%)		0,124
	Ta + T1		79 (46,47%)	
	T2 - T4		88 (51,76%)	
Tumor-Grad		170 (0%)		0,137
	G1 + G2		91 (53,53%)	
	G3 + G4		79 (46,47%)	
multifokales UTUC		170 (0%)		0,059
	nein		138 (81,18%)	
	ja		32 (18,82%)	
Lokalisation: Nierenbecken		170 (0%)		0,278
	nein		70 (41,18 %)	
	ja		100 (58,82%)	
Tumornekrose		169 (0,59%)		0,041
	nein		139 (81,76%)	
	ja		30 (18,24%)	
Gefäßinvasion		170 (0%)		0,032
	nein		139 (81,76%)	
	ja		31 (18,24%)	
Lymphovaskuläre Invasion		170 (0%)		0,023
	N0 + NX		159 (93,53%)	
	N1 - N3		11 (6,47%)	
FC-SCORE		170 (0%)		
	0		38 (22,35%)	
	1		95 (55,88%)	
	2		37 (21,76%)	

Tabelle 9: Uni- und multivariable Cox-Regressionsanalyse betreffend CSS (123)

(HR = Hazard Ratio, CI)

Variable	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Geschlecht				
Männlich	1 (Referenz)			
Weiblich	1,256 (0,751-2,101)	0,385		
Alter				
≤ 65	1 (Referenz)			
>65	1,429 (0,804-2,542)	0,224		
Multifokalität				
nein	1 (Referenz)			
ja	1,513 (0,841-2,720)	0,167		
Lokalisation: Nierenbecken				
nein	1 (Referenz)			
ja	1,280 (0,758-2,161)	0,355		
Gefäßinvasion				
nein	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
ja	8,384 (4,712-14,918)	< 0,001	6,464 (3,184-13,123)	< 0,001
pT-Stadium				
Ta + T1	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
T2 - T4	2,796 (1,612-4,847)	< 0,001	1,648 (0,864-3,143)	0,130
Tumor-Grad				
G1 + G2	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
G3 + G4	2,559 (1,517-4,316)	< 0,001	1,689 (0,938-3,042)	0,081
Lymphovaskuläre Invasion				
N0 + NX	1 (Referenz)			
N1 – N3	2,549 (0,914-7,109)	0,074		
Tumornekrose				
nein	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
ja	3,413 (1,897-6,143)	< 0,001	0,994 (0,491-2,014)	0,987
FC-SCORE				
0	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
1	1,898 (0,916-3,934)	0,085	2,233 (1,003-4,970)	0,049
2	2,861 (1,219-6,720)	0,016	2,494 (0,997-6,239)	0,051

Tabelle 10: Uni- und multivariable Cox-Regressionsanalyse betreffend OS (123)

(HR, CI)

Variable	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Geschlecht				
Männlich	1 (Referenz)			
Weiblich	1,168 (0,711-1,919)	0,539		
Alter				
≤ 65	1 (Referenz)			
>65	1,499 (0,859-2,616)	0,154		
Multifokalität				
nein	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
ja	2,029 (1,195-3,445)	0,009	2,325 (1,268-4,262)	0,006
Lokalisation: Nierenbecken				
nein	1 (Referenz)			
ja	1,277 (0,772-2,110)	0,341		
Gefäßinvasion				
nein	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
ja	7,747 (4,415-13,594)	< 0,001	6,930 (3,485-13,780)	< 0,001
pT-Stadium				
Ta + T1	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
T2 - T4	2,236 (1,342-3,725)	0,002	1,425 (0,776-2,619)	0,254
Tumor-Grad				
G1 + G2	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
G3 + G4	2,435 (1,478-4,012)	<0,001	1,671 (0,944-2,957)	0,078
Lymphovaskuläre Invasion				
N0 + NX	1 (Referenz)			
N1 – N3	2,416 (0,869-6,715)	0,091		
Tumornekrose				
nein	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
ja	3,144 (1,762-5,608)	<0,001	0,736 (0,342-1,581)	0,432
FC-SCORE				
0	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
1	1,322 (0,702-2,488)	0,387	1,704 (0,852-3,408)	0,132
2	2,188 (1,024-4,674)	0,043	2,098 (0,934-4,715)	0,073

Tabelle 11: Uni- und multivariable Cox-Regressionsanalyse betreffend RFS (123)

(HR, CI)

Variable	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Geschlecht				
Männlich	1 (Referenz)			
Weiblich	1,343 (0,853-2,114)	0,203		
Alter				
≤ 65	1 (Referenz)			
>65	0,946 (0,586-1,527)	0,820		
Multifokalität				
nein	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
ja	2,121 (1,306-3,446)	0,002	1,790 (1,031-3,107)	0,038
Lokalisation: Nierenbecken				
nein	1 (Referenz)			
ja	1,311 (0,825-2,085)	0,252		
Gefäßinvasion				
nein	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
ja	3,785 (2,281-6,279)	< 0,001	3,266 (1,691-6,308)	< 0,001
pT-Stadium				
Ta + T1	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
T2 - T4	1,709 (1,073-2,722)	0,024	1,076 (0,601-1,926)	0,806
Tumor-Grad				
G1 + G2	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
G3 + G4	1,824 (1,159-2,869)	0,009	1,439 (0,866-2,388)	0,160
Lymphovaskuläre Invasion				
N0 + NX	1 (Referenz)			
N1 – N3	2,197 (0,875-5,519)	0,094		
Tumornekrose				
nein	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
ja	2,498 (1,458-4,282)	0,001	1,027 (0,511-2,063)	0,940
FC-SCORE				
0	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
1	0,976 (0,568-1,675)	0,929	1,005 (0,561-1,799)	0,988
2	1,103 (0,552-2,202)	0,781	0,930 (0,453-1,907)	0,843

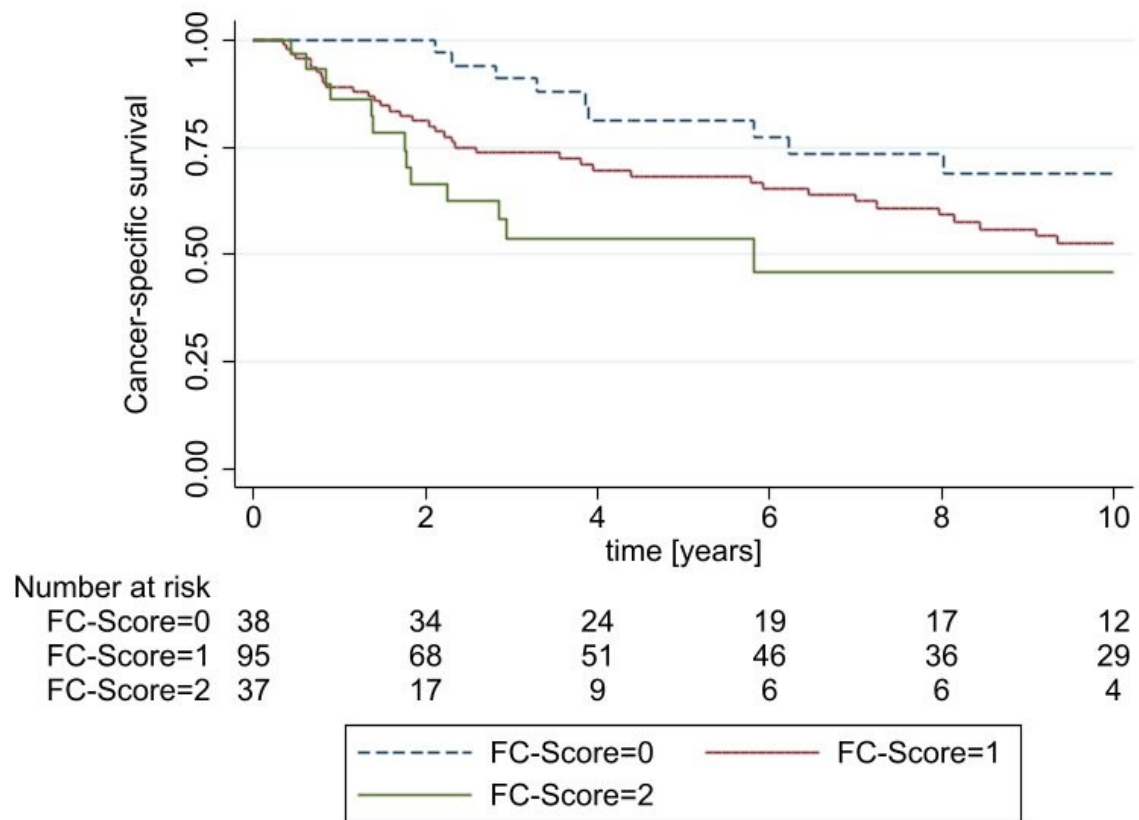


Figure 1: Kaplan-Meier Kurve zeigt Cancer-specific survival für FC-Score von 0, 1 und 2 Punkten

Vergleiche: Egger V, Hutterer GC, Mischinger J, Seles M, Pichler R, Mannweiler S, et al. Preoperative fibrinogen/CRP score predicts survival in upper urothelial tract carcinoma patients undergoing radical curative surgery. World J Urol. 2023 Apr 6; (123)

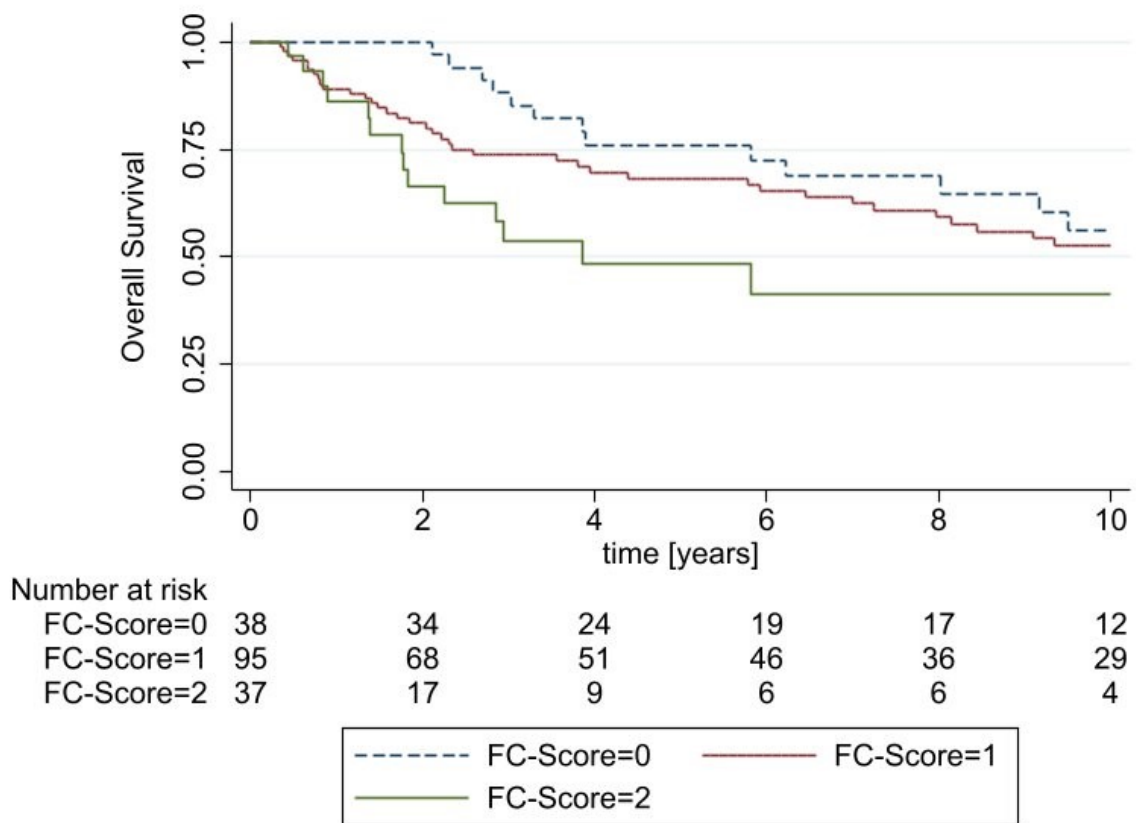


Figure 2: Kaplan-Meier Kurve zeigt Overall survival für FC-Score von 0, 1 und 2 Punkten

Vergleiche: Egger V, Hutterer GC, Mischinger J, Seles M, Pichler R, Mannweiler S, et al. Preoperative fibrinogen/CRP score predicts survival in upper urothelial tract carcinoma patients undergoing radical curative surgery. World J Urol. 2023 Apr 6; (123)

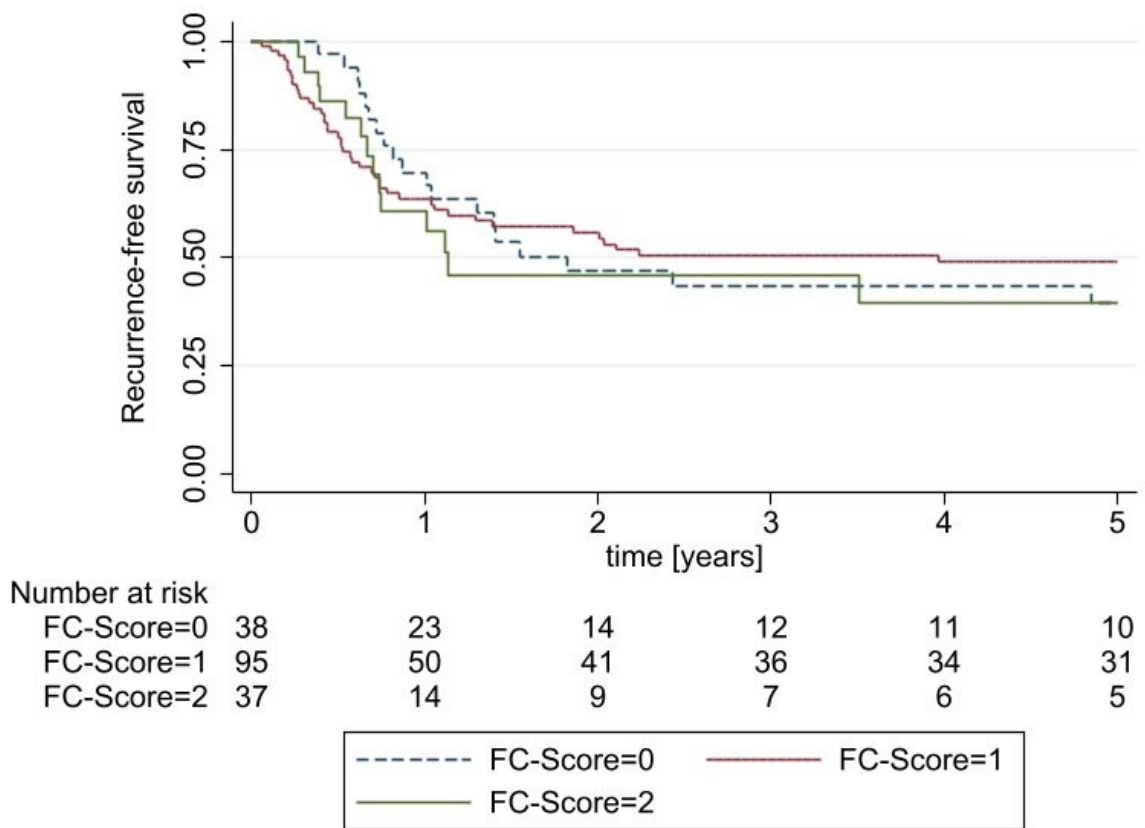


Figure 3: Kaplan-Meier Kurve zeigt Recurrence-free survival für FC-Score von 0, 1 und 2 Punkten

Vergleiche: Egger V, Hutterer GC, Mischinger J, Seles M, Pichler R, Mannweiler S, et al. Preoperative fibrinogen/CRP score predicts survival in upper urothelial tract carcinoma patients undergoing radical curative surgery. World J Urol. 2023 Apr 6; (123)

10 Diskussion

Die meisten klinisch relevanten und verlässlichen Prognosefaktoren bei UTUC-Patient*innen sind postoperativ erhebbar (8). Für eine personalisierte Therapie der Patient*innen sind jedoch prognostische Faktoren und Nomogramme, die bereits präoperativ erfasst werden können, von größter Bedeutung (61). Durch eine optimierte Risikostratifizierung kann eine adäquate individualisierte und Patientenzentrierte Therapie ermöglicht werden (61), wobei präoperative Laborparameter, wie Fibrinogen und CRP einfach, Rel. Kostengünstig und schnell erhoben werden können (151).

Bei Fibrinogen und CRP handelt es sich, wie bereits erwähnt, um Akute-Phase Proteine (128). Durch Infektionen, Gewebeschäden, Störungen der Homöostase oder einem metabolischen Ungleichgewicht kommt es zur Aktivierung des Immunsystems und zur Ausschüttung von Akute-Phase Proteinen (128). Diese Immunvermittelten Vorgänge in unserem Körper dienen der Verteidigung und der Reparatur von Gewebeschäden mit dem Ziel der Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Homöostase (128).

Systemische Entzündungen spielen zudem eine zentrale Rolle in der Karzinogenese (115). Colotta et al. zeigten auf, dass die Malignom-assoziierte Inflammation den siebten „hallmark of cancer“ darstellt (114). Einerseits fördern chronische Entzündungen die Entstehung, Zellproliferation, Angiogenese, Invasion und Metastasenbildung von Malignomen (116,154). Andererseits begünstigen manche maligne Tumore die Entstehung eines inflammatorischen Tumor-Microenvironment, welches zahlreiche Entzündungszellen und Mediatoren beinhaltet (154).

Zahlreiche Publikation haben den Stellenwert von möglichen Prognosefaktoren, die in Entzündungsprozesse involviert sind und Zeichen einer systemischen Inflammation darstellen, untersucht (65–68,117–127,155,156). Viele dieser Veröffentlichungen zeigen, dass diese statistisch signifikante und verlässliche Prognosefaktoren beim UTUC und bei anderen Malignomen darstellen (65–68,117–127). Die Kombination aus präoperativem Fibrinogen und CRP als prognostischer Score eignet sich als Index besonders gut, aufgrund der unterschiedlichen Plasma-Halbwertszeiten der beiden Akute-Phase Proteine (131,132). Während Fibrinogen eine relativ lange Plasma-Halbwertszeit (HWZ) von 100 Stunden hat, ist CRP durch eine kurze Plasma-HWZ von 19 Stunden charakterisiert (131,132).

Somit werden sowohl kurz- als auch langfristige Entzündungsprozesse erfasst (123). Eine CRP-Erhöhung ist auch häufig infektiös bedingt (123). Wenn jedoch beide Laborwerte erhöht sind, ist eine infektiöse Ursache eher unwahrscheinlich (123). Zudem war kurze Zeit nach der Blutabnahme bei allen eingeschlossenen Studienpatient*innen die Durchführung einer radikalen Operation möglich (123). Dieser Umstand spricht auch gegen das Vorliegen einer Infektion zu diesem Zeitpunkt (123).

Mögliche Limitationen dieser Studie sind (123):

- die relativ geringe Anzahl an Studienpatient*innen
- möglicher Selektionsbias aufgrund des Studiendesigns
- eine infektiöse Ursache kann für die Erhöhung der beiden Laborwerte nicht ausgeschlossen werden
- unter den ausgeschlossenen Patient*innen fanden sich eine höhere Anzahl von multifokal auftretenden Urothelkarzinomen

Größere Studien mit mehr UTUC-Patient*innen sind erforderlich, um die Resultate dieser Studie zu bestätigen bzw. zu bekräftigen (123).

11 Conclusio

Diese retrospektive Studie zeigt, dass der FC-Score einen statistisch signifikanten Prognosefaktor für das CSS bei UTUC-Patient*innen repräsentiert, bei welchen eine RNU durchgeführt wurde (123).

Literaturverzeichnis

1. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF. Effect of Smoking on Outcomes of Urothelial Carcinoma: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*. 2014 Apr;65(4):742–54.
2. Petros FG. Epidemiology, clinical presentation, and evaluation of upper-tract urothelial carcinoma. *Transl Androl Urol*. 2020 Aug;9(4):1794–8.
3. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
4. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol*. 2021 Jan;79(1):62–79.
5. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, Fritsche HM, Rink M, Kassouf W, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*. 2017 Mar;35(3):379–87.
6. Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM, Tolley DA, McNeill SA. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int*. 2005 Apr;95(6):791–3.
7. Yates DR, Catto JWF. Distinct patterns and behaviour of urothelial carcinoma with respect to anatomical location: how molecular biomarkers can augment clinico-pathological predictors in upper urinary tract tumours. *World J Urol*. 2013 Feb;31(1):21–9.
8. Roupret M, Gontero P, Birtle A, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, Liedberg F, et al. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma - INTRODUCTION - Uroweb [Internet]. Uroweb - European Association of Urology. [cited 2023 Mar 11]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma>
9. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2009 Nov;104(10):1436–40.
10. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, Ross RK, Schoenberg JB, Yu MC, et al. Cigarette Smoking and Cancers of the Renal Pelvis and Ureter. :4.
11. Shinka T, Miyai M, Sawada Y, Inagaki T, Okawa T. FACTORS AFFECTING THE OCCURRENCE OF UROTHELIAL TUMORS IN DYE WORKERS EXPOSED TO AROMATIC MINES. *Int J Urol*. 1995 Sep;2(4):243–8.
12. Boot A, Jiang N, Rozen SG. Toward clinical understanding of aristolochic acid upper-tract urothelial carcinoma. *Theranostics*. 2020 Apr 21;10(12):5578–80.
13. Han J, Xian Z, Zhang Y, Liu J, Liang A. Systematic Overview of Aristolochic Acids: Nephrotoxicity, Carcinogenicity, and Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol*

- [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 9];10. Available from:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00648>
14. Stefanovic V, Radovanovic Z. Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2008 Feb;5(2):105–12.
 15. Jelaković B, Karanović S, Vuković-Lela I, Miller F, Edwards K, Nikolić J, et al. Aristolactam-DNA Adducts in the Renal Cortex: Biomarker of Environmental Exposure to Aristolochic Acid. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(6):559–67.
 16. Moriya M, Slade N, Brdar B, Medverec Z, Tomic K, Jelaković B, et al. TP53 Mutational signature for aristolochic acid: an environmental carcinogen. *Int J Cancer*. 2011;129(6):1532–6.
 17. Zaitso M, Kawachi I, Takeuchi T, Kobayashi Y. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer Epidemiol*. 2017 Jun;48:36–40.
 18. Lonati C, Simeone C, Suardi N, Spiess PE, Necchi A, Moschini M. Genitourinary manifestations of Lynch syndrome in the urological practice. *Asian J Urol*. 2022 Oct;9(4):443.
 19. Lonati C, Necchi A, Gómez Rivas J, Afferi L, Laukhtina E, Martini A, et al. Upper Tract Urothelial Carcinoma in the Lynch Syndrome Tumour Spectrum: A Comprehensive Overview from the European Association of Urology - Young Academic Urologists and the Global Society of Rare Genitourinary Tumors. *Eur Urol Oncol*. 2022 Feb;5(1):30–41.
 20. Tutlewska K, Lubinski J, Kurzawski G. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome – literature review. *Hered Cancer Clin Pract*. 2013 Aug 12;11(1):9.
 21. Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer*. 2013 Jun 1;12(2):229–40.
 22. Sehgal R, Sheahan K, O’Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch syndrome: an updated review. *Genes*. 2014 Jun 27;5(3):497–507.
 23. Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)/Lynch Syndrome. *Dtsch Ärztebl Int*. 2013 Jan;110(3):32–8.
 24. Knudson AG. Hereditary cancer: Two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996 Mar;122(3):135–40.
 25. Pradere B, Lotan Y, Roupret M. Lynch syndrome in upper tract urothelial carcinoma: significance, screening, and surveillance. *Curr Opin Urol*. 2017 Jan;27(1):48–55.
 26. Mork M, Hubosky SG, Rouprêt M, Margulis V, Raman J, Lotan Y, et al. Lynch Syndrome: A Primer for Urologists and Panel Recommendations. *J Urol*. 2015 Jul;194(1):21–9.

27. Colin P, Seisen T, Mathieu R, Shariat SF, Rouprêt M. Lynch syndrome and exposure to aristolochic acid in upper-tract urothelial carcinoma: its clinical impact? *Transl Androl Urol.* 2016 Oct;5(5):64854–64654.
28. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999 Jun;116(6):1453–6.
29. Macrae F, Harris M. Re: Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2005 Jun 15;97(12):936–7.
30. Rink M, Robinson BD, Green DA, Cha EK, Hansen J, Comploj E, et al. Impact of Histological Variants on Clinical Outcomes of Patients with Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol.* 2012 Aug;188(2):398–404.
31. Kim JK, Moon KC, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Variant histology as a significant predictor of survival after radical nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2017 Jul 1;35(7):458.e9–458.e15.
32. Giudici N, Bonne F, Blarer J, Minoli M, Krentel F, Seiler R. Characteristics of upper urinary tract urothelial carcinoma in the context of bladder cancer: a narrative review. *Transl Androl Urol.* 2021 Oct;10(10):4036–50.
33. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, O’Sullivan B, Mason M, Asamura H, et al. *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition | UICC [Internet].* 8. Edition. The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
34. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol.* 2017 Nov 1;72(5):801–13.
35. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H, Organization WH. Histological typing of urinary bladder tumours [Internet]. World Health Organization; 1973 [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41533>
36. Compérat EM, Burger M, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, Rouprêt M, et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016.” *Eur Urol Focus.* 2019 May;5(3):457–66.
37. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1):106–19.

38. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: A series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1224–33.
39. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol*. 2012 Apr;9(4):218–26.
40. Oosterlinck W. EAU Guidelines on Diagnosis and Treatment of Upper Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2004 Aug;46(2):147–54.
41. Hall C, Womack S, Sagalowsky A, Carmody T, Erickstad M, Rohrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology*. 1998 Oct 1;52(4):594–601.
42. Inman BA, Tran VT, Fradet Y, Lacombe L. Carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer*. 2009;115(13):2853–62.
43. Gasser T. *Basiswissen Urologie*. 7. Auflage. Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2019.
44. Verhoest G, Shariat SF, Chromecki TF, Raman JD, Margulis V, Novara G, et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J Urol*. 2011 Aug;29(4):495–501.
45. Lucca I, Leow JJ, Shariat SF, Chang SL. Diagnosis and Management of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Apr;29(2):271–88.
46. Tufano A, Cordua N, Nardone V, Ranavolo R, Flammia RS, D’Antonio F, et al. Prognostic Significance of Organ-Specific Metastases in Patients with Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Clin Med*. 2022 Jan;11(18):5310.
47. Kavuru V, Vu T, Karageorge L, Choudhury D, Senger R, Robertson J. Dipstick analysis of urine chemistry: benefits and limitations of dry chemistry-based assays. *Postgrad Med*. 2020 Apr 2;132(3):225–33.
48. Schmitz-Dräger BJ, Kuckuck EC, Zuiverloon TCM, Zwarthoff EC, Saltzman A, Srivastava A, et al. Microhematuria assessment an IBCN consensus—Based upon a critical review of current guidelines. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2016 Oct;34(10):437–51.
49. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology* [Internet]. 2001 Apr [cited 2023 Mar 12];57(4). Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5450369.han.medunigraz.at/11306357/>
50. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2020 May 1;38(5):1165–75.

51. Kawashima A, Glockner JF, King BF. CT urography and MR urography. *Radiol Clin North Am.* 2003 Sep;41(5):945–61.
52. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW, et al. Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Urography for Upper Urinary Tract Malignancy. *J Urol.* 2010 Apr;183(4):1330–6.
53. Memarsadeghi M, Riccabona M, Heinz-Peer G. MR-Urographie: Prinzipien, Untersuchungstechniken, Indikationen. *Radiol.* 2005 Oct 1;45(10):915–23.
54. Aydh A, Abufaraj M, Mori K, Quhal F, Pradere B, Motlagh RS, et al. Performance of fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography-computed tomography imaging for lymph node staging in bladder and upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *Arab J Urol [Internet].* 2020 Oct 12 [cited 2023 Mar 12];19(1). Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5450487.han.medunigraz.at/33763249/>
55. Shariat SF, Xylinas E. *Upper Tract Urothelial Carcinoma.* Springer New York Heidelberg Dordrecht London; 198 p.
56. Messer, Shariat SF, Brien, Mp, Ng CK, Scherr, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int [Internet].* 2011 Sep [cited 2023 Mar 12];108(5). Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b54504d3.han.medunigraz.at/21320275/>
57. Malm C, Grahn A, Jaremko G, Tribukait B, Brehmer M. Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma: how samples are collected matters. *Scand J Urol.* 2017 Mar 4;51(2):137–45.
58. Nowak Ł, Krajewski W, Chorbińska J, Kielb P, Sut M, Moschini M, et al. The Impact of Diagnostic Ureteroscopy Prior to Radical Nephroureterectomy on Oncological Outcomes in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021 Jan;10(18):4197.
59. Subiela JD, Territo A, Mercadé A, Balaña J, Aumatell J, Calderon J, et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol [Internet].* 2020 Nov [cited 2023 Mar 26];46(11). Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5n1052e.han.medunigraz.at/32674841/>
60. Abouelkheir R, Elawdy M, Taha D, El-Hamid M, Osman Y, El-Diasty T. The accuracy of computed tomography in the diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma in correlation with the final histopathology: A retrospective study in 275 patients at a Tertiary Urology Institute. *Urol Ann.* 2021;13(4):356.
61. Mbeutcha A, Rouprêt M, Kamat AM, Karakiewicz PI, Lawrentschuk N, Novara G, et al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *World J Urol.* 2017 Mar 1;35(3):337–53.

62. Soria F, Giordano A, D'Andrea D, Moschini M, Rouprêt M, Margulis V, et al. Prognostic value of the systemic inflammation modified Glasgow prognostic score in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) treated with radical nephroureterectomy: Results from a large multicenter international collaboration. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2020 Jun;38(6):602.e11-602.e19.
63. Xylinas E, Kluth LA, Passoni N, Trinh QD, Rieken M, Lee RK, et al. Prediction of Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy: Development of a Clinical Decision-making Tool. *Eur Urol*. 2014 Mar 1;65(3):650–8.
64. Ishioka J, Saito K, Kijima T, Nakanishi Y, Yoshida S, Yokoyama M, et al. Risk stratification for bladder recurrence of upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: Risk stratification for bladder recurrence of UTUC after RNU. *BJU Int*. 2015 May;115(5):705–12.
65. Dalpiaz O, Pichler M, Mannweiler S, Martín Hernández JM, Stojakovic T, Pummer K, et al. Validation of the pretreatment derived neutrophil–lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer*. 2014 May;110(10):2531–6.
66. Dalpiaz O, Krieger D, Ehrlich GC, Pohlmann K, Stojakovic T, Pummer K, et al. Validation of the Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in a European Cohort of Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urol Int*. 2017;98(3):320–7.
67. Mori K, Resch I, Miura N, Laukhtina E, Schuettfort VM, Pradere B, et al. Prognostic role of the systemic immune–inflammation index in upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy: results from a large multicenter international collaboration. *Cancer Immunol Immunother*. 2021 Sep;70(9):2641–50.
68. Hutterer GC, Sobolev N, Ehrlich GC, Gutsch T, Stojakovic T, Mannweiler S, et al. Pretreatment lymphocyte–monocyte ratio as a potential prognostic factor in a cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Pathol*. 2015 May;68(5):351–5.
69. Pallauf P, König F, D'Andrea D, Laukhtina E, Mostafaei H, Motlagh RS, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Nomograms After UTUC Surgery. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jan 7 [cited 2023 Mar 14];12. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5750258.han.medunigraz.at/35847838/>
70. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, Valderrama BP, Powles T, Bellmunt J. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. *Eur Urol*. 2021 May;79(5):635–54.
71. Oswald D, Pallauf M, Deininger S, Törzsök P, Sieberer M, Eiben C. Neoadjuvant Chemotherapy before Nephroureterectomy in High-Risk Upper Tract Urothelial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* [Internet]. 2022 Apr 10 [cited 2023 Mar 15];14(19). Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5wz004a.han.medunigraz.at/36230764/>

72. Zennami K, Sumitomo M, Takahara K, Nukaya T, Takenaka M, Fukaya K, et al. Two cycles of neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with high-risk upper tract urothelial carcinoma. *Bju Int.* 2021 Mar;127(3):332.
73. Benamran D, Seisen T, Naoum E, Vaessen C, Parra J, Mozer P, et al. Risk stratification for upper tract urinary carcinoma. *Transl Androl Urol [Internet]*. 2020 Aug [cited 2023 Mar 25];9(4). Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5n101ff.han.medunigraz.at/32944543/>
74. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, Droller M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy: ASSOCIATION OF AGE WITH OUTCOMES OF UPPER TRACT UROTHELIAL CARCINOMA. *BJU Int.* 2009 Nov 13;105(12):1672–7.
75. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, Fritsche HM, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol.* 2011 Aug;29(4):481–6.
76. Fernández MI, Shariat SF, Margulis V, Bolenz C, Montorsi F, Suardi N, et al. Evidence-based Sex-related Outcomes After Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: Results of Large Multicenter Study. *Urology.* 2009 Jan;73(1):142–6.
77. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky AI, Roscigno M, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2011 Nov 1;29(6):716–23.
78. Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2013 Aug 1;31(6):904–8.
79. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, Miyajima A, Mikami S, Jinzaki M, et al. Preoperative Hydronephrosis Grade Independently Predicts Worse Pathological Outcomes in Patients Undergoing Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol.* 2011 May;185(5):1621–6.
80. Vater J, Töpfer L. *Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie.* 5. Auflage. Deutschland, München: Elsevier GmbH; 2019.
81. Yuan Y, Wang Y, Zhang N, Mao X, Huang Y, Huang J, et al. Influence of American Society of Anesthesiologists Score on Oncologic Outcomes in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma After Radical Nephroureterectomy: A Large-Sample Study in Two Institutions. *Front Oncol.* 2021;11:723669.
82. Tai Y, Chen C, Huang C, Tai H, Wang S, Pu Y. Diabetes mellitus with poor glycemic control increases bladder cancer recurrence risk in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 Mar;31(3):307–14.

83. Yang Z, Bai Y, Hu X, Wang X, Han P. The Prognostic Value of Body Mass Index in Patients With Urothelial Carcinoma After Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dose-Response Publ Int Hormesis Soc.* 2020;18(4):1559325820979247.
84. Murakami Y, Matsumoto K, Ikeda M, Utsunomiya T, Hirayama T, Koguchi D, et al. Impact of body mass index on the oncological outcomes of patients with upper and lower urinary tract cancers treated with radical surgery: A multi-institutional retrospective study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018 Aug;14(4):310–7.
85. Matsumoto K, Novara G, Gupta A, Margulis V, Walton TJ, Roscigno M, et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study: *ETHNIC DIFFERENCES IN UPPER TRACT UROTHELIAL CARCINOMA OUTCOMES.* *BJU Int.* 2011 Oct;108(8b):E304–9.
86. Nowak Ł, Krajewski W, Łaszkiwicz J, Małkiewicz B, Chorbińska J, Del Giudice F, et al. The Impact of Surgical Waiting Time on Oncological Outcomes in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Nephroureterectomy: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022 Jul 11;11(14):4007.
87. Sundi D, Svatek RS, Margulis V, Wood CG, Matin SF, Dinney CP, et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. *Urol Oncol.* 2012;30(3):266–72.
88. Veccia A, Antonelli A, Martini A, Falagarino U, Carrieri G, Grob MB, et al. Ureteral location is associated with survival outcomes in upper tract urothelial carcinoma: A population-based analysis. *Int J Urol.* 2020 Nov;27(11):966–72.
89. Krajewski W, Nowak Ł, Małkiewicz B, Chorbińska J, Kiełb P, Poterek A, et al. The Impact of Primary Tumor Location on Long-Term Oncological Outcomes in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Radical Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2021 Dec 14;11(12):1363.
90. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, Godoy G, Adamy A, Kaag M, et al. The effect of tumor location on prognosis in patients treated with radical nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Eur Urol.* 2010 Oct;58(4):574–80.
91. Joshi SS, Quast LL, Chang SS, Patel SG. Effects of tumor size and location on survival in upper tract urothelial carcinoma after nephroureterectomy. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India.* 2018;34(1):68–73.
92. Kim HS, Ku JH, Jeong CW, Kwak C, Kim HH. Laparoscopic radical nephroureterectomy is associated with worse survival outcomes than open radical nephroureterectomy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol.* 2016 Jun 1;34(6):859–69.
93. Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Lam T, et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2019 Mar;5(2):205–23.

94. Piszczek R, Nowak Ł, Krajewski W, Chorbińska J, Poletajew S, Moschini M, et al. Oncological outcomes of laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper tract urothelial carcinoma: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2021 Apr 21;19(1):129.
95. Peyrottes A, Califano G, Ouzaid I, Lainé-Caroff P, Long Depaquit T, Hermieu JF, et al. Lymph Node Dissection During Radical Nephro-Ureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Review. *Front Surg*. 2022;9:852969.
96. Zhao Y, Deng FM, Melamed J, Huang WC, Huang H, Ren Q. Diagnostic role of urine cytology and ureteroscopic biopsies in detection of high grade upper tract urothelial carcinoma. *Am J Clin Exp Urol*. 2021;9(3):221–8.
97. Wang L, Pambuccian SE, Wojcik EM, Barkan GA. Diagnosis of upper tract urothelial carcinoma—a comparative study of urinary cytology and surgical biopsy. *J Am Soc Cytopathol*. 2015 Jan 1;4(1):3–9.
98. Otto W, Shariat SF, Fritsche HM, Gupta A, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Concomitant carcinoma in situ as an independent prognostic parameter for recurrence and survival in upper tract urothelial carcinoma: a multicenter analysis of 772 patients. *World J Urol*. 2011 Aug 1;29(4):487–94.
99. Gao X, Ma Y, Chen G, Chen J, Li H, Li H, et al. Concomitant carcinoma in situ as a prognostic factor in the upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2020 Jun 1;38(6):574–81.
100. Stangl-Kremser J, Muto G, Grosso AA, Briganti A, Comperat E, Di Maida F, et al. The impact of lymphovascular invasion in patients treated with radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: An extensive updated systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2022 Jun 1;40(6):243–61.
101. Marchioni M, Primiceri G, Cindolo L, Hampton LJ, Grob MB, Guruli G, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2017 Sep;120(3):313–9.
102. Mertens LS, Sharma V, Matin SF, Boorjian SA, Houston Thompson R, van Rhijn BWG, et al. Bladder Recurrence Following Upper Tract Surgery for Urothelial Carcinoma: A Contemporary Review of Risk Factors and Management Strategies. *Eur Urol Open Sci*. 2023 Jan 28;49:60–6.
103. Wu P, Zhu G, Wei D, Liu S, Walsh K, Li D, et al. Prophylactic intravesical chemotherapy decreases bladder tumor recurrence after nephroureterectomy for primary upper tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta- analysis.
104. Dobé TR, Califano G, von Rundstedt FC, Ouzaid I, Albisinni S, Aziz A, et al. Postoperative Chemotherapy Bladder Instillation After Radical Nephroureterectomy: Results of a European Survey from the Young Academic Urologist Urothelial Cancer Group. *Eur Urol Open Sci*. 2020 Nov 6;22:45–50.

105. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, Margulis V, Novara G, Scherr DS, et al. The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2012 Feb;61(2):245–53.
106. Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Leibl S, Rehak P, Zigeuner R. Tumor Necrosis as Prognostic Indicator in Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *J Urol*. 2006 Sep 1;176(3):910–4.
107. Shibing Y, Liangren L, Qiang W, Hong L, Turun S, Junhao L, et al. Impact of tumour size on prognosis of upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 795 cases. *BJU Int*. 2016 Dec;118(6):902–10.
108. Ma R, Liu Z, Cheng Y, Zhou P, Pan Y, Bi H, et al. Prognostic Value of Tumor Size in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2022 Aug;42:19–29.
109. Rouprêt M, Fromont G, Azzouzi AR, Catto JW, Vallancien G, Hamdy FC, et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 2005 Jun;65(6):1233–7.
110. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Roupret M, et al. Prognostic Factors in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinomas: A Comprehensive Review of the Current Literature. *Eur Urol*. 2012 Jul 1;62(1):100–14.
111. van Oers JMM, Zwarthoff EC, Rehman I, Azzouzi AR, Cussenot O, Meuth M, et al. FGFR3 Mutations Indicate Better Survival in Invasive Upper Urinary Tract and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2009 Mar 1;55(3):650–8.
112. Favaretto RL, Zequi SC, Oliveira RAR, Santana T, Costa WH, Cunha IW, et al. Tissue-based molecular markers in upper tract urothelial carcinoma and their prognostic implications. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2018;44(1):22–37.
113. Mori K, Janisch F, Mostafaei H, Lysenko I, Kimura S, Egawa S, et al. Prognostic value of preoperative blood-based biomarkers in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2020 May;38(5):315–33.
114. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009 Jul 1;30(7):1073–81.
115. Luo Z, Jiao B, Huang T, Zhao H, Zhang G. What is the Role of the Preoperative Blood-Based Inflammation Biomarkers in the Prognosis of Upper Tract Urothelial Carcinoma With Radical Nephroureterectomy? A Single-Centre Retrospective Study. *Technol Cancer Res Treat*. 2022 May 18;21:15330338221095668.
116. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011 Mar;144(5):646–74.
117. Szkandera J, Pichler M, Liegl-Atzwanger B, Absenger G, Stotz M, Ploner F, et al. The elevated pre-operative plasma fibrinogen level is an independent negative

- prognostic factor for cancer-specific, disease-free and overall survival in soft-tissue sarcoma patients. *J Surg Oncol*. 2014 Feb;109(2):139–44.
118. Riedl JM, Posch F, Moik F, Bezan A, Szkandera J, Smolle MA, et al. Inflammatory biomarkers in metastatic colorectal cancer: prognostic and predictive role beyond the first line setting. *Oncotarget*. 2017 Oct 4;8(56):96048–61.
 119. Barth DA, Brenner C, Riedl JM, Prinz F, Klocker EV, Schlick K, et al. External validation of the prognostic relevance of the advanced lung cancer inflammation index (ALI) in pancreatic cancer patients. *Cancer Med*. 2020 Jun 14;9(15):5473–9.
 120. Winder T, Posch F, Asamer E, Stotz M, Siebenhüner A, Schlick K, et al. An elevated fibrinogen/CRP ratio predicts a remarkable survival advantage in patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2016 Oct;27:vi231.
 121. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, Kapp KS, et al. An elevated preoperative plasma fibrinogen level is associated with poor disease-specific and overall survival in breast cancer patients. *The Breast*. 2015 Oct;24(5):667–72.
 122. Pichler M, Hutterer GC, Stojakovic T, Mannweiler S, Pummer K, Zigeuner R. High plasma fibrinogen level represents an independent negative prognostic factor regarding cancer-specific, metastasis-free, as well as overall survival in a European cohort of non-metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013 Sep 3;109(5):1123–9.
 123. Egger V, Hutterer GC, Mischinger J, Seles M, Pichler R, Mannweiler S, et al. Preoperative fibrinogen/CRP score predicts survival in upper urothelial tract carcinoma patients undergoing radical curative surgery. *World J Urol*. 2023 Apr 6;
 124. Thurner EM, Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, et al. The elevated C-reactive protein level is associated with poor prognosis in prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2015 Mar;51(5):610–9.
 125. Troppan KT, Melchardt T, Wenzl K, Schlick K, Deutsch A, Bullock MD, et al. The clinical significance of fibrinogen plasma levels in patients with diffuse large B cell lymphoma. *J Clin Pathol*. 2016 Apr;69(4):326–30.
 126. Pichler M, Dalpiaz O, Ehrlich GC, Stojakovic T, Martín Hernández JM, Mannweiler S, et al. Validation of the Preoperative Plasma Fibrinogen Level as a Prognostic Factor in a European Cohort of Patients with Localized Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*. 2014 Apr;191(4):920–5.
 127. Thurner EM, Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, et al. The association of an elevated plasma fibrinogen level with cancer-specific and overall survival in prostate cancer patients. *World J Urol*. 2015 Oct;33(10):1467–73.
 128. Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *N Engl J Med*. 2023 Feb 2;388(5):439–52.
 129. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. Epstein FH, editor. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448–54.

130. Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-Reactive Protein and Cancer—Diagnostic and Therapeutic Insights. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2023 Apr 23];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.595835/full>
131. Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM*. 2003 Oct 1;96(10):711–29.
132. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun 15;111(12):1805–12.
133. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2016 Dec 1;70(6):1052–68.
134. Foerster B, D’Andrea D, Abufaraj M, Broenimann S, Karakiewicz PI, Rouprêt M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol*. 2019 Jul;37(7):430–6.
135. Gallioli A, Boissier R, Territo A, Vila Reyes H, Sanguedolce F, Gaya JM, et al. Adjuvant Single-Dose Upper Urinary Tract Instillation of Mitomycin C After Therapeutic Ureteroscopy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Single-Centre Prospective Non-Randomized Trial. *J Endourol*. 2020 May;34(5):573–80.
136. Pinar U, Callaris G, Grobet-Jeandin E, Grande P, Benamran D, Thibault C, et al. The role of perioperative chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol* [Internet]. 2023 Mar 11 [cited 2023 Apr 23]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04330-1>
137. Go RS, Adjei AA. Review of the Comparative Pharmacology and Clinical Activity of Cisplatin and Carboplatin. *J Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):409–409.
138. Honecker F, Claßen J, Preiß J, Dornoff W. *Taschenbuch Hämatologie und Onkologie, Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie*. 21. Auflage. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2022.
139. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J. *Das Blaue Buch, Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie*. 7. Auflage. Berlin: Springer Verlag GmbH Deutschland; 2020.
140. *caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_de.pdf* [Internet]. [cited 2023 May 1]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_de.pdf
141. Califano G, Ouzaid I, Verze P, Hermieu JF, Mirone V, Xylinas E. Immune checkpoint inhibition in upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. 2021 May 1;39(5):1357–67.

142. bavencio-epar-product-information_de.pdf [Internet]. [cited 2023 May 1]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_de.pdf
143. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2017 Jan 7;389(10064):67–76.
144. keytruda-epar-product-information_de.pdf [Internet]. [cited 2023 May 1]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf
145. Heath EI, Rosenberg JE. The biology and rationale of targeting nectin-4 in urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2021 Feb;18(2):93–103.
146. Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab Vedotin Antibody–Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer Res*. 2016 May 15;76(10):3003–13.
147. enfortumab-vedotin-stellungnahme-20220922.pdf [Internet]. [cited 2023 May 1]. Available from: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/enfortumab_vedotin/enfortumab-vedotin-stellungnahme-20220922.pdf
148. anx_126149_de.pdf [Internet]. [cited 2023 May 1]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130621126149/anx_126149_de.pdf
149. BALVERSA-pi.pdf [Internet]. [cited 2023 May 1]. Available from: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/BALVERSA-pi.pdf>
150. Hasan MN, Rouprêt M, Keeley F, Cracco C, Jones R, Straub M, et al. Consultation on UTUC, Stockholm 2018 aspects of risk stratification: long-term results and follow-up. *World J Urol*. 2019;37(11):2289–96.
151. Gan W, Yi Y, Fu Y, Huang J, Lu Z, Jing C, et al. Fibrinogen and C-reactive protein score is a prognostic index for patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative resection: a prognostic nomogram study. *J Cancer*. 2018 Jan 1;9(1):148–56.
152. Wach J, Apallas S, Schneider M, Güresir A, Schuss P, Herrlinger U, et al. Baseline Serum C-Reactive Protein and Plasma Fibrinogen-Based Score in the Prediction of Survival in Glioblastoma. *Front Oncol*. 2021 Mar 4;11:653614.
153. Tian Y, Gong Y, Pang Y, Wang Z, Hong M. Clinical and prognostic value of preoperative hydronephrosis in upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2016 Jun 21;4:e2144.
154. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):436–44.

155. Barth DA, Riedl JM, Posch F, Smolle MA, Kasperek AK, Niedrist T, et al. Critical evaluation of platelet size as a prognostic biomarker in colorectal cancer across multiple treatment settings: a retrospective cohort study. *Clin Transl Oncol*. 2019 Aug;21(8):1034–43.
156. Riedl JM, Barth DA, Brueckl WM, Zeitler G, Foris V, Mollnar S, et al. C-Reactive Protein (CRP) Levels in Immune Checkpoint Inhibitor Response and Progression in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Bi-Center Study. *Cancers*. 2020 Aug 17;12(8):2319.

Anhang

Originale peer-review Publikation, die während der Durchführung dieser Diplomarbeit entstanden ist:

Egger V, Hutterer GC, Mischinger J, Seles M, Pichler R, Mannweiler S, Huber K, Balihodzic A, Spiegelberg J, Bauernhofer T, Ahyai S, Zigeuner R, Pichler M and. Barth DA. Preoperative fibrinogen/CRP score predicts survival in upper urothelial tract carcinoma patients undergoing radical curative surgery. World Journal of Urology, 06. April 2023.