

**Evaluation der diagnostischen Wertigkeit der
Urinzytologie und molekularer Urinmarker FISH, uCyt+
und NMP22 im Urin der Harnblase zur Diagnostik von
Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Mohrhardt, Sarah

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Schwentner
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Reisenauer

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung	1
1.1. Obere Harntraktumore - Inzidenz und Epidemiologie.....	1
1.2. Ätiologie.....	2
1.3. Symptome.....	4
1.4. Urothelkarzinome im oberen Harntrakt.....	4
1.5. Tumor-Klassifikationen.....	7
1.6. Klinik.....	9
1.6.1. Diagnoseverfahren.....	9
1.6.2. Bildgebung im oberen Harntrakt.....	10
1.6.3. Invasive Diagnostik.....	12
1.6.4. Labordiagnostik – Tumormarker.....	13
1.7. Repräsentatives Patientenbeispiel.....	19
1.8. Therapie/ Nachsorge.....	20
1.9. Prognose.....	23
1.10. Fragestellung.....	25
2. Material-Methoden	26
2.1. Patientenkollektiv/ Patientenrekrutierung.....	26
2.2. Urinprobengewinnung und Fixation.....	26
2.3. Harnmarkertests.....	27
2.4. Datenbank.....	30
2.5. Einschluss- /Ausschlusskriterien.....	31
2.6. Definitives Patientenkollektiv.....	32
2.7. Berechnungen/ Kontingenzanalyse.....	33
2.8. Statistik.....	35
2.9. Ethikvotum.....	36
3. Ergebnisse	37
3.1. Eigenschaften des Kollektivs.....	37
3.2. Ergebnisse der Harnmarker-Tests.....	48
3.2.1. Kontingenzanalysen der Harnmarkertests.....	48
3.2.1.1. Ergebnisse: Urinzytologie.....	48
3.2.1.2. Ergebnisse: FISH.....	51
3.2.1.3. Ergebnisse: Immunocyt/ uCyt+.....	55
3.2.1.4. Ergebnisse: NMP22.....	58
3.3. Übersicht – Vergleich der Testwertigkeiten.....	62

4. Diskussion.....	65
4.1. Evaluation der Studienergebnisse.....	66
4.1.1. Urinzytologie.....	66
4.1.2. FISH.....	71
4.1.3. ImmunoCyt/ uCyt+.....	74
4.1.4. NMP22.....	75
4.2. Evaluation der Patientenkohorte mit Neoblase oder Ileum- Conduit.....	79
4.3. Differenzierungsgrad und Tumorstadien.....	81
4.4. Testergebnisse in Korrelation mit Grading und Staging.....	85
4.5. Schlussfolgerung – Tumordiagnostik im OHT.....	86
4.6. Limitationen	90
5. Zusammenfassung.....	92
6. Literaturverzeichnis.....	94
7. Abkürzungen.....	106
8. Datenschutzerklärung.....	107
9. Publikationen.....	108
10. Danksagung.....	109
11. Lebenslauf.....	110

1. Einleitung

1.1. Obere Harntraktumore - Inzidenz und Epidemiologie

Im Jahr 2012 erkrankten ungefähr 141 140 Personen in den Vereinigten Staaten an einem Tumor im Harntrakt. Davon wurden ca. 64 770 Tumore in der Niere und im Nierenbecken diagnostiziert, ungefähr 2 860 Tumore wurden im Ureter entdeckt (Siegel et al. 2012). Das Bundesministerium für Gesundheit berichtet, dass im Jahre 2004 in Deutschland 17 200 Männer und Frauen an einem Tumor im oberen Harntrakt erkrankt waren. Nierenbeckentumore machen rund 10% aller urothelialen Tumore aus, wobei halb so viele Tumore in Harnleitern entdeckt werden (Siegel et al. 2012).

Kein Unterschied besteht allerdings in der Unterscheidung zwischen rechter und linker Seite (Holmäng and Johansson 2004).

In 2–4% der Fälle kann ein bilaterales Auftreten dieser Tumore möglich sein. Urothelkarzinome des oberen Harntraktes treten bis zu 6% metachron im Sinne eines Rezidivs auf der kontralateralen Seite auf (Rübben et al. 2000). Fast 70% aller Harnleitertumore sind im distalen Drittel, ca. 25% im mittleren Abschnitt und der Rest im proximalen Ureteranteil lokalisiert. In sehr seltenen Fällen, -zu ca. 3%- geht ein Blasentumor in einen Tumor der oberen Harnwege über. Umgekehrt kommt es allerdings in ca. 40% der Fälle nach stattgefundenem oberen Harntraktumor zu einem konsekutiven Harnblasentumor (Alken 1998; Campbell et al. 2007).

Betrachtet man sich den Unterschied zwischen beiden Geschlechtern, so berichtet Lughezzani et al. in seiner Studie von 2 903 Männern und 1 947 Frauen die alle innerhalb der Jahre 1988 bis 2006 wegen eines oberen Harntrakt-Tumors einer Nephroureterektomie unterzogen wurden. Er berichtete in seiner Studie, dass Frauen mehrheitlich (43,1%) eine höhere Invasivität des Primärtumors (pT3) aufzeigten als Männer (39,0%). Außerdem hatten die Frauen wiederum histopathologisch öfters (63,6%) schlechter differenzierte Karzinome (G3/G4-Stadien) im Vergleich zu Männern (59,8%) (Lughezzani et al. 2010).

So sind zwar Männer ungefähr doppelt so oft davon betroffen an einem Tumor im oberen Harntrakt zu erkranken (Jocham and Bähre et al. 2007), Frauen allerdings gefährdeter, aggressiver wachsende obere Harntrakt-Tumore zu erlangen (Lughezzani et al. 2010).

Zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr werden die meisten urothelialen Tumore im oberen Harntrakt bei Patienten diagnostiziert (Rouprêt et al. 2011).

1.2. Ätiologie

Verschiedene Faktoren können eine Ursache für die Entstehung eines Urotheltumor im oberen Harntrakt darstellen. Sowohl exogene als auch endogene Aspekte können einen karzinogenen Charakter zeigen und so die Tumorentstehung fördern. Viele Faktoren ähneln denjenigen, die auch für die Entstehung von Harnblasentumoren verantwortlich sind, wobei andere wiederum sehr spezifisch sind.

So berichtet McLaughlin in seiner Studie, dass der größte Faktor für die Entstehung eines Ureter- oder Nierenbeckentumors das Rauchen sei. Er bewies, dass Raucher ein mindestens dreimal höheres Risiko besitzen. Die Metabolisierung zu N-Hydroxyalanin und die damit toxische Substanz stellt eine zentrale mutagene Rolle dar. Außerdem besteht ein Zusammenhang zur Dauer des Nikotinabusus und der Menge an Zigaretten pro Tag (McLaughlin et al. 1992).

Die Exposition mit Kunst- und Farbstoffen, Teer, Kohle oder Koks stellt einen berufsbezogenen Faktor dar. Eine toxische Wirkung haben in dieser Richtung aromatische Kohlenwasserstoffe, polyzyklische aromatische Hydrogencarbonate und Trichlorethylen (Jensen et al. 1988).

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Entstehung eines oberen Harntrakt-Tumors ist der Missbrauch von phenacethinhaltigen Analgetika. So belegte Stewart in seiner Studie, dass die Tumorprogression von Nierenbeckentumoren in direkter Korrelation mit einem Phenacetin-Abusus steht. Neben Tumoren induziert es zudem eine interstitielle Nephritis und kann eine Fibrosierung der Nierenrinde hervorrufen (Stewart et al. 1999).

Kälble et al. belegte 2001, dass Patienten die an einer Balkan-Nephropathie erkranken, ein 57-mal höheres Risiko haben, ein Urotheltumor im oberen Harntrakt zu entwickeln (Kälble 2001). Die Hauptursache der Balkan-Nephropathie beruht auf dem Verzehr von verunreinigten Weizenprodukten, die durch Aristolochiasäuren eines Ackerunkrauts hervorgerufen werden. Die Folge ist eine durch die entstehenden Stoffwechselprodukte hervorgerufene Mutation des Tumorsuppressorgens p53 (Bamias et al. 2008).

Zusammenhänge zwischen Tumoren im oberen Harntrakt und einer sogenannten „Blackfoot-desease“, die in Regionen Taiwans auftreten, konnten bis heute nicht eindeutig belegt werden. Auch durch eine ständige Irritation der Urothelschleimhaut, beispielsweise bei vorhandenen Steinen/ Konkrementen im Kelchsystem, ist es möglich, eine Tumorentstehung zu induzieren (Rübber et al. 2009).

Zudem können chronische Entzündungen durch die Schwächung des Urothels das Risiko erhöhen, einen oberen Harntrakttumor auszubilden. Iatrogene Einflüsse, wie die Einnahme von alkylierten Chemotherapeutika oder externe Bestrahlungen, die zum Beispiel im Rahmen gynäkologischer Behandlungen durchgeführt werden müssen, potenzieren die Gefahr einer Neoplasie (Jocham et al. 2007)

Ca. 3%–13% Patienten entwickeln nach einem vorangegangenen Harnblasentumor einen Tumor im oberen Harntrakt. Mögliche Ursachen dafür könnten eine erhöhte Kanzerogenexposition oder durch einen vesikorenenalen Reflux versprengte Tumorzellen in Ureterabschnitte sein (Hafner et al. 2001).

In Verbindung gebracht werden auch genetische Polymorphismen, die ein erhöhtes Krebsrisiko oder eine schnellere Tumorprogression unterstützen. Darüber konnten allerdings bis heute noch keine definitiven Aussagen gemacht werden (Colin et al. 2009).

1.3. Symptome

Urotheltumoren des Nierenbeckens

Die Diagnose eines Urotheltumors kann durch einen Zufallsbefund oder durch eine der nachfolgenden Symptome erhoben werden.

Die Menge an Symptomen ist sehr begrenzt. Sowohl eine Mikro- als auch eine Makrohämaturie sind in ca. 75% der Fälle Hinweise. Flankenschmerzen treten bei 20%–40% erkrankten Patienten auf. Eine Hydronephrose infolge einer Abflussbehinderung kommt in ca. 11% vor (Raman et al. 2011).

Urotheltumoren im Ureter

Leitsymptom des Harnleitertumors ist die Makrohämaturie, die bei 50%-90% der Patienten schmerzlos sein kann. Selten sind Flankenschmerzen, oft allerdings eine Dysurie bzw. eine Pollakisurie vorhanden.

Differentialdiagnostisch sollten Harnwegsinfekte, Zystitis oder eine Prostatitis abgeklärt werden bzw. einen maskierenden Charakter derjenigen ausgeschlossen werden (Rouprêt et al. 2011).

In 2%–7% der Fälle treten B-symptomatische Beschwerden wie Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß auf (Patschan et al. 2008).

1.4. Urothelkarzinome des oberen Harntrakts - Pathologie

Die histologische Struktur, Tumorgrad und Multizentrität stehen bei einer Tumorprogression von oberen Harntrakttumoren in Beziehung. So sind ca. 20% – 45% der Nierenbeckentumore zum Diagnosezeitpunkt multifokal vorhanden (Rübben 2009).

Semra et al. berichtete in seiner Studie von 70% high-grade und ca. 30% low-grade Tumoren von insgesamt 130 diagnostizierten Urotheltumoren im Nierenbecken (Olgac et al. 2004). In der Studie von Johanssen et al. befundete man bei ca. 40% der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ein multilokuläres Wachstum. Beispielsweise liegt ein multilokuläres Wachstum

meist bei hochdifferenzierten papillären Tumoren vor. Ein solitäres Wachstum fand man eher bei anaplastischen Entitäten (Johansson et al. 1976).

Im Harnleiter sind ca. 70% der Urotheltumore im distalen Drittel angesiedelt (Williams and Mitchell 1973; Rübben 2009). Stewart beschrieb in seiner Studie, dass obere Harntraktumore öfters ein höheres Tumorigradung und ein fortgeschritteneres Stadium aufweisen, wie im Vergleich zu Harnblasentumoren (Stewart et al. 2005).

Molekulargenetisch betrachtet hat das Urothelkarzinom im oberen Harntrakt sehr viel Ähnlichkeit mit dem Urotheltumor in der Harnblase (Campbell et al. 2007). Das Übergangszellkarzinom hat in seinem molekularbiologischen Auftreten eine große Sammlung von biologischen Merkmalen. So sind Urotheltumore eine Mischung aus verschiedenen Zellpopulationen, die wiederum diverses Potential zum Metastasieren besitzen. In zahlreichen Studien kann jedoch die Aussage unterstützt werden, dass Urotheltumore einem Two-pathway-Modell folgen, um verschiedene Morphologien zu generieren (Al-Sukhun and Hussain 2003).

Zum einen werden durch die Präsenz von Mutationen im p53-Gen auf Chromosom 17 ein höheres Auftreten von Carcinoma in situ bis high-grade – Tumore mit konsekutiver Neigung zum invasiven Wachstum beobachtet.

Zum anderen werden bei Abnormalitäten im Chromosom 9 eher low-grade Morphologien erkannt. Möglich ist es allerdings auch, dass zum Zeitpunkt der invasiven Phase des Tumors beide Ereignisse parallel vorzufinden sind (Spruck et al. 1994).

1.4.1. Metastasierung

Urotheltumore des Nierenbeckens metastasieren lymphogen in paraaortale Lymphknoten. Hämatogen werden in Leber, Skelett, Lunge sowie Nebenniere und selten der Milz Metastasen entdeckt.

Im oberen Drittel metastasieren Urotheltumore der Harnleiter lymphogen in die paraaortalen und parakavalen Lymphknoten. Im mittleren und distalen Drittel metastasieren Harnleitertumore in die iliakalen und in die paravesikalen

Lymphknoten (Jocham and Bähre 2007). Nach der Häufigkeit gelistet metastasieren Harnleitertumore hämatogen in die Leber, Lunge, Niere und Harnblase. Durch das im Vergleich zur Harnblase größere lymphatische Drainagesystem und vor allem die morphologisch viel dünnere Wand des Ureters, treten daher Metastasen früher und häufiger auf (Bergman 1981).

1.4.2. Beziehung zwischen Urotheltumoren des oberen Harntraktes zu Urotheltumoren in der Harnblase

Patienten mit einem primären Urotheltumor im oberen Harntrakt sind generell stärker gefährdet, einen Urotheltumor in der Harnblase zu entwickeln (Kirkali and Tuzel 2003).

In einer Studie von Kakizoe et al. wurden von 41 diagnostizierten oberen Harntrakttumoren in einem Langzeit-follow-up, bei 50% der Patienten ein konsekutiv entstandener Urotheltumor in der Harnblase befundet (Kakizoe et al. 1980).

Folglich kann das Ausmaß, beziehungsweise das Staging des Primärtumors, die Rezidivneigung eines Harnblasentumors beeinflussen. Dagegen haben die Faktoren: Alter, Größe des Primärtumors oder das Geschlecht weniger Relevanz in der Rezidivneigung eines Tumors in der Harnblase (Hisataki et al. 2000). Demnach sind, durch das hohe Auftreten von Harnblasenrezidiven, Zystoskopien im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen sehr zu empfehlen (Kirkali and Tuzel 2003). Umgekehrt entwickelten nach einem Langzeit-follow-up innerhalb von 10 Jahren, in der Studie von Oldbring et al., 1,7% der Patienten mit einem gesicherten Urotheltumor in der Harnblase ein Urotheltumor im oberen Harntrakt (Oldbring et al. 1989).

Unter anderem steigt das Risiko, ein Tumor im oberen Harntrakt zu entwickeln deutlich an, wenn dazu ein vesicorenaler Reflux vorliegt (Hafner et al. 2001)

Im Jahr 2000 beschrieb eine Studie, dass das Risiko, an einem oberen Harntrakttumor zu erkranken, von der Zeit und der Art des primären Urotheltumors in der Harnblase abhängig ist. So haben Patienten mit einem

multiplen primären Harnblasen-Tumor das höchste Risiko (4,1%) (Millan-Rodriguez et al. 2000).

1.5. Tumor-Klassifikationen

TNM-Klassifikation (nach UICC-Klassifikation)

Um Urotheltumore international einheitlich zu beschreiben, bedient man sich der UICC (Union Internationale Contre le Cancer)-Klassifikation (Tab.1), die die Ausbreitung bzw. Invasivität von malignen Tumoren anhand der TNM-Stadien (Tumorstaging) definieren (Klimpfinger and Sobin 2005).

Drei Aspekte werden dabei berücksichtigt (Tab. 1):

- T- Primärtumor
Invasivität des Primärtumors.
- N- Regionäre Lymphknoten
Vorhandensein von Metastasen in regionären Lymphknoten.
- M- Fernmetastasen
Vorhandensein von Fernmetastasen

Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskularis
T3	Nierenbecken: Tumorinfiltriert durch die Muskulatur in das pelvine Fettgewebe oder Nierenparenchym Harnleiter: Tumor infiltriert durch die Muskulatur in das periureterale Fettgewebe
T4	Tumor infiltriert Nachbarorgane oder durch die Muskulatur in das perirenale Fettgewebe
Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht erfasst werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in einem einzelnen Lymphknoten 2 cm oder weniger im größten Durchmesser
N2	Metastasen in einem einzelnen Lymphknoten >2 cm, aber <5 cm im größten Durchmesser, oder multiple Lymphknoten, keiner >5 cm im größten Durchmesser
N3	Metastasen in Lymphknoten >5 cm im größten Durchmesser

Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht erfasst werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 1; TNM-Klassifikation von Nierenbecken- bzw. Ureterkarzinomen des oberen Harntrakts (Patschan et al. 2008)

1.5.1. Differenzierungsgrad (Grading)

Das Tumorgrading erfolgt nach zytologischen und histopathologischen Gesichtspunkten (Hautmann 2010).

Bedingt durch viele verschiedene Tumor-Klassifikationssysteme kam der Wunsch einer universell akzeptablen Klassifikation auf (Tab.2). So wurde die von 1973 von der WHO (World Health Organisation) vorgestellte Einteilung überarbeitet und von der WHO und ISUP (International Society of Urological Pathology) 1998 als Konsensusklassifikation neu vorgestellt (Lopez-Beltran et al. 2004).

Die Tumorklassifikation von 1973 unterscheidet drei Differenzierungsgrade G1, G2 und G3 (Tab. 3). Die Fortschritte der biologischen sowie histologischen Auswertungen von Tumorbefunden machte es somit nötig, 2004 eine neue Klassifizierung auszuarbeiten (Tab. 2), die vor allem die Progression dieser Tumoren widerspiegelt (Rouprêt et al. 2013). Heutzutage, sowie auch in der vorliegenden Arbeit, bedient man sich im alltäglichen zur Beschreibung der Tumordifferenzierung sowohl der WHO-Klassifikation von 1973 als auch der von 2004.

WHO 1973	WHO 2004
Mittlere Dysplasie	Intraurotheliale Low-grade-Neoplasie
Mittlere Dysplasie	Intraurotheliale High-grade Neoplasie (Cis)
Schwere Dysplasie	
Carcinoma in situ (Cis)	
Papillom	Papillom
Grad I (G1)	Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedriger maligner Potenz (PUNLMP)
Grad I (G1)	Nicht invasives papilläres urotheliales Low-grade-Karzinom (LGPUC)
Grad II (G2)	
Grad II (G2)	Nicht invasives papilläres urotheliales High-grade-Karzinom (HGPUC)
Grad III (G3)	

Tab. 2; Gegenüberstellung der WHO-Klassifikation der Nierenbecken- und Harnleiterkarzinome 1973 und 2004 aus (Patschan et al. 2008).

Grad	Beschreibung
G1	gut differenziert
G2	moderat differenziert
G3	schlecht differenziert
GX	Differenzierung nicht bestimmbar

Tab. 3; WHO-Grading 1973 (Urotheliales Papillom) aus (Jocham and Bähre 2007b).

1.6. Klinik

1.6.1. Diagnoseverfahren

Eine Makrohämaturie ist meistens das Leitsymptom, weswegen Patienten nach einer urologischen Abklärung bitten. Primär sollte dann eine genaue Anamnese sowie eine Urinzytologie und zudem eine Sonographie erfolgen.

Gerade zum Ausschluss einer Steinerkrankung ist die Sonographie gut geeignet. Bei positiven Harnmarkern und gerade weil Tumoren im oberen Harntrakt relativ in Verbindung mit Harnblasentumoren stehen, wird systematisch eine Zystoskopie mit Einsicht in beide Ureter durchgeführt. Standarduntersuchung der oberen ableitenden Harnwege bildet die anschließende Urographie. Bei bestehender unklarer Abflussbehinderung mit Raumforderung ist eine retrograde Ureteropyelographie angezeigt.

Bestehen immer noch Zweifel bei der diagnostischen Auswertung, kann eine Ureterorenoskopie (URS) durchgeführt werden.

Um einen regionalen Lymphknotenstatus bei einem muskelinvasiven Urotheltumor zu erheben, sind letztendlich die Computertomographie als auch die Magnetresonanztomographie gut geeignet (Rouprêt et al. 2011).

1. Hämaturie, Anamnese
2. Sonographie, Urinzytologie
3. Ureterozystoskopie, Infusionsurographie
4. Retrograde Uretero-Pyelographie
5. Ureterorenoskopie evtl. Biopsie
6. CT / MRT

Tab. 4; Diagnoseschema bei ungeklärter Hämaturie (Ackermann et al. 1986).

1.6.2. Bildgebende Verfahren im oberen Harntrakt

1.6.2.1. Sonographie

Um das Nierenhohlssystem schnell und kostengünstig abzubilden, bedient man sich in den Erstuntersuchungen der Ultraschalldiagnostik (Campbell et al. 2007a).

Steinerkrankungen können damit relativ sicher ausgeschlossen werden. Andere weichteilige Raumforderungen (tumoröse Prozesse oder Hämatome) sind allerdings mittels der Ultraschalldiagnostik nur schlecht voneinander differenzierbar (Jocham and Bähre 2007). Somit sollte die Ultraschalldiagnostik auch wegen ihrer geringen Sensitivität und ihrer eingeschränkten Beurteilbarkeit nur zur Anfangsdiagnostik genutzt werden (Kim and Cho 2003).

1.6.2.2. Computertomographie

Zur Routinediagnostik bei einem oberen Harntraktumor gehört auch die Computertomographie. Schnittbilder werden vom Abdomen und dem Becken angefertigt. Eine Computertomographie dient vor allem dem präoperativen Staging. So kann der Tumor in seiner Ausbreitung, auch in Gegenwart von Nachbarorganen oder im Hinblick auf Metastasen, beurteilt und eine Operation besser geplant werden (Scolieri et al. 2000).

Trotz der erschwerten Darstellung von kleinen (< 3mm) Tumoren (Oosterlinck et al. 2004) können mit einer Sensitivität von 89% Läsionen von 3-5 mm und zu 96% Läsionen von 5-10 mm diagnostiziert werden (Rouprêt et al. 2011).

Eine kontrastreiche Darstellung z.B. der Harnleiter, bietet die CT-Urographie. Sie vereint die Computertomographie mit der Ausscheidungsurographie (Campbell et al. 2007).

Die geringe Sensitivität der Computertomographie bei kleinen Tumorkläsionen limitiert somit den Gebrauch dieser Bildgebung (Kirkali and Tuzel 2003).

So sollte die Verwendung der CT-Diagnostik, auch wegen der Strahlenbelastung bei fraglichen Tumoren, erst überdacht werden (Scolieri et al. 2000).

1.6.2.3. Magnetresonanztomographie

Im Vergleich zur Computertomographie hat die Magnetresonanztomographie noch keinen routinemäßigen Einsatz in der Diagnostik von OHT-Tumoren gefunden (Kirkali and Tuzel 2003).

Die Magnetresonanztomographie wird vor allem bei Patienten benutzt, die keiner Röntgenstrahlung (z. B. Kinder, bestehende Gravidität) oder keinem Jod-induziertem Kontrastmittel unterzogen werden dürfen. (Rouprêt et al. 2013).

Eine MRT-Untersuchung sollte immer eine statische oder dynamische MR-Urographie unter Benutzung eines Gadolinium-Kontrastmittels mit einschließen. So erlaubt z. B. die statische Urographie, mittels T2-Wichtung die genaue Lokalisation einer Abflussstörung im Ureter (Browne et al. 2005).

Die MR-Urographie zeichnet sich gerade in der Gruppe von Patienten mit Hydronephrose und fraglichen urothelialen Tumoren als respektable nicht-invasive Untersuchungsmethode ab, da sie im Hinblick auf die Diagnostik von Urotheltumoren und im Ausschluss von anderweitigen Ursachen zuverlässig ist (Chahal et al. 2005).

Auch wenn die MR-Urographie mit Kontrastmittelinjektion eine Sensitivität von 75% aufweist, ist sie bei Patienten mit Nierenschaden dennoch kontraindiziert (Rouprêt et al. 2013).

1.6.2.4. Ausscheidungsurographie

Um das Urogenitalsystem, vor allem die Ureter und das Nierenbecken, darzustellen, bedient man sich der Ausscheidungsurographie (AUR). Neoplasien des oberen Harntrakts sind durch Kontrastmittelaussparungen gekennzeichnet. Da bezüglich der Diagnostik von oberen Harntrakt-Tumoren eine Sensitivität von ca. 66% berichtet wird, steht es in Frage, diese Untersuchung routinemäßig durchzuführen (Herranz-Amo et al. 1999).

1.6.3. Invasive Diagnostik

1.6.3.1. Zystoskopie der Harnblase

Bei positiven Harnmarkern wird neben einer standardisierten Zytologie-Untersuchung unter anderem auch eine Zystoskopie durchgeführt. Denn, wenn auch selten, treten neben oberen Harntrakttumoren auch parallel Harnblasentumore auf. Um zumindest diese im Rahmen der Diagnostik von Neoplasien des Urogenitaltraktes auszuschließen, ist eine Zystoskopie sehr hilfreich und zudem relativ leicht durchführbar.

1.6.3.2. Ureterorenoskopie

Bei der Ureterorenoskopie werden die Harnleiter samt Nierenbecken mit einem flexiblen Ureterorenoskop inspiziert. Dabei wird dem anästhesierten Patienten, der in Steinschnittlage gelagert ist, das Ureterorenoskop retrograd transurethral eingeführt und durch die Harnblase bis in das Nierenbeckenkelchsystem vorgeschoben.

Indikationen ergeben sich durch auffällige Befunde, beispielsweise bei einer Ausscheidungsurographie (Hautmann 2010). Bei fraglichen Läsionen kann so auch mittels intraoperativer Biopsie die histologische Bewertung sowie das Grading und die Stadienbestimmung durchgeführt werden (Patschan et al. 2008). So stellt die Ureterorenoskopie samt durchgeführter Biopsie mit einer Sensitivität von mehr als 90% eine wesentliche Untersuchungsmethode dar (Chen et al. 2000).

1.6.3.3. Retrograde Pyeloureterographie

Neben den Nierenbecken und Harnleiter wird bei einer retrograden Pyeloureterographie auch gleichzeitig die Harnblase auf bösartige Neubildungen inspiziert (Ackermann 1986).

Unter absoluter Sterilität wird dem sedierten Patienten mit Hilfe eines Zystoskops ein starrer Katheter durch die Harnblase über die Harnleiter bis hin zum Nierenbecken vorgeschoben. Während nach und nach das 30%ige Kontrastmittel appliziert wird, werden gleichzeitig Echtzeit-Röntgenaufnahmen

vom Nierenbecken und Harnleiter angefertigt und auf mögliche Abflussbehinderungen oder Kontrastmittelaussparungen hin kontrolliert (Campbell et al. 2007a). Durch die geringen Mengen an Kontrastmittel ist diese Untersuchungsform auch für Kontrastmittelallergiker geeignet (Patschan et al. 2008). Praktischerweise kann auch gleich mittels Kochsalzlösung Spülurin zur zytologischen Auswertung an Ort und Stelle entnommen werden. Risiken für den Patienten können im Falle einer Keimverschleppung, eine durch Überdehnung der Hohlsysteme verursachte Hämaturie oder durch entstandene Schleimhautläsionen bis hin zu Perforationen, entstehen (Ackermann 1986). Die retrograde Pyeloureterographie nimmt, wie auch die Ureterorenoskopie und die Ausscheidungsurographie, einen wichtigen Platz in der Diagnostik der oberen Harntraktumoren ein, wenn auch eine Sensitivität von über 70% berichtet wird (Chen et al. 2000).

1.6.4. Labordiagnostik – Tumormarker

Im klinischen Alltag stehen zur Detektion tumorspezifischer Merkmale vor allem die Urinzytologie und die molekularen Testverfahren Nukleäres Matrix-Protein 22 (NMP22), Immunzytologie (ImmunoCyt/uCyt+) und die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung/UroVysion® zur Verfügung.

Dabei präsentiert sich die Urinzytologie mit einer guten Spezifität, allerdings mit einer geringen Sensitivität, als anerkannte Diagnostikmethode. Im Gegensatz dazu muss angemerkt werden, dass die molekularen Testverfahren zur Diagnostik von oberen Harntraktumoren in bisherigen Studien noch nicht genügend eruiert wurden und somit die Sicherheit ihrer Ergebnisse individuell sehr kritisch begutachtet werden müssen. Die Aussagekraft dieser molekularen Marker ist somit derzeit noch nicht definitiv geklärt und das Wissen um Jeweilige noch zu unsicher um diese, beispielsweise einer Zystoskopie beziehungsweise einer Urinzytologie, in der Diagnostik des oberen Harntraktes, vorzuziehen. Gerade auf diesen Kernaspekt bezieht sich die Hauptfragestellung dieser Arbeit und evaluiert die aktuellsten molekularen Tumormarkersysteme auch im Vergleich zur herkömmlichen Urinzytologie.

1.6.4.1. Urinzytologie

In der Primärdiagnostik von oberen Harntrakttumoren spielt die Urinzytologie (Abb. 1A, B) eine große und wichtige Rolle. Gerade bei einer fraglichen Hämaturie wird sie zur Abklärung als eine der ersten Untersuchungen durchgeführt.

Mittels erfahrener und gut geschulter Laborteams können demnach mit der Urinzytologie diagnostisch sehr wertvolle Diagnosen getroffen werden.

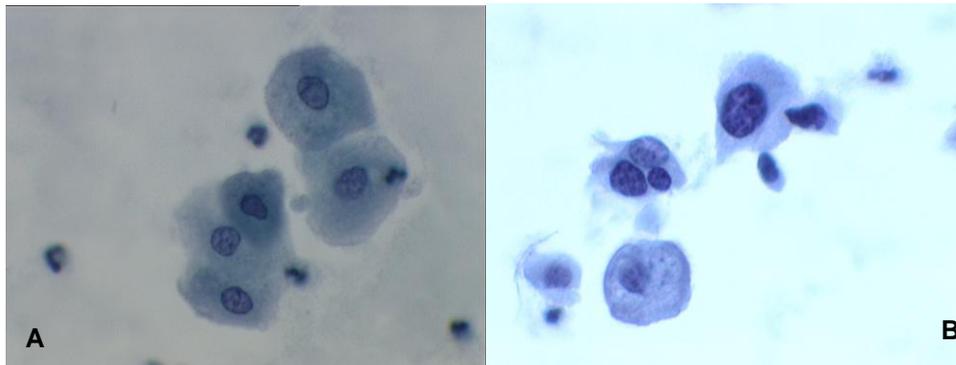


Abb. 1 A; B; Beispiel Urinzytologie in 400x Vergrößerung, Urothelzellen
A: unauffällig, B: hohe Kern-Plasma-Relation in Tumorzellen eines Urothelkarzinoms, Universitätsklinik Tübingen, Klinik für Urologie.

Die Richtlinien befürworten die primäre Untersuchung der Urinzytologie, noch bevor eine Urographie unter Kontrastmittelgabe durchgeführt wird, da sonst eine Modifikation des Zytologie-Ergebnisses droht (Rouprêt et al. 2013). Gerade wenn Tumore der unteren Harnwege ausgeschlossen wurden, ist die Urinzytologie sehr aussagekräftig (Rouprêt et al. 2013).

In der Detektion von Urotheltumoren im oberen Harntrakt schneidet die Urinzytologie im Vergleich zur Detektion von Urotheltumoren der Harnblase allerdings insgesamt schlechter ab (Chen et al. 2000).

Sowohl die Aufbereitung als auch die Analyse setzt hohe Ansprüche an das Labor bzw. Untersucherteam. Die Aussagekraft steigt mit geringerer Differenziertheit des Tumors. Die Sensitivität bewegt sich bei ca. 20% für pT1, bei 45%-55% für pT2 und ca. 70% für pT3 Tumore. Die Spezifität beträgt 85% (Chen et al. 2000; Konety and Getzenberg 2001; Shinka et al. 1988).

So wird empfohlen, die Urinentnahme direkt aus dem oberen Harntrakt unter Benutzung eines Katheters vorzunehmen, um mögliche Kontaminationen durch eventuell vorherrschende Bakterien oder Malignitäten in der Harnblase zu vermeiden (Zincke et al. 1976).

Eine Urinzytologische Untersuchung wird, neben der Primärdiagnostik, auch im Rahmen von Tumornachsorgeuntersuchungen zum Ausschluss von Rezidiven durchgeführt. Durch das preiswerte und kostengünstige Verfahren ist eine Urinzytologie auch für den täglichen Praxisgebrauch sehr gut geeignet.

1.6.4.1.1. Malignitätskriterien der Urinzytologie

Verschiedene Malignitätskriterien müssen erfüllt sein, so dass anhand der Urinzytologie der Verdacht auf einen Urotheltumor geäußert werden darf. So steht die Bewertung der Morphologie des Zellkerns im Mittelpunkt der Diagnostik. Zu diesen Kriterien werden eine Polymorphie, Zahl und Prominenz von Nukleolen, auffallende Kernmembranen, eine verschobene Kern-Plasma-Relation und eine heterogene Verklumpung des Chromatins gezählt (Roth und Rathert 1989; Jocham et al. 2007).

1.6.4.2. ImmunoCyt/uCyt+

Mit Hilfe des Immunzytologie-Tests (ImmunoCyt/ uCyt+) bedient man sich der Kombination von Immunfluoreszenz und der Harnzytologie. Die Grundlage bilden drei monoklonale Antikörper die gegen die tumorassoziierten Oberflächenantigene Carcinoembryonales Antigen (CEA) und mucin-like glykoprotein (MUCLIN) gerichtet sind. Diese sind mit einem fluoreszierenden Marker markiert. Sind tumorspezifische Antigene in der Harnprobe vorhanden, können diese mittels der Antikörperbindung sichtbar (Abb. 2A, B) gemacht werden (Jocham and Bähre 2007).

Beim Entdecken von low-grade Tumoren konnte eine Sensitivität von über 60% (Sullivan et al. 2009), bei G3-Tumoren eine Sensitivität von ca. 77% festgestellt werden (Pfister et al. 2003).

Die Spezifität befindet sich in verschiedenen Studien im Bereich von 75%–84% (Pfister et al. 2003; Messing et al. 2005).

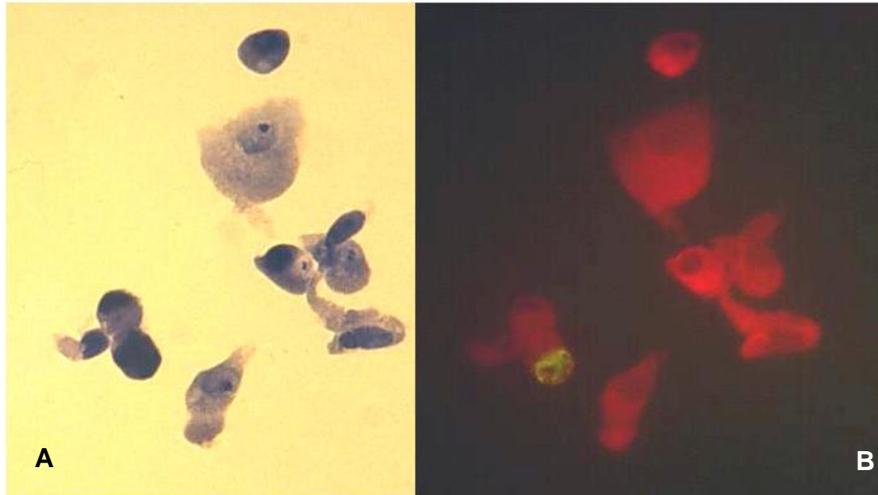


Abb. 2 A; B; Vergleich A: Lichtmikroskopie, B: Immunzytologie (uCyt+) mit fluoreszierenden Signalen (rot/grün), Quelle: © 2007 Scimedx Corporation

Als alleinige Untersuchung hat sich das ImmunoCyt-Verfahren zur Diagnostik von oberen Harntrakttumoren noch nicht durchgesetzt, bzw. war er bis heute in Studien zur Untersuchung von oberen Harntrakttumoren eher sporadisch vertreten. Jedoch stellt der ImmunoCyt-Test als Additivum zur Harnzytologie anscheinend ein aufschlussreiches Medium dar (Pfister et al. 2003; Lodde et al. 2001).

1.6.4.3. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung/ UroVysion®

Mit dem UroVysion®-Test ist es möglich, chromosomale Veränderungen anhand einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung aufzuspüren (Abb.3). Urothelkarzinome zeigen typischerweise eine Labilität einerseits in einer Anhäufung der Chromosome 3, 7 und 17, andererseits in einer Degeneration des Chromosoms 9, mitsamt des 9p21-Locus. Beide Verluste treten in den Anfangsstadien der Tumorentwicklung auf (Wisplinghoff et al. 2014).

Der Ausfall des Chromosoms 9 worauf auch das Tumorsuppressorgen p16 codiert ist, ist die häufigste Anomalie die bei Urothelkarzinomen entdeckt wird (Budman et al. 2008).

Neben der geringen Störanfälligkeit ist der Test allerdings mit hohen Kosten und aufwendigen Apparaturen verbunden (Budman et al. 2008).

Bisherige Zahlen für die Sensitivität variieren zwischen 54%–100%.

Die Spezifität ordnet sich im Bereich von 78%–94,7% ähnlich der der Zytologie ein (Johannes et al. 2010; Mercedes Marin-Aguilera et al. 2007; Mian et al. 2010). Das molekularzytogenetische FISH-Verfahren kann bei klinischem Verdacht oder zweifelhafter Zytologie eine solide Methode in der Diagnostik von oberen Harntrakttumoren sein (Mian et al. 2010).

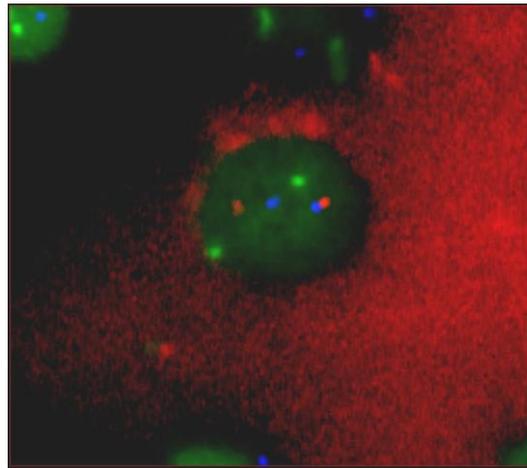


Abb. 3; Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, (UroVysion®), Beispiel einer Zelle mit den jeweils farblich sichtbaren Sondenpunkten, Universitätsklinik Tübingen, Klinik für Urologie.

1.6.4.4. NMP22-ELISA

Der NMP22/ELISA Test dient der Detektion von nukleären Matrix Proteinen 22 (Abb. 4). Für diesen eiweißgebundenen Test wird wiederum der Urin des erkrankten Patienten benötigt.

Die nukleären Matrixproteine bilden das Grundgerüst für den Aufbau der Zellkerne. Neben dem es für die Struktur der Chromosomen verantwortlich ist, ist das Protein auch ein Teil des Mitosevorgangs und wirkt somit bei der Zellteilung mit. Die Expression von NMP22 kann abhängig vom Zellzyklus und Zelltyp variieren. In den Zellen eines Urotheltumors ist das nukleäre Matrix Protein, im Gegensatz zu normalen Zellen, vermehrt anzutreffen. Gehen diverse Tumorzellen aufgrund der Apoptose zugrunde, werden demzufolge auch diese Proteine in den Urin abgegeben, woraufhin dort eine bis zu 25-fach höhere Konzentration dieses Matrixproteins gemessen werden kann. Wie auch

in dieser Studie durchgeführt, wird vom Hersteller empfohlen, den Schwellenwert bei diesem Test auf 10 UI/ml zu setzen. (Berezney and Coffey 1974; Rübben 2009; Budman et al. 2008).

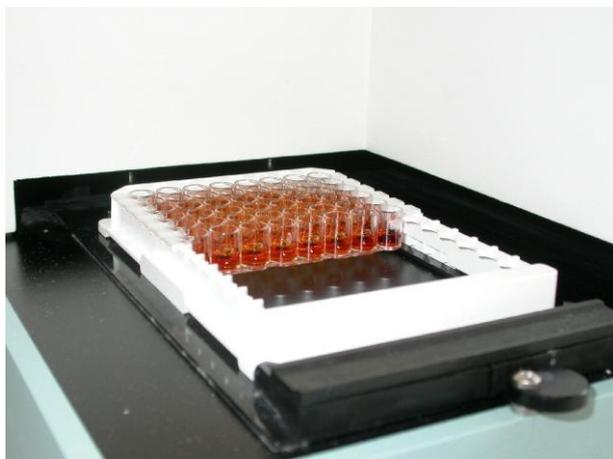


Abb. 4; NMP22-ELISA Verfahren, Herstellung eines Assays, Universitätsklinik Tübingen, Klinik für Urologie.

Derzeit existieren neben einem Schnelltest (NMP22-BladderCheck) auch der Enzym-Immunoassay (ELISA) NMP22-Test, worauf sich auch die Daten dieser Studie beziehen.

Der NMP22-Test kommt in der Studie von Jovanovic et al. bei der Detektion von oberen Harntraktumoren auf eine Sensitivität von 70,5%-73,5% und Spezifität von 88%-92% (Jovanovic et al. 2011). Im Hinblick auf die aktuelle Studie und auf die Detektion von oberen Harntraktumoren bezogen, ist der NMP22-Test bis heute selten Gegenstand klinischer Untersuchungen gewesen. Gegenwärtig sind die Befunde, die der NMP22-Test sowie die Immunfluoreszenz und die FISH liefern, noch nicht sicher gefestigt. Gerade bei der Diagnostik von Urothelkarzinomen im oberen Harntrakt weiß man über ihre Wertigkeit, mögliche Störfaktoren und damit über ihre Aussagekraft noch sehr wenig. Diese Aspekte begründen die Tatsache, dass diese modernen Verfahren noch keine feste Position in der Diagnostik von oberen Harntraktumoren erlangt haben.

1.7. Repräsentatives Patientenbeispiel:

Patient mit synchronen Urothelkarzinomen des Nierenbeckens und des Harnleiters

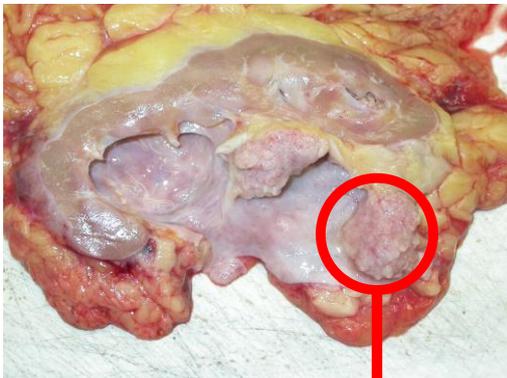


Abb. 5 A



Abb. 5 D

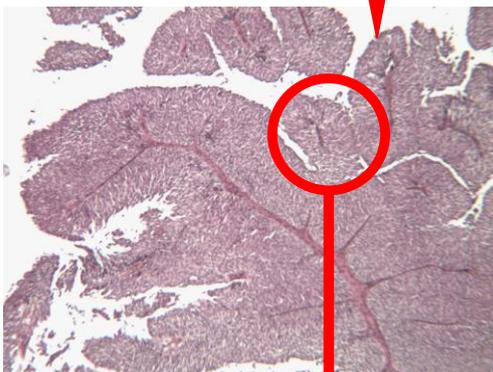


Abb. 5 B

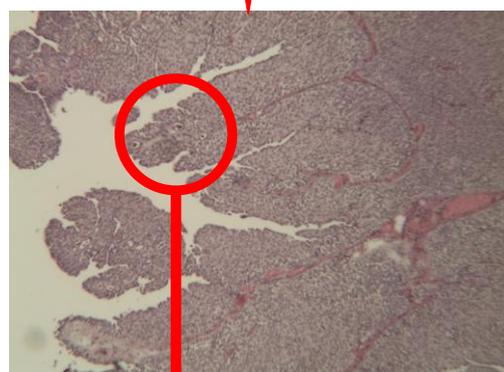


Abb. 5 E

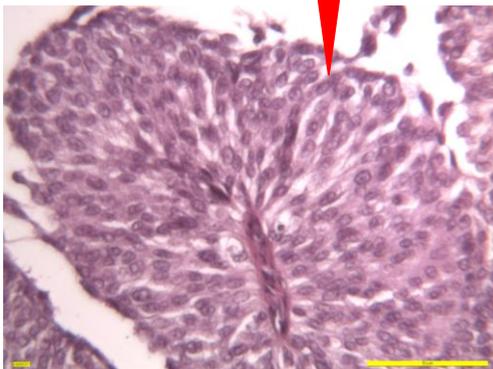


Abb. 5 C

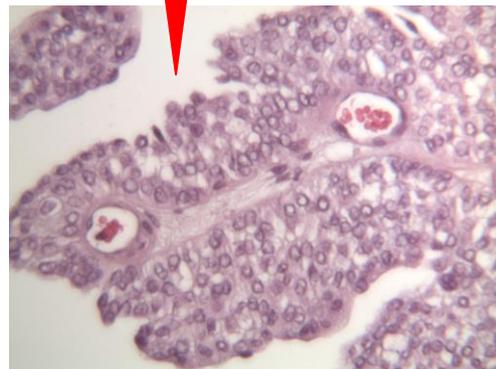


Abb. F

linke Spalte: **Abbildung 5 A; B; C:** Urothelkarzinom im Nierenbecken mit den dazugehörigen Schnittbildern in der HE-Färbung (in **A:** makroskopisch, **B:** 25 x und **C:** 160x Vergrößerung), rechte Spalte: **Abbildung 5 D; E; F:** synchrones Urothelkarzinom des Harnleiters mit den dazugehörigen Schnittbildern in HE-Färbung (in **D:** makroskopisch, **E:** 25x und **F:**160x Vergrößerung).

Quelle: Die Abbildungen 5, 6, 7, 8, 9 und 10 wurden vom Bilderarchiv der Klinik für Urologie der Universitätsklinik Tübingen zur Verfügung gestellt.

1.8. Therapie /Nachsorge

1.8.1. Therapie eines Nierenbeckentumors/ Proximaler Harnleiter

1.8.1.1. Radikale Nephroureterektomie

Therapie der Wahl bei Nierenbeckentumoren sowie proximalen oder mittleren Harnleitertumoren ist heute die Nephroureterektomie unter Exzision des gesamten Harnleiters und der Blasenmanschette (Zigeuner and Pummer 2008).



Abb. 6; Nephroureterektomie-Päparat (Niere samt Harnleiter), Universitätsklinik Tübingen, Klinik für Urologie.

Indikationen für eine radikale Nephroureterektomie (Rouprêt et al. 2013):

- Bei Verdacht auf ein infiltratives Wachstum eines oberen Harntrakttumors
- Bei einem high-grade Tumor
- Multifokales Wachstum bei zwei vorhandenen suffizienten Nieren
- Bei einem nicht-invasiv wachsenden oberen Harntrakt-Tumor, der in seinem Durchschnitt allerdings größer als >2 cm zu messen ist.

1.8.1.2. Konservative / Organerhaltende Therapie

Meist ist eine organerhaltende Therapie nur bei älteren Patienten, bei bestehendem Risiko zur Hämodialyse sowie bilateralen Tumoren oder verminderter Nierenfunktion indiziert. Dies kann einerseits durch eine Autotransplantation ermöglicht werden, andererseits durch einen Harnleiterersatz mittels Dünn- oder Dickdarmgewebe durchgeführt werden.

Indikationen für eine konservative Therapie bei bestehendem oberem Harntrakttumor (Rouprêt et al. 2013).

- Die Tumorgöße ist geringer als 1 cm und wächst unifokal
- Es handelt sich um ein low-grade Tumor
- Nach einer durchgeführten CT-Urographie besteht kein Anhalt auf ein infiltratives Wachstum.
- Bei guter Patienten-compliance und engmaschigen Nachkontrollen.

Vor einer Entscheidung zur organerhaltenden Therapie muss präoperativ ein definitives Tumorgrading und folglich eine sichere Differenzierung zwischen Grad 1 und Grad 3 vorliegen. Demzufolge sind bei non-invasiven Grad 1 Tumoren organerhaltende, offene oder endoskopisch gesteuerte Maßnahmen indiziert (Jarrett et al. 1995; Rübben 2009).

1.8.1.3. Adjuvante Maßnahmen

Thalman et al. (2002) empfiehlt Therapeutika einzusetzen, die sich schon bei der Therapie des Harnblasentumors behauptet haben. So verwendet man eine BCG-Instillation und Mitomycin, das retrograd über einen Ureterkatheter appliziert wird. Gute Ergebnisse werden auch bei Tis-Tumoren mit Hilfe der direkten Applikation von BCG über eine Nierenfistel erzielt (Giannarini et al.). Risiken bestehen in der toxischen Wirkung von BCG und eine mögliche Myelosuppression durch Mitomycin (Rübben 2009, Thalmann et al. 2002).

1.8.1.3.1. Chemotherapie

Wie auch bei einem Urotheltumor der Harnblase, können diverse Chemotherapeutika auch im oberen Harntrakt angewendet werden. Eine

Chemotherapie sollte gerade bei high-risk Patienten mit nachgewiesener Metastasierung angeordnet werden (Hellenthal et al. 2009). Trotz allem hat sie aber auf die Überlebensrate fast keinen Einfluss (Hellenthal et al. 2009).

1.8.2. Therapie von distalen Harnleitertumoren

Bei Tumormanifestation im distalen Ureterdrittel ist die komplette Resektion dieses Drittels sowie der lokalen Lymphknoten mitsamt einer Blasenmanschette in allen Tumorstadien sinnvoll. Die Organerhaltung steht hiermit bei dieser Therapie im Vordergrund.

Anreiz, diese Therapie durchzuführen, geben die Thesen, dass distale Harnleitertumore in überwiegender Zahl solitär auftreten, zudem eine Nephrektomie keinen Benefit mit sich bringt und sich ein mögliches Rezidiv immer eher unterhalb der Tumorlokalisierung ansiedelt (Rübben 2009).

Der Tumor wird in der Regel mit 1 cm Sicherheitsabstand resiziert und die verbleibenden Organanteile mit einer End-zu-End-Anastomose versorgt.

Nach einem endoskopischen Eingriff, indiziert durch einen kleinen (< 1,5 cm) Tumor, seien 80 % der Patienten Tumorfrei so Keeley et al. 1997.

Elliott et al. berichtete von 5-Jahres Überlebensraten bei Grad 2 Tumoren (80%) und Grad 1 Tumoren (> 95%) (Elliott et al. 2001).

1.8.3. Nachsorgeverfahren

Eine Tumornachsorge erstreckt sich bis 5 Jahre nach der Therapie. Es sollten in diesem Fall immer eine eingehende Zystoskopie sowie eine Urinzytologie durchgeführt werden (Xylinas et al. 2012; Rouprêt et al. 2013):

- a) Wurde in der Vergangenheit ein nicht-invasiver Urotheltumor diagnostiziert und radikal mit einer Nephroureterektomie therapiert, sollte eine Zystoskopie und eine Urinzytologie nach den ersten 3 Monaten und jährlich ein CT durchgeführt werden.
- b) Wurde in der Vergangenheit ein invasiver Tumor mittels Nephroureterektomie therapiert, sollte wiederum nach den ersten 3 Monaten nachfolgend jährlich eine Zystoskopie und eine Urinzytologie

angeordnet werden. Eine CT-Urographie sollte über die ersten 2 Jahre halbjährlich, danach jährlich durchgeführt werden.

Bei konservativen Therapien ist eine sorgfältige Nachsorge durch ein hohes Rezidivrisiko von großer Bedeutung. Demzufolge ist eine CT-Urographie mit Urinzytologie nach 3 Monaten, 6 Monaten und danach jährlich indiziert.

Eine Zystoskopie, In-situ-Zytologie sowie eine Ureteroskopie sollten nach 3 Monaten, 6 Monaten, dann über 2 Jahre halbjährlich und danach jährlich erfolgen (Cornu et al. 2010; Rouprêt et al. 2013).

1.9. Prognose

In zahlreichen Studien, so fassen Oosterlinck et al. (2004) zusammen, zählt das Tumor-Staging und Grading zu den wichtigsten prognostischen Faktoren.

In der Regel haben Urotheltumore, die schon in die Muskularisschicht infiltriert sind, eine sehr schlechte Prognose. Die krebsspezifische Überlebensrate für 5 Jahre beträgt für Patienten mit einem pT4 Tumor weniger als 10% (Abouassaly et al. 2010), die mediane Überlebenszeit bei pT4 Tumoren beträgt 6 Monate (Hall et al. 1998; Oosterlinck et al. 2004; Racioppi et al. 1997).

Die 5-Jahres Überlebensrate für pTa-Tumore kommt auf 100%, für pT1 und pT2 Tumore beträgt die Rate 70%–90%, für pT3 Tumore ca. 40% (Oosterlinck et al. 2004).

Auch die Morphologie des Tumors spielt zudem eine große Rolle. So wird die Kombination eines high-grade Tumors mit einem multifokalen Tumorwachstum zu einem großen Risikofaktor für die Entstehung eines Rezidivs in der Harnblase und die Entstehung von Fernmetastasen (Abouassaly et al. 2010; Simsir et al. 2011).

Einem multifokalen Urotheltumor im Ureter werden schlechtere Prognosen zugesagt als jener im Nierenbecken (Lughezzani et al. 2012).

Zwischen den Geschlechtern, als abhängiger prognostischer Faktor, wird weder Männern noch Frauen ein Vor- oder Nachteil zugesprochen (Inman et al. 2009).

Das hohe Alter hat während einer radikalen Nephroureterektomie einen prognostisch schlechteren Einfluss auf das post-therapeutische krebsspezifische Überleben. Trotz allem sollte dies nicht als Kontraindikation für einen solchen Eingriff zählen (Shariat et al. 2010).

Eine Anwesenheit von Metastasen verringert die Überlebensrate enorm. In der Studie von Charbit et al. starben weniger als 90% an den Folgen von Lymphknotenmetastasen (Charbit et al. 1991). So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für pT3/4 Patienten oder Patienten mit Lymphknotenbeteiligung ca. 50% (Hall et al. 1998; Matin et al. 2010).

1.10. Fragestellung

Heutzutage wird das Urothelkarzinom im oberen Harntrakt sehr spät entdeckt, was für die erkrankten Patienten auch simultan eine schlechte Prognose bedeutet. Durch die späte Diagnosestellung kann in den meisten Fällen erst im fortgeschrittenen Stadium mit der Therapie des Karzinoms begonnen werden. Aus diesem Grund ist es wichtig, sichere Untersuchungsverfahren in der Primärdiagnostik zu etablieren, sodass die Diagnose eines oberen Harntrakttumors frühzeitig gestellt werden kann und dies prognostisch für den Patienten eine erhöhte Überlebenschance bedeutet.

Die schon erläuterten Probleme, die die Urinzytologie und die Zystoskopie mit sich bringen, weisen somit umso stärker auf die Notwendigkeit von vor allem zuverlässigen, kostengünstigen und einfach in der klinischen alltäglichen Routinediagnostik durchführbaren Tumormarker-Systemen bei der Untersuchung von Urin aus der Harnblase hin.

Um somit diese neuen zellgebundenen und nicht-zellgebundenen Urinmarker weiter in ihrer Präsenz zu etablieren, sollte die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen bearbeiten:

1) Wie aussagekräftig sind die Ergebnisse der Urinzytologie und der molekularen Urinmarkertests FISH, uCyt+, NMP22 bei Verwendung von Urin aus der Harnblase im Hinblick auf die Feststellung von Urotheltumoren im oberen Harntrakt? Wie stellen sich die Ergebnisse von Urinmarkertests unter Verwendung von Urin aus der Harnblase in der Diagnostik von Tumoren im oberen Harntrakt im Vergleich zu Werten aus der Diagnostik von Harnblasenkarzinomen dar?

Könnte somit die Diagnostik von OHT-Tumoren in Zukunft durch neue molekulare Harnmarker beeinflusst werden?

2) Welches sind mögliche Limitationen bzw. Faktoren, die die Ergebnisse der genannten Tests für die Diagnostik von Tumoren des oberen Harntraktes möglicherweise beeinflussen könnten?

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung

Die Basis dieser statistischen Arbeit war ein bestimmtes Patientenkollektiv, das in einer Datenbank der Klinik für Urologie in Tübingen zusammengestellt wurde. Die Grundlage für die vorliegende retrospektive Studie umfasst somit eine Patientenkohorte von insgesamt 4 536 Patienten. Alle 4 536 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum von Oktober 2004 bis Mai 2012 in der Klinik für Urologie der Universität Tübingen mit mindestens einem der 4 Harnmarkertests (Urinzytologie, ImmunoCyt/ uCyt+, NMP22-ELISA und UroVysion®-Test) untersucht.

Zur Rekrutierung der Patienten stand die klinikinterne Patientendatenbank mit digitalisierten Arztbriefen, Operationsberichten und Briefen des pathologischen Instituts mit den dazugehörigen Befunden zur Verfügung. Alle wichtigen Daten zur Erstellung der Datenbank konnten demzufolge durch die Sichtung dieser Dokumente generiert werden.

2.2. Die Urinprobengewinnung und Fixation

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Proben aus Spontanurin, Mittelstrahlurin und Katheterurin, die aus der Harnblase stammen, analysiert.

Beim untersuchten Mittelstrahlurin handelt es sich nur um die mittlere Urinportion. Die erste und letzte Urinportion werden verworfen. Die Patienten wurden vor der Abgabe der Proben über die Urinengewinnung erst informiert, so konnten größere Bakterienkontaminationen und damit falsch-positive Werte eines Tests zu einem Großteil vermieden werden.

Nach der Abgabe der Urinproben wurde jede Harnprobe sofort konsekutiv mit Konservierungsmittel fixiert. Dabei müssen markerspezifische Verfahren beachtet werden.

Um Urinproben für die Urinzytologie und die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zu fixieren, wird das Verfahren nach Esposti gewählt. Die Urinprobe wird dabei mit einem Esposti-Fixativ (42 ml Aqua dest., 48ml Methanol, 10ml 100% Essigsäure) im Verhältnis 1:2 vermischt.

Für die Immunzytologie (uCyt+) werden ca. 30 ml einer Urinprobe im Verhältnis 1:2 mit 50%igem Ethanol versetzt. Im Labor werden danach zu diesem Gemisch 1 ml einer Fixationslösung des Herstellers zugegeben. Die Fixationslösung enthält in diesem Fall Polyethylenglycol (PEG) und einen Puffer.

Um Urinproben für den NMP22-Test zu fixieren, wird ein kleiner Teil davon schnellstmöglich in ein mit dem *Matritech NMP22 Urine Stabilizer bulk* gefülltes Röhrchen, im Verhältnis 1:10 gegeben. Diese können bis zu einer Woche bei 2-8°C gelagert werden.

2.3. Durchführung der Harnmarker-Tests

2.3.1. Urinzytologie

Nach einer Zentrifugation, die der Zellanreicherung dient, wurden die Proben anhand einer Zytozentrifugation (CytoSpin2, Shandon Labortechnik GmbH, Frankfurt) auf einem Objektträger akkumuliert. Die Präparate wurden danach mit einem Fixationsspray (Merckofix, Merck KGaA, Darmstadt) fixiert und konsekutiv mit der Färbung nach Papanicolaou gefärbt. Anschließend erfolgte die Befundung.

Das Prinzip der Urinzytologie basiert auf der mikroskopischen Beurteilung von abgeschilferten, im Urin befindlichen Urothelzellen. Wie im Einleitungsteil schon erwähnt wurde, werden dabei die Präparate auf maligne zytologische Veränderungen auf Grundlage der Malignitätskriterien untersucht (Rathert und Roth 2007).

In der vorliegenden Studie wurden neben den offensichtlichen Befunden, auch als zweifelhaft und fraglich befundene Ergebnisse, als positiv gewertet.

Im Gegensatz dazu wurden ausschließlich unauffällige Befunde als negativ bezeichnet.

2.3.2. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung/ UroVysion

Nach der Zentrifugation (Hettich Rotanta96R Zentrifuge/ 800 Umdrehungen für 12 Minuten, 600xG) und anschließender Zytozentrifugation (CytoSpin2, Shandon Labortechnik GmbH, Frankfurt) der fixierten Harnproben, wurden die Zellpräzipitate auf speziell beschichtete Objektträger (SuperFost/Plus, Langenbrinck, Tiengen/ 1500 Umdrehungen für 3 Minuten) aufgebracht und anschließend mit verschiedenen Lösungen vorbehandelt und fixiert. Zur Durchführung der Hybridisierung wurde nun mit einer Denaturierungslösung die DNA jeweils in Einzelstränge gespalten. Vor der Inkubation (16 Stunden) in der Hybridisierungskammer wurde noch eine Sondenlösung hinzugegeben und das Deckglas mit einer Gummilösung versiegelt. Während der Inkubationszeit (16 Stunden bei 37°C) konnten dann die enthaltenden fluorophor-markierten einzelsträngigen DNA-Sonden in den Präparaten an die komplementären DNA-Abschnitte binden. Nach Verwendung verschiedener Waschlösungen begann die Befundung mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops. Zur Befundung stand ein Zeiss-Axioskop mit 400facher Vergrößerung zur Verfügung. Um die betreffenden Chromosomen in 4 verschiedenen Farben darzustellen, wurden die Filter DAPI-Einzelbandpass, Einzelbandpass-Aqua (Chromosom 17), Red/Green-Doppelbandpass (Chromosom 3 und 7) sowie Einzelbandpass-Yellow (Gold) (Locus 9q21) verwendet. Somit befanden sich 2 leuchtende Lokalisationen der Farbe, gemäß dem diploiden Chromosomensatz einer Zelle. Danach wurden unter dem Mikroskop die morphologisch atypischen Zellen aufgesucht. Der Test galt dann als positiv, wenn mindestens bei 12 Zellkernen kein Signal für den Genlocus 9p21 erkennbar war oder wenn bei mindestens 4 Zellkernen 3 Signale von mindestens 2 unterschiedlichen Chromosomen (3, 7 oder 19) sichtbar waren.

2.3.4. Immunzytologie/ ImmunoCyt/ uCyt+

In der vorliegenden Untersuchung wurde für die Immunzytologie der ImmunoCyt/ uCyt+-Test (Scimedx Corporation, Denville, New Jersey, USA) verwendet. Vor der Immunreaktion wurden die Urinproben dazu jeweils durch eine Filterspritze gedrückt und danach die Filteroberfläche auf einem

Objektträger abgestrichen. Das Material auf dem Objektträger wurde anschließend unverzüglich fixiert. Nach der Spülung der Objektträger in verschiedenen Bädern konnte mit der Immunreaktion begonnen werden.

Maßgebend sind drei monoklonale Antikörper, die mit einem fluoreszierenden Markerfarbstoff gekennzeichnet sind. Sind tumorspezifische Antigene in der Harnprobe vorhanden, können diese mittels der Antikörperbindung sichtbar gemacht werden (Jocham and Bähre 2007). Die Antikörper LDQ10 und M344 lassen Muzin-Glykoprotein-Antigene grün fluoreszieren. Der Antikörper 19A211 lässt karzino-embryonales-Antigen (CEA), das in glykolisierter Form und von hohem molekularem Gewicht ist, rot aufleuchten. Durchgeführt wird diese Diagnostik mit einem in ein Fluoreszenzmikroskop (Zeiss Axioskop, Vergrößerung 20x und 40x) eingebauten Filter (Budman et al. 2008).

Als positiv galt der Test, wenn von 500 Zellen im Präparat mindestens ein grünes oder rotes Fluoreszenzsignal einer Urothelzelle zu sehen ist.

2.3.5. Nukleäres Matrix Protein 22/ NMP22-ELISA

Zur Durchführung des NMP22-Tests wurde das Testkit der Firma Alere (Alere GmbH, Köln) verwendet. Dieses System beinhaltet eine Streifenpalette mit 96 Kavitäten, die mit mononuklearen Antikörpern beschichtet sind. Nach einer vorangegangenen Waschung wurde die Trägerplatte dann mit den jeweiligen Untersuchungsproben, Standard- und Kontrollproben befüllt. Nach der vom Hersteller angegebenen Inkubationszeit und wiederholten Waschungen konnte dann die Färbelösung hinzugefügt werden. Eine 2-molare Schwefelsäure wurde danach zur Unterbrechung der Färbereaktion hinzugefügt. Ein Photometer diente dazu, die Absorption der Proben nach den Farbreaktionen bei 490 nm zu messen. Zur Ermittlung der quantitativen Ergebnisse (in U/ml) musste danach die individuell entstandene Standardkurve abgelesen werden (Stenzl et al. 2009).

Wie auch in dieser Studie durchgeführt, wird vom Hersteller empfohlen, den Schwellenwert bei diesem Test auf 10 UI/ml zu setzen. (Berezney and Coffey 1974),(Rübben 2009),(Budman et al. 2008). Somit wurden Konzentrationen größer oder gleich 10 U/ml als positiv gewertet.

2.4. Die Datenbank

In der bestehenden Excel®-Tabelle der Klinik für Urologie in Tübingen, wurden folgende Patientendaten erhoben:

Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht , Datum der Urinabnahme, Herkunft der Urinproben (Harnblase, Ureter rechts und/oder links, Niere rechts und/oder links und die Art der Urinabnahme (Spülzytologie, Mittelstrahlurin, Exprimaturin, Katheterurin).

Fand die Abnahme des Urins mittels Katheter statt, wurde dies als Manipulation des Urins vermerkt.

Die Ergebnisse der Tumormarker: NMP22-ELISA, Immunocyt/uCyt+, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (UroVysion®) und die Urinzytologie wurden zudem als positiv, unauffällig oder als nicht auswertbar markiert.

Zweifelhafte Ergebnisse wurden als positives Testergebnis gewertet.

Gleichermaßen wurden in der Tabelle weitere Daten erhoben:

- Handelte es sich bei der Untersuchung um eine Primärdiagnostik oder Rezidivdiagnostik bzw. wurde in der Vergangenheit bei einem Patienten schon ein Urothelkarzinom diagnostiziert? Ja/Nein
Konsekutiv wurde dokumentiert, ob in der Vergangenheit eine Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduits erfolgte.
- Wurde eine Ureterozystoskopie, Ureterorenoskopie und/ oder eine retrograde Pyelographie durchgeführt? Wenn ja, welche Befunde ergaben sich?
- Was ergab der histopathologische Befund der jeweiligen Gewebebiopsien?

Anhand von Befundbriefen des Pathologischen Instituts Tübingen konnten die genauen Tumorstadien gemäß der TNM-Klassifikation dokumentiert werden:

T-Stadium (a; 1; 2; 3; 4), G-Stadium (1; 2 low; 2 high; 3) und Cis (*Carcinoma in situ*).

- War ein Tumor vorhanden, wurde die Lokalisation dokumentiert. In Frage kommende Lokalisationen waren: Urethra, Harnblase, Ureter rechts/ links (speziell: proximal, medial oder distal) und Nierenbecken rechts/ links.

Auch wurden die Werte wie Leukozytenzahl, Kreatininwert, Erythrozytenzahl, das Vorhandensein von Nitrit im Urin und eine mögliche Trübung des Urins aufgelistet vermerkt. Anhand dieser Parameter konnte ebenfalls dokumentiert werden, ob zum Zeitpunkt der Urinabnahme eine Harnwegsinfektion bzw. eine Hämaturie vorlag. Eine Hämaturie lag vor, sobald Erythrozyten im Urin nachweisbar waren. Eine vorliegende Harnwegsinfektion wurde ab einer Leukozytenzahl von 100 Leukozytenzellen/ μ l Urin definiert.

2.4.1. Patienten mit einer Bildgebung im oberen Harntrakt

Aus dem Dokumentenarchiv des Uniklinikums Tübingen wurden Operationsbücher angefordert. Hierdurch konnten Patienten, die in der Zeit von Oktober 2004 und Mai 2012 eine Ureterorenoskopie oder eine retrograde Pyelographie erhielten, identifiziert werden.

2.5. Einschluss-/ Ausschlusskriterien

Aus einer Datenbank mit 4 536 Patienten, konnte durch Einschluss- und Ausschlusskriterien das konkrete Patientenkollektiv selektiert werden.

Einschlusskriterien waren,

1. Patienten mit einem uni- oder bilateralen Tumor im oberen Harntrakt, der histopathologisch bestätigt wurde.
2. Patienten bei denen per Zystoskopie oder Ureterorenoskopie oder retrograder Pyelographie und/oder per pathohistologischem Befund ein Urotheltumor sicher ausgeschlossen werden konnte.
3. Das Vorhandensein einer Analyse des Mittelstrahlurins bzw. Katheterurins.

4. Therapie oder Diagnostik der Patienten in der Klinik für Urologie Tübingen im Zeitraum von Oktober 2004 bis Mai 2012.

Ausschlusskriterien waren,

1. Fehlen eines Tumors im oberen Harntrakt und Vorhandensein eines Harnblasentumors.
2. Neben einem Tumor im oberen Harntrakt das Vorhandensein eines Harnblasentumors oder anderweitigem Tumor (Plattenepithelkarzinom, Nierenzellkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom oder B-Zell-Lymphom).
3. Ein Infiltrat eines anderen Tumors (Bsp: Infiltrat eines Prostatakarzinoms, Infiltrat eines Rektumkarzinoms, Infiltrat eines Aderhautmelanoms) führte auch zum Ausschluss aus dieser Studie, da diese mögliche Störfaktoren darstellten.
4. Ausbleiben einer Urethrozystoskopie, Ureterorenoskopie oder einer retrograden Pyelographie zur Abklärung eines suspekten Befundes.
5. Unzureichende Urinmenge oder lückenhafte zytologische Analyse.
6. Nicht-konklusives Ergebnis oder Biopsie.
7. Lückenhafte Dokumentation im Zeitraum der Behandlung.

2.6. Definitives Patientenkollektiv

Nach dieser selektiven Analyse kam man in der vorliegenden Studie auf ein Patientenkollektiv von 373 Patienten, das in diese Untersuchung einging.

Um die Datenerhebung der 373 Patienten zu vervollständigen, wurde bei jedem Patient der Grund für seine Vorstellung und weitere Prozedere in der Klinik für Urologie in Tübingen dokumentiert.

Gründe für eine Untersuchung in der Klinik für Urologie waren: unklare Hämaturie, Harnleiterenge oder Abgangsstenose, Hydronephrose oder Ektasie, Kolik, Nierensteine, auffällige Harnmarker, auffällige Bildgebung, rezidivierende Harnwegsinfekte, Nachsorge, Kontrolle, Untersuchung zum Ausschluss eines Rezidivs oder Einholen einer Zweitmeinung.

2.6.1. Bildgebung im oberen Harntrakt

Um die Existenz eines Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt zu bestätigen bzw. ein Urotheltumor auszuschließen, sind unter anderem bildgebende Verfahren maßgebend. Im Gegensatz zu anderen diagnostischen Mitteln, die in der Einleitung erläutert wurden, behauptet sich die URS als das geeignete Verfahren nicht nur um suspekte Befunde bildlich darzustellen, sondern ebenso einerseits Biopsate und andererseits Spülurin zu gewinnen. In der vorliegenden Studie wurde, im Gegensatz zum Gesamtkollektiv, demnach eine Subgruppe ermittelt, bei der zum Zeitpunkt der Uringewinnung eine URS bzw. eine retrograde Darstellung durchgeführt wurde. In dieser Kohorte galt somit die durchgeführte URS als Basis der Beurteilung von vorhandenen oder ausgeschlossenen OHT-Tumoren.

In der endgültigen Betrachtung, im Hinblick auf die Gesamtkohorte, stellt sich diese Gruppe als eine interessante Vergleichskohorte dar.

2.6.2. Anlage einer orthotopen Neoblase/ Ileum-Conduit

In der vorliegenden Studie stellt gewonnener Urin aus der Harnblase die Grundlage der Analyse der einzelnen Tumormarker. Dabei könnten Störfaktoren die Ergebnisse des Gesamtkollektivs möglicherweise beeinflussen. Aus diesem Grund wurde die Patientenkohorte, bei der der Urin aus einer Neoblase/ Ileum-Conduit stammt, gesondert analysiert.

2.7. Berechnungen und Kontingenzanalyse

Nach der Erhebung der gesamten Patientendaten und selektiver Auswahl der für diese Studie infrage kommenden Patienten, wurde die Datenbank nach Vorgaben des Instituts für Medizinische Biometrie in Tübingen vervollständigt. Ein präzises Codierungskonzept wurde zusammengestellt. So konnte jeder Parameter der Datenbank in seiner Bedeutung logisch und nachvollziehbar mit entsprechenden Skalierungseigenschaften, Merkmalen, Schwellenwerten, Minimal- und Maximalwerten genau codiert werden.

Um die Aussagekraft eines Testverfahrens festzustellen, bediente man sich demnach der Berechnung von Sensitivität und Spezifität. Die Faktoren Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert konnten anhand von Vierfeldertafeln ermittelt werden (Tab.5)

	kein Tumor vorhanden (zystoskopisch und pathologisch bestätigt)	Tumor vorhanden (zystoskopisch und pathologisch bestätigt)
Tumormarker Test negativ	richtig-negativ (d)	falsch-negativ (c)
Tumormarker Test positiv	falsch-positiv (b)	richtig-positiv (a)

Tab. 5; Schematische Darstellung einer Vierfeldertafel

2.7.1. Sensitivität

Ein Test gibt die Wahrscheinlichkeit an, bei der Patienten tatsächlich als richtig positiv erkannt wurden. Somit vom Test richtig detektierte, erkrankte Patienten. Je höher der Wert liegt, umso genauer und besser ist die Sensitivität bzw. Genauigkeit.

$$a / (a+c) = \text{Sensitivität}$$

2.7.2. Spezifität

Spezifität ist der Anteil an Ergebnissen der von einem Test als richtig negativ erkannt wurde. Also: Gesunde Patienten wurden richtig als gesund erkannt.

$$d / (d+b) = \text{Spezifität}$$

2.7.3. Positiver prädiktiver Vorhersagewert (PPW)

Der positive prädiktive Wert gibt die richtig positiven Ergebnisse von allen, die vom Test als positiv erkannt wurden (richtig positiv + falsch-positiv), an.

$$a / (a+b) = \text{PPW}$$

2.7.4. Negativer prädiktiver Vorhersagewert (NPW)

Der negative prädiktive Wert gibt von allen als negativ erkannten Ergebnissen den Teil an, der als richtig negativ erkannt wurde.

$$d / (d+b) = \text{NPW}$$

So konnten die Kenngrößen aus den Wertepaaren der Ergebnisse „Test positiv“ oder „Test negativ“ und „Tumor vorhanden“ oder „kein Tumor vorhanden“ ermittelt werden. Um die Aussage Tumor vorhanden/ nicht vorhanden treffen zu können, ging eine zystoskopische und histopathologische Abklärung voraus. Dabei wurden die Tumormarker-Tests FISH (UroVysion®), NMP22-ELISA, Immunocyt/uCyt+ und die Urinzytologie jeweils einzeln analysiert.

Danach wurden alle Kontingenzanalysen der Tumormarkertests nochmals gesondert vom Gesamtkollektiv (373 Patienten) für die Kohorte durchgeführt, die während ihrer Untersuchung eine Ureterorenoskopie erhielten.

Ebenso wurden die Kontingenzanalysen aller Markersysteme separat für die Patientenkohorte mit einer Anlage einer orthotopen Neoblase bzw. eines Ileum-Conduits eruiert.

2.8. Statistik

Alle wichtigen Patientendaten wurden zur statistischen Berechnung in das Computerprogramm JMP® 5.1 (Version 7.0, SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) übermittelt.

Somit konnten aufgrund von Kontingenzanalysen die Wertigkeiten (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert) der Tumormarker berechnet werden und als Vierfeldertafeln dargestellt werden.

Durch den Likelihood-Verhältnistest konnten konsekutiv die Koeffizienten auf Signifikanz geprüft werden.

Ein signifikantes Ergebnis lag vor, wenn der p-Wert kleiner als der jeweils festgelegte Signifikanzwert war. Wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% lag ($p < 0,05$), wurden die Parameter als signifikant unterschiedlich angesehen.

2.9. Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen von bereits durchgeführten Harnmarkerstudien der Universitätsklinik Tübingen mit vergleichbarem Studiendesign, deren Prüfplan der Ethikkommission unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Luft vorliegt, erhoben. Das Projekt wurde mit der Nummer 400/2009A vom 29. März 2010 als retrospektive, anonymisierte Auswertung individueller, in der Diagnostik und Therapie routinemäßig entstandener Daten eigener Patienten positiv beschieden.

3. Ergebnisse

3.1. Eigenschaften des Kollektivs

3.1.1. Ergebnisse Patienten-Parameter

In der folgenden Ergebnispräsentation wurde eine Patientengruppe von insgesamt 373 Patienten zusammengestellt, die zur Beobachtungszeit entweder keine Tumorerkrankung hatten oder bei denen eine Tumorerkrankung im oberen Harntrakt per Bildgebung und Histologie nachgewiesen werden konnte.

Im gegebenen Kollektiv wurde bei 68 Patienten eine retrograde Pyelographie und bei 305 Patienten zudem eine Ureterorenoskopie durchgeführt.

Alle Patienten wurden in der Zeit zwischen Oktober 2004 und Juli 2011 in der Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für Urologie, untersucht.

3.1.2. Geschlechterverteilung und Patientenalter

Die Gruppe von 373 Patienten setzten sich aus 268 (71,9%) männlichen und 105 (28,1%) weiblichen Patienten zusammen.

Der Medianwert lag bei einer Spannweite vom 18. bis zum 94. Lebensjahr bei 64 Jahren. Mit einer Standardabweichung von 14,95 Jahren lag der Mittelwert des Alters bei 61,6 Jahren.

3.1.3. Symptome der Patienten, die zur Vorstellung in der Klinik für Urologie Tübingen führten

Bei 371 Patienten konnten die Gründe der Vorstellung in der urologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen ermittelt werden. 139 Patienten (37,5%) kamen wegen Schmerzen aufgrund einer Kolik bzw. Steinen im Harntrakt und 68 Patienten kamen um eine Nachsorge, eine Kontrolle durchzuführen oder um ein Rezidiv auszuschließen. Für 45 Patienten gab eine unklare Hämaturie und für 37 Patienten eine Harnleiterenge bzw. eine Abgangsstenose Anlass zur Urinuntersuchung. Eine Hydronephrose bzw. eine Ektasie war für 30 Patienten die Ursache für eine Abgabe einer Urinprobe. Bei

20 Patienten waren in der Bildgebung auffällige Strukturen vorhanden. Unter anderem war der Grund für eine klinische Untersuchung für 18 Patienten eine rezidivierende Harnwegsinfektion und für 14 Patienten rezidivierende positive Harnmarker.

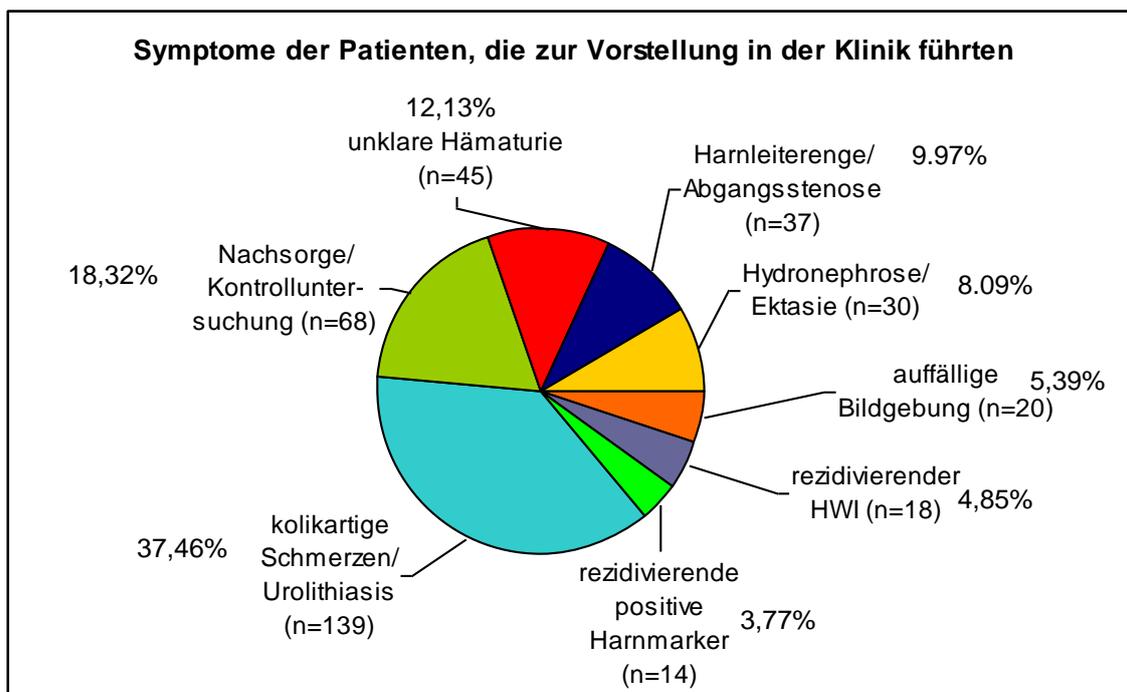


Abb. 7; Symptome der Patienten, die zur Vorstellung in der Klinik für Urologie in Tübingen führten. (Gesamt n= 371).

3.1.4. Erkrankungen in der Vorgeschichte der untersuchten Patienten

Im Gesamtkollektiv von 373 Patienten hatten 90 Patienten (24,1%) zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Urologie Tübingen schon mal ein Urothelkarzinom in ihrer Vorgeschichte.

Von diesen 90 Patienten, hatten 48 Patienten (53,3%) ein Harnblasenkarzinom und 27 Patienten (30,0%) ein Karzinom im oberen Harntrakt in ihrer Geschichte. 15 Patienten (16,7%) waren in ihrer Vergangenheit an einem Harnblasenkarzinom und an einem oberen Harntrakt-Tumor erkrankt. Bei 283 Patienten (75,9%) konnten in der Anamnese kein Urothelkarzinom festgestellt werden. Unter anderem hatten 11 von 27 Patienten, die in dieser Studie an

einem Urothelkarzinom im oberen Harntrakt erkrankt waren, ein Urothelkarzinom in ihrer Vorgeschichte (Abb. 8).

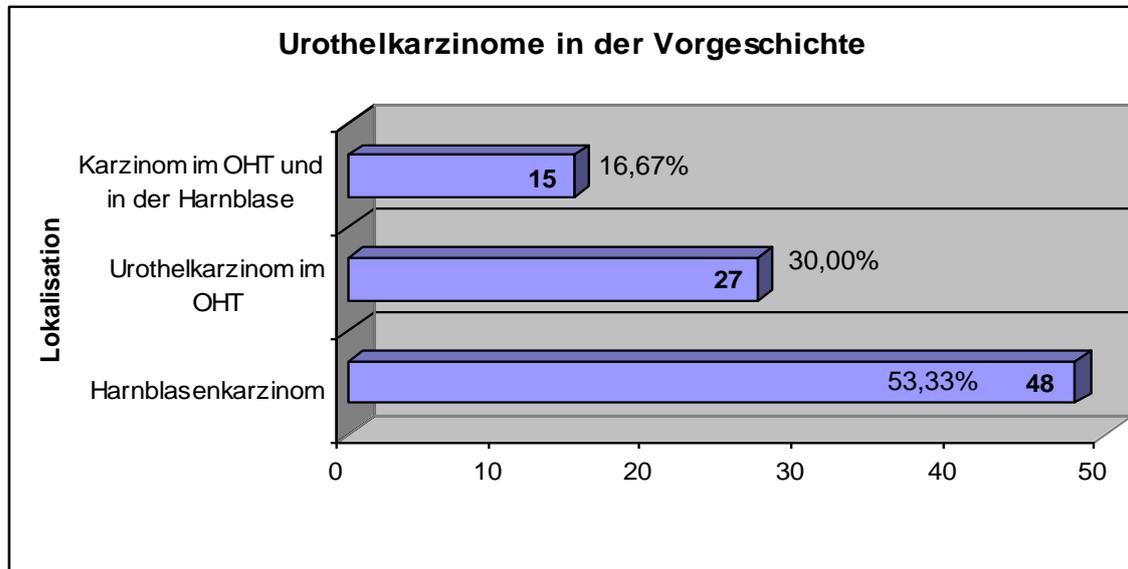


Abb. 8; Urothelkarzinome in der Vorgeschichte, Anzahl der Patienten, die in ihrer Vorgeschichte an einem Urothelkarzinom erkrankten (Gesamt n= 90).

3.1.5. Anzahl histopathologisch nachgewiesener Urothelkarzinome des OHT im Gesamtkollektiv

Anhand der Urinzytologie und der histopathologischen Aufbereitung von Biopsaten konnten bei 27 Patienten (7,0%) Urothelkarzinome im oberen Harntrakt nachgewiesen werden.

Bei den restlichen 346 Patienten (92,7%) konnte ein Tumor im oberen Harntrakt mit Hilfe der Bildgebung (URS) und konsekutiver Histologie ausgeschlossen werden. Von diesen 27 erkrankten Patienten waren 6 weiblichen und 21 männlichen Geschlechts. Der jüngste erkrankte Patient war 52 Jahre, der älteste 90 Jahre alt.

3.1.6. Lokalisationen des Tumors im oberen Harntrakt

Alle 27 Tumore waren im oberen Harntrakt lokalisiert. Davon waren 9 Tumore (33,3%) im Nierenbecken und 11 Tumore (40,7%) im proximalen und mittleren Abschnitt des Harnleiters diagnostiziert worden.

Im distalen Teil des Harnleiters waren 5 Tumore lokalisiert. Zu 2 Tumoren wurden in den Operationsberichten keine genauen Angaben zur Lokalisation gemacht (Abb. 9).

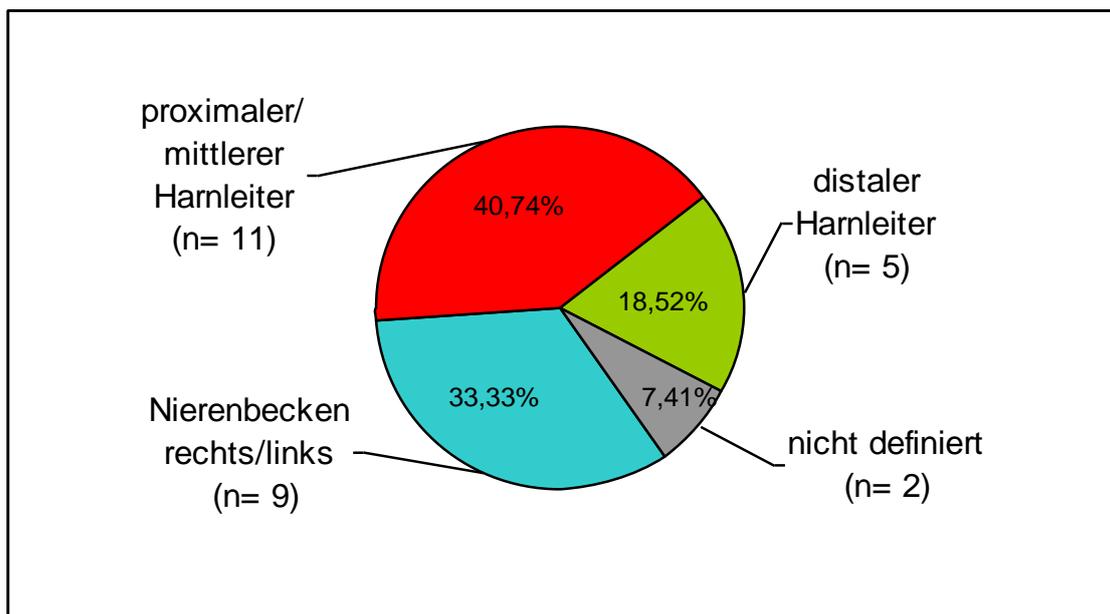


Abb. 9; Lokalisationen der Urothelkarzinome im OHT (Gesamt n= 27)

3.1.6.1. Tumorklassifikationen und Lokalisationen

Im Gesamtkollektiv von 373 Patientendaten waren von 25 nachgewiesenen Tumoren im oberen Harntrakt 16 Tumore im Ta Stadium, 4 von 25 im T1 und wiederum 4 von 25 Tumoren im T2 Stadium. Lediglich ein Tumor befand sich im T3 Stadium (Abb. 10).

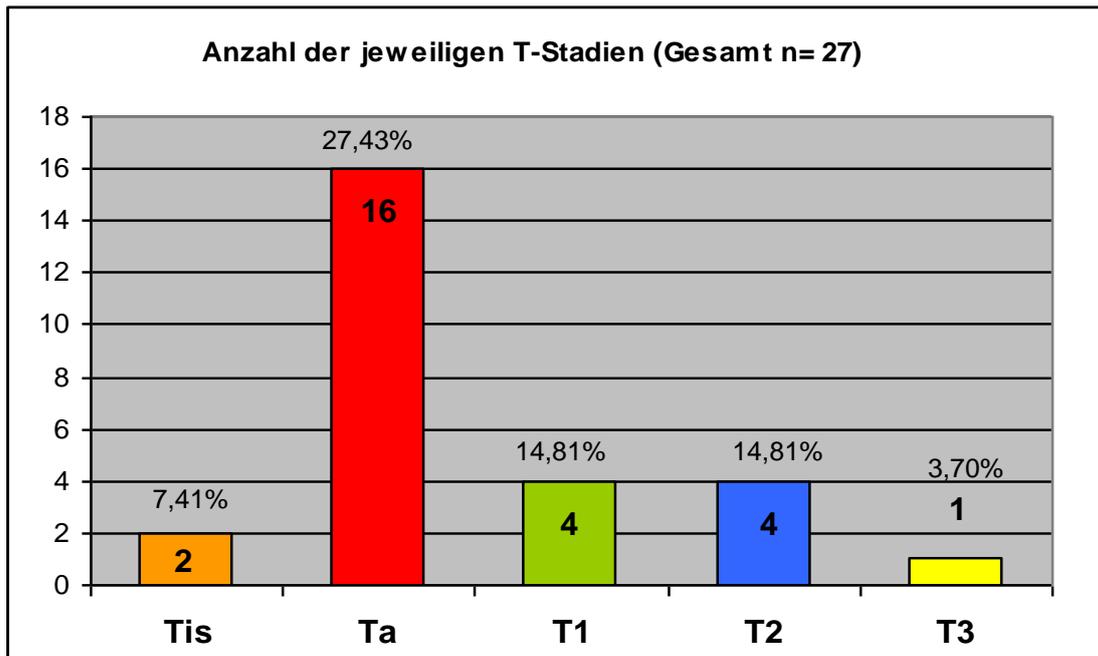


Abb. 10; Verteilung T-Stadien innerhalb aller Urothelkarzinome im oberen Harntrakt (Gesamt n= 27).

Von 23 Tumoren die in das Tumor-Grading eingingen, befanden sich 12 Tumore (50,0%) im G1 Stadium, 9 im G2 und 2 Tumore befanden sich im schlecht differenzierbaren Stadium G3.

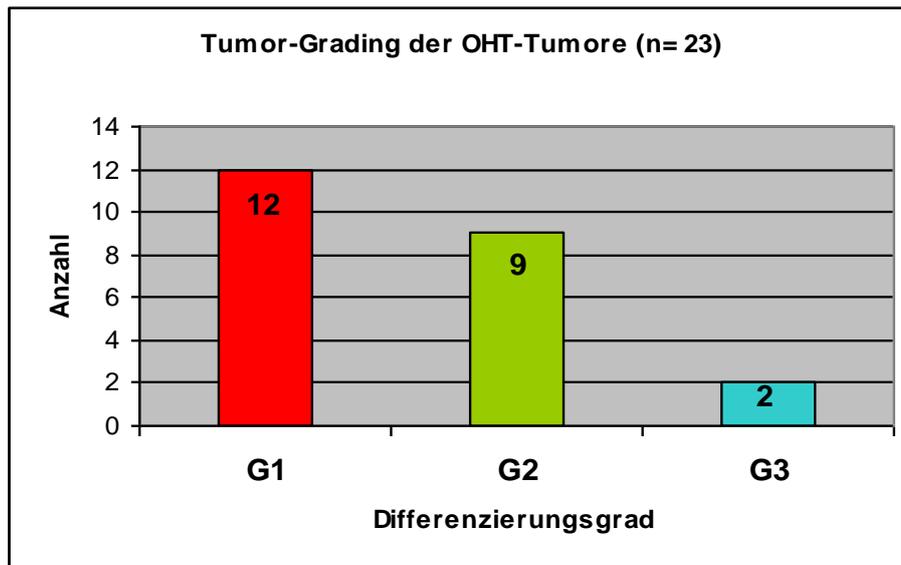


Abb.11; Anzahl der jeweiligen Differenzierungsgrade (von n= 23 Urothelkarzinomen)

Von 16 Tumoren im Ta Stadium waren 5 G1-Tumore und 2 G2-Tumore im linken Harnleiter, 2 G1-Tumore im rechten Harnleiter, 3 G1-Tumore im linken Nierenbecken und jeweils 1 G1-Tumor und 1 G2-Tumor im rechten Nierenbecken lokalisiert (Abb. 12).

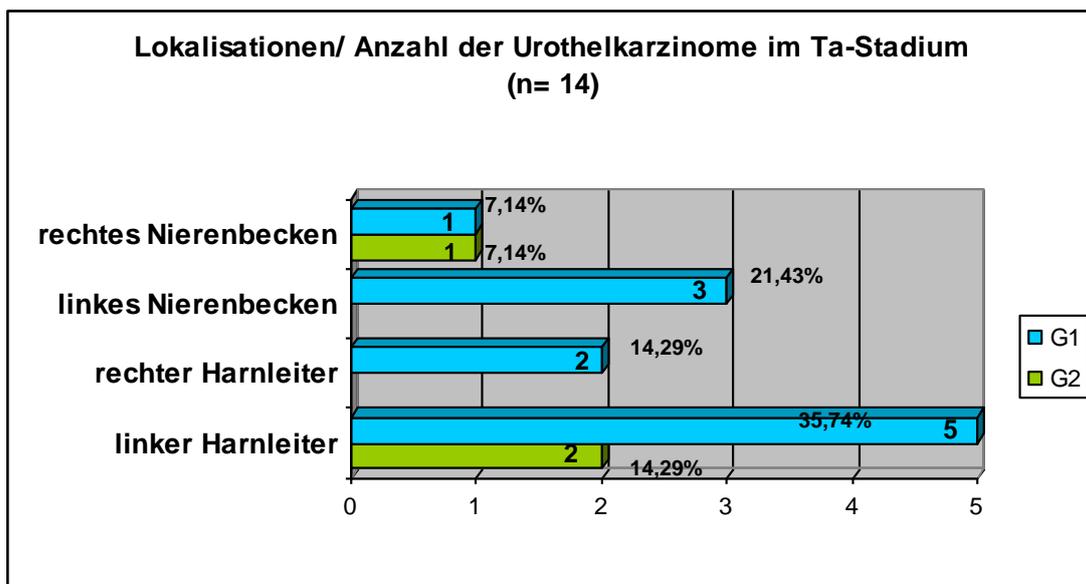


Abb. 12; Lokalisationen/ Anzahl von Differenzierungsgraden der Urothelkarzinome im Ta-Stadium (Gesamt n= 14).

Bei 2 von 27 diagnostizierten Urothelkarzinomen im oberen Harntrakt wurde ein *Carcinoma-in-situ* nachgewiesen.

3.1.6.2. Sensitivität in Abhängigkeit von Tumorstadium und Tumor-Grading

Bei der Betrachtung der Sensitivität in Abhängigkeit vom Tumorstadium (siehe Tab. 6) kam die Urinzytologie bei den papillären Tumoren auf 43,75%, im Vergleich dazu bei den pT1-3/pTis-Tumoren auf 88,89%. Die Foureszenz-in-situ Hybridisierung kam dabei auf eine Sensitivität von 36,36% bzw. 80,00%. Die Immunzytologie kam mit dem uCyt+-Test auf eine Sensitivität von 25,00% bei pTa Tumoren und auf 100% Sensitivität bei pT1-3/pTis-Tumoren. Eine Sensitivität von 50,00% bei pTa-Tumoren und 100% bei der Detektion von pT1-3/pTis-Tumoren zeigte der NMP22-ELISA Test.

Die Differenzierungsgrade wurden eingeteilt in G1/2-Tumore und G3/Cis Tumore (siehe Tab. 6). Dabei kam die Urinzytologie in der Gruppe der G1/2-Tumore auf eine Sensitivität von 18,18%, in der Gruppe der G3/Cis-Tumore auf 92,31%. Die FISH kam dementsprechend auf eine Sensitivität von 28,57% bzw. 100%. Die FISH zeigte in der G1/2-Kohorte eine Sensitivität von 50,00% und in der G3/Cis-Kohorte eine Sensitivität von 66,67%. Der NMP22-ELISA-Test kam hierbei auf 57,14% bzw. 75,00%.

Sensitivität in Abhängigkeit von Tumorstadium und Tumor-Grading				
	Tumorstadium		Grading	
	pTa	pT1-3/pTis	G1/2	G3/Cis
Urinzytologie	43,75% (n=16/7)	88,89% (n=9/8)	18,18% (n= 11/2)	92,31% (n=13/12)
FISH	36,36% (n= 11/4)	80,00% (n=5/4)	28,57% (n=7/2)	100% (n=4/4)
uCyt+	25,00% (n=8/2)	100% (n=3/3)	50,00% (n=6/3)	66,67% (n=3/2)
NMP22-ELISA	50,00% (n= 10/5)	100% (n=4/4)	57,14% (n= 7/4)	75,00% (n=4/3)

Tab. 6; Sensitivität in Abhängigkeit von Tumorstadium und Tumor-Grading der Urinzytologie und der einzelnen Tumormarker; Tumorstadium: n= Gesamtsumme der Patienten im jeweiligen Stadium/ Summe der von dem jeweiligen Test detektierten Patienten in diesem Stadium; Grading: n= Gesamtsumme der Patienten mit dem jeweiligen Grading/ Summe der von diesem Test detektierten Differenzierungsgrade.

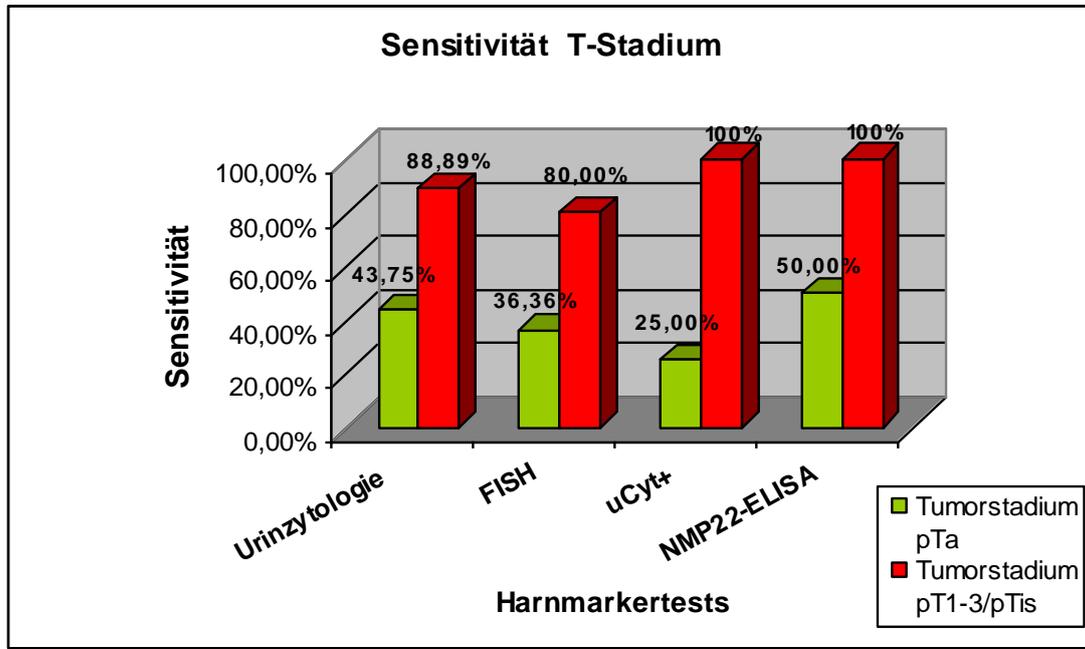


Abb. 13; Vergleichende Darstellung: Sensitivitätswerte der einzelnen Tumormarker innerhalb der Tumorstadien (siehe Tab. 6).

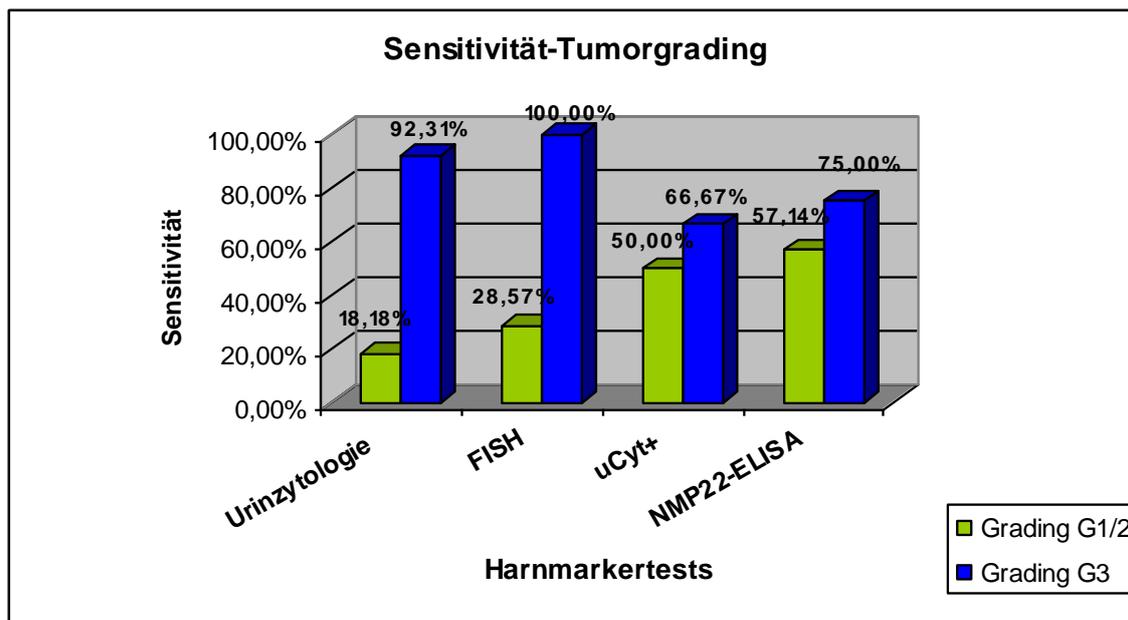


Abb. 14; Vergleichende Darstellung: Sensitivitätswerte der einzelnen Tumormarker innerhalb verschiedener Differenzierungsgrade (siehe Tab. 6).

3.1.7. Herkunft der Urinproben

Allen 373 Patienten wurde vor oder während ihrer jeweiligen Untersuchung eine Urinprobe entnommen. Alle vorhandenen Urinproben in dieser Studie stammen aus der Harnblase. Bei 75 Personen (20,1%) wurde der Urin ohne jegliche Manipulation, d. h. per Mittelstrahlurin, abgenommen. 298 Urinproben (79,9%) wurden während ihrer Entnahme mittels Katheter, Spülzytologie oder per Exprimaturin manipuliert.

Von 373 gesammelten Urinproben, stammen 19 Proben von Patienten mit einem Harnblasenersatz (Neoblase). Von 19 Patienten mit einem Harnblasenersatz hatte ein Patient zum Zeitpunkt der Urinuntersuchung histologisch nachweislich einen Tumor im oberen Harntrakt

3.1.8. Begleitererkrankungen

3.1.8.1. Harnwegsinfekt

Laut der untersuchten Urinproben lag bei 77 Patienten (20,6%) eine Harnwegsinfektion vor. Definiert war ein Harnwegsinfekt, wenn entweder die Leukozytenzahl im Urin größer als 100 pro Mikroliter oder der untersuchte Nitritgehalt im Urin positiv war. Bei 296 Patienten (79,4%) wurde labortechnisch keine Harnwegsinfektion nachgewiesen. Von 27 an einem oberen Harntraktumor erkrankten Patienten konnte bei 6 Personen ein Harnwegsinfekt diagnostiziert werden (Abb. 13).

3.1.8.2. Hämaturie

Sobald Erythrozyten im Urin nachgewiesen werden können, liegt eine Hämaturie vor. Nach dieser Prüfung konnte bei 266 Patienten (71,3%) eine Hämaturie nachgewiesen werden. Der Nachweis von roten Blutkörperchen im Urin wurde bei 107 Patienten (28,7%) ausgeschlossen. Unterdessen lag bei 17 (62,96%) Patienten von 27 Tumorpatienten während der Diagnosestellung eine Hämaturie vor. Zu 6 Urinproben lagen keine Angaben zur Hämaturie vor. Eine Hämaturie wurde bei 4 Patienten nicht festgestellt.

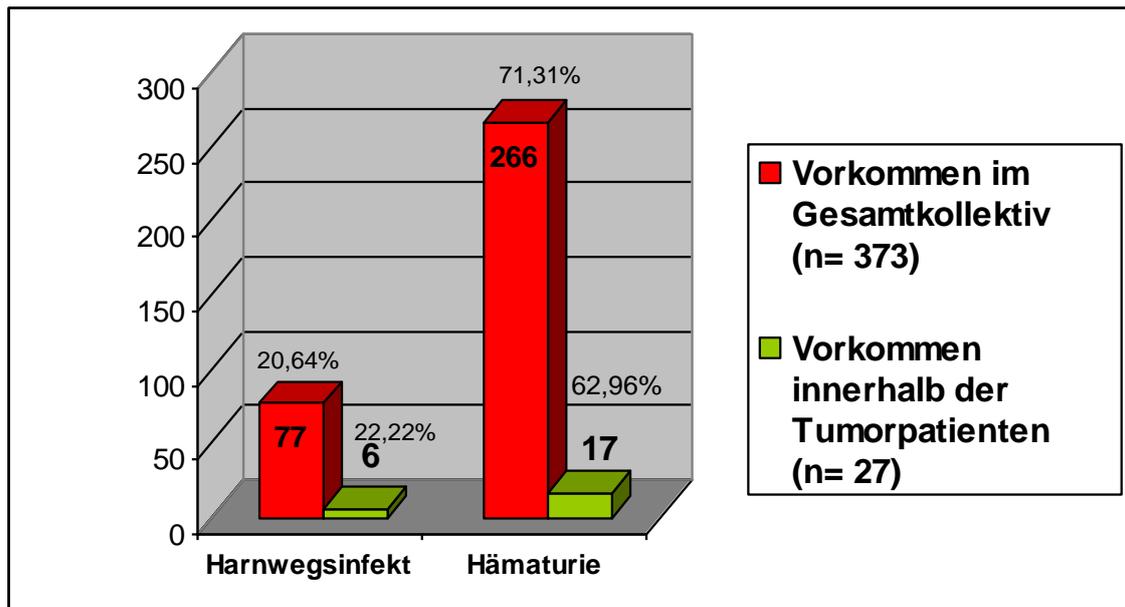


Abb. 15; Begleiterkrankungen, rot: Anzahl von Harnwegsinfektionen bzw. Hämaturie jeweils vom Gesamtkollektiv (n= 373) bzw. Tumorkollektiv (n= 27); **grün:** Anteil der Patienten die ein HWI bzw. eine Hämaturie hatten und zum Zeitpunkt der Urinabnahme an einem OHT-Tumor erkrankt waren, jeweils von 27 an einem Tumor erkrankten Patienten.

3.2. Ergebnisse Harnmarker-Tests

3.2.1. Kontingenzanalysen der Harnmarker (Zytologie, FISH, uCyt+, NMP22) im Gesamtkollektiv ohne Patienten mit Anlage einer orthotopen Neoblase/ Ileum-Conduit.

3.2.1.1. Ergebnisse: Urinzytologie

3.2.1.1.1 Ergebnisanalyse der Urinzytologie im Gesamtkollektiv

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	Urinzytologie negativer Befund	Urinzytologie positiver Befund	
Tumor zystoskopisch und histologisch ausgeschlossen	271 76,55 NPV: 96,10 Spez: 82,87	56 15,82 77,78 17,13	327 92,37
Tumor zystoskopisch und histologisch nachgewiesen	11 3,11 3,90 40,74	16 4,52 PPV: 22,22 Sens: 59,26	27 7,63
	282 79,66	72 20,34	n: 354

Tab. 7; Kontingenztafel als zusammenfassende Darstellung der Wertigkeit der Urinzytologie im Gesamtkollektiv, ausgenommen der Kohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit, Tabellenerklärung der Verteilung im linken oberen Feld.

NPV: negativer prädiktiver Vorhersagewert, **PPV:** positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spez:** Spezifität, **Sens:** Sensitivität, **n:** Anzahl der untersuchten Urinproben.

Von 373 abgegebenen Urinproben, konnte bei 354 Proben eine Zytologie durchgeführt werden (Tab. 6). Laut Urinzytologie hätten 72 Patienten von 354 Patienten einen Tumor. Tatsächlich waren nach der durchgeführten Zystoskopie und Histologie 27 definitive Tumore im oberen Harntrakt

vorhanden. Von diesen 27 nachweislich diagnostizierten Tumoren wurden von der Zytologie 16 Tumore als richtig-positiv erkannt. Der Wert der Sensitivität beträgt somit 59,26%. Die Spezifität beträgt 82,87%. Der positive Vorhersagewert liegt bei 22,22%, der negative Vorhersagewert bei 96,10%.

56 Proben stellten sich aus der Zytologie als falsch-positiv heraus.

3.2.1.1.2. Ergebnisse der Urinzytologie bei Patienten mit durchgeführter Ureterorenoskopie

	Urinzytologie negativer Befund	Urinzytologie positiver Befund	
Tumor ausgeschlossen durch eine URS	221 76,21 NPV: 95,26 Spez: 84,03	42 14,48 72,41 15,97	263 90,69
Tumor nachgewiesen durch eine URS	11 3,79 4,74 40,74	16 5,52 PPV: 27,59 Sens: 59,26	27 9,31
	232 80,00	58 20,00	n: 290

Tab. 8 ; Kontingenztabelle als zusammenfassende Darstellung der Wertigkeit der Urinzytologie der Patientenkohorte mit durchgeführter URS, Tabellenerklärung der Verteilung im linken oberen Feld.

NPV: negativer prädiktiver Vorhersagewert, **PPV:** positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spez:** Spezifität, **Sens:** Sensitivität, **n:** Anzahl der untersuchten Urinproben.

In dieser Patientenkohorte konnten 290 von 305 Urinproben zytologisch ausgewertet werden. 58 Zytologieproben hatten sich als auffällig dargestellt. Die tatsächliche Anzahl detektierter Tumore waren 27. 16 Laborwerte haben sich als richtig-positiv dargestellt. Die Sensitivität zeigt sich in dieser Auswertung mit 59,26%. Die Spezifität beträgt 84,03%.

Der positive prädiktive Wert beläuft sich auf 27,59% und der negative prädiktive Wert auf 95,26% (Tab. 7).

Als falsch-positiv wertete der Test 42 Proben, als falsch-negativ 11 Urinproben.

3.2.1.1.3 Ergebnisse der Urinzytologie bei Patienten mit Harnblasenersatz (Neoblase, Ileum-Conduit)

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	Urinzytologie negativer Befund	Urinzytologie positiver Befund	
Tumor zystoskopisch und histologisch ausgeschlossen	11 57,89 NPV: 100,00 Spez: 61,11	7 36,84 87,50 38,89	18 94,74
Tumor zystoskopisch und histologisch nachgewiesen	0 0,00 0,00 0,00	1 5,26 PPV: 12,50 Sens: 100,00	1 5,26
	11 57,89	8 42,11	n: 19

Tab. 9 ; Kontingenztabelle als zusammenfassende Darstellung der Wertigkeit der Urinzytologie in der Patientenkohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase/ Ileum-Conduit, Tabellenerklärung der Verteilung im linken oberen Feld. **NPV:** negativer prädiktiver Vorhersagewert, **PPV:** positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spez:** Spezifität, **Sens:** Sensitivität, **n:** Anzahl der untersuchten Urinproben.

In diesem Patientenkollektiv wurden 19 Urinproben zytologisch untersucht. 8 von 19 ausgewerteten Proben sprachen für ein neoplastisches Geschehen (Tab.8). Nach gemachter Zystoskopie und Histologie war lediglich eine bösartige Neubildung nachzuweisen.

Die Sensitivität betrug 100%, die Spezifität 61,11%.

Der positive prädiktive Wert in dieser Patientenkohorte kam auf 12,50%, der negative prädiktive Wert kam auf 100%.

Von 8 als positiv gewerteten Ergebnissen stellten sich 7 Urinproben als falsch-positiv dar.

3.2.1.2 Ergebnisse: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

3.2.1.2.1. Ergebnisanalyse Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) im Gesamtkollektiv ohne Patienten mit Anlage einer orthotopen Neoblase/ Ileum-Conduit

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	FISH negatives Ergebnis	FISH positives Ergebnis	
Tumor zystoskopisch und histologisch ausgeschlossen	210 79,55 NPV: 96,33 Spez: 85,02	37 14,02 80,43 14,98	247 93,56
Tumor zystoskopisch und histologisch nachgewiesen	8 3,03 3,67 47,06	9 3,41 PPV: 19,57 Sens: 52,94	17 6,44
	218 82,58	46 17,42	n: 264

Tab. 10; Kontingenztabelle als zusammenfassende Darstellung der Wertigkeit der FISH im Gesamtkollektiv, ausgenommen der Kohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit, Tabellenerklärung der Verteilung im linken oberen Feld.

NPV: negativer prädiktiver Vorhersagewert, **PPV:** positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spez:** Spezifität, **Sens:** Sensitivität, **n:** Anzahl der untersuchten Urinproben.

264 Urinproben konnten von allen 373 Patienten zur Diagnostik der FISH verwendet werden. In der FISH-Analyse wurden 46 Proben als Tumorpositiv detektiert (Tab. 9), nach zystoskopischer und histopathologischer Untersuchung konnten davon allerdings 9 Urinproben tatsächlich histologisch bestätigt

werden. Insgesamt wurden nach histologischen Untersuchungen 17 Tumore aufgedeckt, somit waren 8 Proben von der FISH als falsch-negativ angezeigt.

Dem entsprechend ergab die Sensitivität einen Wert von 52,94%.

210 von 218 Urinproben wurden von der FISH als richtig-negativ angezeigt, was einer Spezifität von 85,02% entspricht.

Der positive prädiktive Wert kam auf 19,57%, der negative prädiktive Wert auf 96,33%.

3.2.1.2.2. Ergebnisse der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bei Patienten mit durchgeführter Ureterorenoskopie bzw. retrograder Darstellung

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	FISH negatives Ergebnis	FISH positives Ergebnis	
Tumor ausgeschlossen durch eine URS	184 81,06 NPV: 95,83 Spez: 87,62	26 11,45 74,29 12,38	210 92,51
Tumor nachgewiesen durch eine URS	8 3,52 4,17 47,06	9 3,96 PPV: 25,71 Sens: 52,94	17 7,49
	192 84,58	35 15,42	n: 227

Tab. 11; Kontingenztabelle als zusammenfassende Darstellung der Wertigkeit der FISH der Patientenkohorte mit durchgeführter URS, ausgenommen ist das Kollektiv mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit, Tabellenerklärung der Verteilung im linken oberen Feld.

NPV: negativer prädiktiver Vorhersagewert, **PPV:** positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spez:** Spezifität, **Sens:** Sensitivität, **n:** Anzahl der untersuchten Urinproben.

Von 227 untersuchten Urinproben, wurden in dieser Kohorte 305 Proben per FISH geprüft. Die FISH ermittelte 35 positive Ergebnisse (Tab. 10), von denen

sich 9 als richtig-positiv darstellten. Falsch-negativ detektierte die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung 8 Urinproben.

Die Sensitivität präsentiert sich hier mit einem Wert von 52,94%, der positive prädiktive Wert kam somit auf 25,71%.

184 Patienten von 210 gesunden Patienten wurden von Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung richtig-negativ erkannt.

Die Spezifität ergab folglich einen Wert von 87,62%, der negative Vorhersagewert kam demnach bei 210 gesunden Patienten auf einen Wert von 95,83%.

3.2.2.3 Ergebnisse der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) von Patienten mit Harnblasenersatz (Neoblase, Ileum-Conduit)

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	FISH negatives Ergebnis	FISH positives Ergebnis	
Tumor zystoskopisch und histologisch ausgeschlossen	13 72,22 NPV: 100,00 Spez: 76,47	4 22,22 80,00 23,53	17 94,44
Tumor zystoskopisch und histologisch nachgewiesen	0 0,00 0,00 0,00	1 5,56 PPV: 20,00 Sens: 100,00	1 5,56
	13 72,22	5 27,78	n: 18

Tab. 12 ; Kontingenztabelle als zusammenfassende Darstellung der Wertigkeit der FISH in der Patientenkohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit.

NPV: negativer prädiktiver Vorhersagewert, Tabellenerklärung der Verteilung im linken oberen Feld; **PPV:** positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spez:** Spezifität, **Sens:** Sensitivität, **n:** Anzahl der untersuchten Urinproben.

Von 19 Urinproben aus einem Harnblasenersatz konnten 18 Urinproben mit der FISH untersucht werden. Ein Patient von diesen 18 Patienten litt in dem Beobachtungszeitraum unter einem Tumor im oberen Harntrakt (Tab. 11).

Dieser eine Patient wurde von der FISH richtig-positiv entdeckt, demzufolge kam die Sensitivität auf 100%. 4 Proben stellten sich als falsch-positiv deklariert dar. Die restlichen 13 Urinproben aus der Harnblase wurden richtig-negativ von der FISH erkannt.

Die Spezifität kam folglich auf einen Wert von 76,47%, der negative prädiktive kam auf einen Wert von 100%.

Der positive prädiktive Wert beträgt 20,00%.

3.2.1.3. Ergebnisse: ImmunoCyt/ uCyt+

3.2.1.3.1. Ergebnisse der ImmunoCyt/ uCyt+ -Analyse im Gesamtkollektiv ohne Patienten mit Anlage einer orthotopen Neoblase/ Ileum-Conduit

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	uCyt+ negatives Ergebnis	uCyt+ positives Ergebnis	
Tumor zystoskopisch und histologisch ausgeschlossen	118 65,19 NPV: 95,16 Spez: 69,82	51 28,18 89,47 30,18	169 93,37
Tumor zystoskopisch und histologisch nachgewiesen	6 3,31 4,84 50,00	6 3,31 PPV: 10,53 Sens: 50,00	12 6,63
	124 68,51	57 31,49	n: 181

Tab. 13; Kontingenztabelle als zusammenfassende Darstellung der Wertigkeit der ImmunoCyt/uCyt+ -Analyse im Gesamtkollektiv, ausgenommen ist die Kohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit.

NPV: negativer prädiktiver Vorhersagewert, **PPV:** positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spez:** Spezifität, **Sens:** Sensitivität, **n:** Anzahl der untersuchten Urinproben.

181 aus der Harnblase stammende Urinproben konnten für den uCyt+-Test verwendet werden (Tab.12). In dieser Untersuchung waren 12 nachgewiesene obere Harntraktumore vorhanden, von denen der uCyt+-Test 6 Proben richtig-positiv erkannte. Daraus resultiert eine Sensitivität von 50,00%.

Als positiv wurden 57 Proben markiert, was einem positiven prädiktiven Wert von 10,53% entsprach. 118 Proben wurden von dem uCyt+-Test richtig negativ erkannt. So kam es bei der Spezifität zu einem Wert von 69,82%. Der negative prädiktive Wert belief sich auf 95,16%.

3.2.1.3.2. Ergebnisse nach der Analyse mit dem ImmunoCyt/ uCyt+-Test bei Patienten mit durchgeführter Ureterorenoskopie bzw. retrograder Darstellung

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	uCyt+ negatives Ergebnis	uCyt+ positives Ergebnis	
Tumor ausgeschlossen durch eine URS	101 66,45 NPV: 94,39 Spez: 72,14	39 25,66 86,67 27,86	140 92,11
Tumor nachgewiesen durch eine URS	6 3,95 5,61 50,00	6 3,95 PPV: 13,33 Sens: 50,00	12 7,89
	107 70,39	45 29,61	n: 152

Tab. 14; Kontingenztabelle als zusammenfassende Darstellung der Wertigkeit der ImmunoCyt/uCyt+-Analyse in der Patientenkohorte mit durchgeführter URS, ausgenommen der Kohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit, Tabellenerklärung der Verteilung im linken oberen Feld.

NPV: negativer prädiktiver Vorhersagewert, **PPV:** positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spez:** Spezifität, **Sens:** Sensitivität, **n:** Anzahl der untersuchten Urinproben.

Nach der Selektion aller Patienten mit durchgeführter Ureterorenoskopie konnte bei 152 Patienten der Urin mit Hilfe einem ImmunoCyt/ uCyt+-Test untersucht werden (Tab. 13).

In dieser Gruppe waren 12 Patienten mit oberem Harntrakttumor präsent, von denen die Immunzytologie 6 richtig-positiv erkannte, was wiederum einer Sensitivität von 50,00% entsprach.

Der positive prädiktive Wert kam in dieser Untersuchung auf 13,33% .

Von 140 gesunden Patienten deckte der uCyt+-Test schließlich 101 Proben als richtig-negativ auf. Demzufolge kam eine Spezifität von 72,14% zustande.

Der negative Vorhersagewert kam in diesem Test auf 94,39%.

3.2.1.3.3. Ergebnisse des ImmunoCyt/ uCyt+-Test von Patienten mit Harnblasenersatz (Neoblase, Ileum-Conduit)

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	uCyt+ negatives Ergebnis	uCyt+ positives Ergebnis	
Tumor zystoskopisch und histologisch ausgeschlossen	8 66,67 NPV: 100,00 Spez: 72,73	3 25,00 75,00 27,27	11 91,67
Tumor zystoskopisch und histologisch nachgewiesen	0 0,00 0,00 0,00	1 8,33 PPV: 25,00 Sens: 100,00	1 8,33
	8 66,67	4 33,33	n: 12

Tab. 15 ; Kontingenztabelle als zusammenfassende Darstellung der Wertigkeit der ImmunoCyt/uCyt+-Analyse in der Patientenkohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit, Tabellenerklärung der Verteilung im linken oberen Feld.

NPV: negativer prädiktiver Vorhersagewert, **PPV:** positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spez:** Spezifität, **Sens:** Sensitivität, **n:** Anzahl der untersuchten Urinproben.

Von 19 Urinproben aus einem Harnblasenersatz konnten 12 Urinproben mit dem uCyt+-Test untersucht werden (Tab. 14). Wiederum war unter diesen 1 Patient mit einem Tumor im oberen Harntrakt, welcher auch durch den Test nachgewiesen werden konnte. Die Sensitivität kam auf einen Wert von 100,00%. Da 3 Proben falsch-positiv erkannt wurden, resultiert ein positiver prädiktiver Wert von 25,00%.

Die Spezifität kam bei 8 richtig-positiv erkannten Proben auf 72,73%.

Der negative Vorhersagewert kam demnach 100,00%.

3.2.1.4. Ergebnisse: NMP22-Test

3.2.1.4.1. Ergebnisse der NMP22-Untersuchung im Gesamtkollektiv ausgenommen der Patienten mit Anlage einer orthotopen Neoblase/ Ileum-Conduit

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	NMP22 negatives Ergebnis	NMP22 positives Ergebnis	
Tumor zystoskopisch und histologisch ausgeschlossen	70 29,17 NPV: 92,11 Spez: 31,25	154 64,17 93,90 68,75	224 93,33
Tumor zystoskopisch und histologisch nachgewiesen	6 2,50 7,89 37,50	10 4,17 PPV: 6,10 Sens: 62,50	16 6,67
	76 31,67	164 68,33	n: 240

Tab. 16; Kontingenztabelle als zusammenfassende Darstellung der Wertigkeit des NMP22-Tests im Gesamtkollektiv, ausgenommen ist die Kohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit, Tabellenerklärung der Verteilung im linken oberen Feld.

NPV: negativer prädiktiver Vorhersagewert, **PPV:** positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spez:** Spezifität, **Sens:** Sensitivität, **n:** Anzahl der untersuchten Urinproben.

Von insgesamt 373 Urinproben konnte der Urin von 240 Patienten für eine Untersuchung mit dem NMP22-Test herangezogen werden (Tab. 15).

In diesen 240 Untersuchungen konnten 16 Tumore im oberen Harntrakt nachgewiesen werden, von denen der NMP22-Test 10 Proben als richtig-positiv deklarierte. Der Wert für die Sensitivität belief sich so auf 62,50%.

154 Proben wurden von Test als falsch-positiv angegeben, was zu einem positiven Vorhersagewert von 6,10% führte.

70 von 224 gesunden Patienten wurden von dem NMP22-Test richtig als negativ bezeichnet. Entsprechender Weise beträgt die Spezifität 31,25%.

Der negative Vorhersagewert kam demzufolge auf einen Wert von 92,11%

3.2.1.4.2. Ergebnisse der NMP22-Untersuchung bei Patienten mit durchgeführter Uretrorenoskopie bzw. retrograder Darstellung

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	NMP22 negatives Ergebnis	NMP22 positives Ergebnis	
Tumor ausgeschlossen durch eine URS	55 27,09 NPV: 90,16 Spez: 29,41	132 65,02 92,96 70,59	187 92,12
Tumor nachgewiesen durch eine URS	6 2,96 9,84 37,50	10 4,93 PPV: 7,04 Sens: 62,50	16 7,88
	61 30,05	142 69,95	n: 203

Tab. 17; Kontingenztabelle als zusammenfassende Darstellung der Wertigkeit des NMP22-Tests in der Patientenkohorte mit durchgeführter URS, ausgenommen ist die Kohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit, Tabellenerklärung der Verteilung im linken oberen Feld.

NPV: negativer prädiktiver Vorhersagewert, **PPV:** positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spez:** Spezifität, **Sens:** Sensitivität, **n:** Anzahl der untersuchten Urinproben.

In dieser Analyse konnten 203 aus der Harnblase stammende Urinproben von insgesamt 305 Proben anhand des NMP22- Tests untersucht werden (Tab. 16). Wie in der letzten Untersuchung waren 16 Patienten dabei, die unter einem histologisch bestätigten Tumor im oberen Harntrakt litten.

Auch hier erkannte der NMP22-Test 10 erkrankte Patienten richtig, was einen Wert von 62,50% für die Sensitivität ergab. Der positive prädiktive Wert

bezieht sich auf 7,04%. Von 187 gesunden Patienten erkannte der NMP22-Test 55 Patient richtig-negativ, dies entsprach einer Spezifität von 29,41%. Der negative Vorhersagewert kam demzufolge auf 90,16%.

3.2.1.4.3. Ergebnisse der Untersuchung mit NMP22 bei Urin von Patienten mit Anlage einer orthotopen Neoblase/ Ileum-Conduit

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	NMP22 negatives Ergebnis	NMP22 positives Ergebnis	
Tumor zystoskopisch und histologisch ausgeschlossen	3 21,43 NPV: 100,00 Spez: 23,08	10 71,43 90,91 76,92	13 92,86
Tumor zystoskopisch und histologisch nachgewiesen	0 0,00 0,00 0,00	1 7,14 PPV: 9,09 Sens: 100,00	1 7,14
	3 21,43	11 78,57	n: 14

Tab. 18; Kontingenztabelle als zusammenfassende Darstellung der Wertigkeit des NMP22-Tests der Patientenkohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit, Tabellenerklärung der Verteilung im linken oberen Feld.

NPV: negativer prädiktiver Vorhersagewert, **PPV:** positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spez:** Spezifität, **Sens:** Sensitivität, **n:** Anzahl der untersuchten Urinproben

Zur Zeit der Datenerhebung litt ein Patient in diesem Patientenkollektiv an einem Urothelkarzinom im oberen Harntrakt (Tab. 17).

Dieser Patient wurde vom NMP22-Test richtig-positiv erkannt, was eine Sensitivität von 100% ergab.

11 Patienten wurden insgesamt vom Test als positiv bewertet, so dass ein positiver Vorhersagewert von 9,09% zustande kam.

Der NMP22-Test erkannte 3 von 13 gesunden Patienten richtig-negativ so kam die Spezifität auf einen Wert von 23,08%.

Der negative Vorhersagewert kam demnach auf einen Wert von 100,00%.

3.3. Übersicht – Vergleich der Testwertigkeiten zur Detektion eines Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt

Im Folgenden werden die Testwertigkeiten aller Tumormarker als vergleichende Grafiken und Tabellen dargestellt.

3.3.1. Vergleich der Testwertigkeiten im Gesamtkollektiv ausgenommen der Patienten mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit

	Anzahl der Urinproben	Anzahl von OHT-Tumoren im Test	Sensitivität	PPV	Spezifität	NPV
Urinzytologie	354	27	59,20%	22,22%	82,80%	96,10%
FISH	264	17	52,90%	19,57%	85,00%	96,33%
uCyt+	181	12	50,00%	10,53%	69,80%	95,16%
NMP22	240	16	62,50%	6,10%	31,30%	92,11%

Tab. 19; Übersicht der Parameter im Gesamtkollektiv, ausgenommen der Kohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit, **Anzahl der Urinproben**, die in den Test eingingen, anteilig die Anzahl der darin enthaltenen OHT-Tumore, die es zu detektieren galt, **Sensitivität**, **PPV**: positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spezifität**, **NPV**: negativer prädiktiver Vorhersagewert.

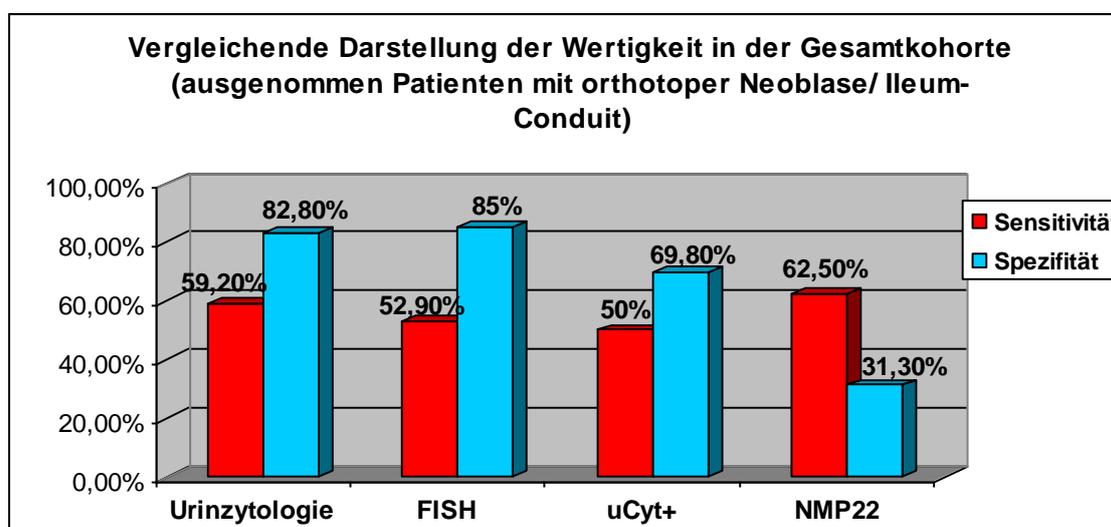


Abb. 16; Vergleichende Darstellung der Wertigkeit der Tumormarker im Gesamtkollektiv (laut Tab. 18)

3.3.2. Vergleich der Testwertigkeiten für das Subkollektiv, bei dem eine Ureterorenoskopie bzw. retrograde Darstellung durchgeführt wurde

	Anzahl der Urinproben	Anzahl von OHT-Tumoren im Test	Sensitivität	PPV	Spezifität	NPV
Urinzytologie	290	27	59,26%	27,59%	84,03%	95,26%
FISH	227	17	52,94%	25,71%	67,62%	95,83%
uCyt+	152	12	50,00%	13,33%	72,14%	94,39%
NMP22	203	16	62,50%	7,04%	29,41%	90,16%

Tab. 20; Übersicht der Parameter bei Patienten mit durchgeführter Uretrorenoskopie, ausgenommen die Kohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase/ Ileum-Conduit, **Anzahl der Urinproben**, die in den Test gingen, anteilig die **Anzahl** der darin enthaltenen OHT-Tumore, die es zu detektieren galt, **Sensitivität**, **PPV**: positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spezifität**, **NPV**: negativer prädiktiver Vorhersagewert.

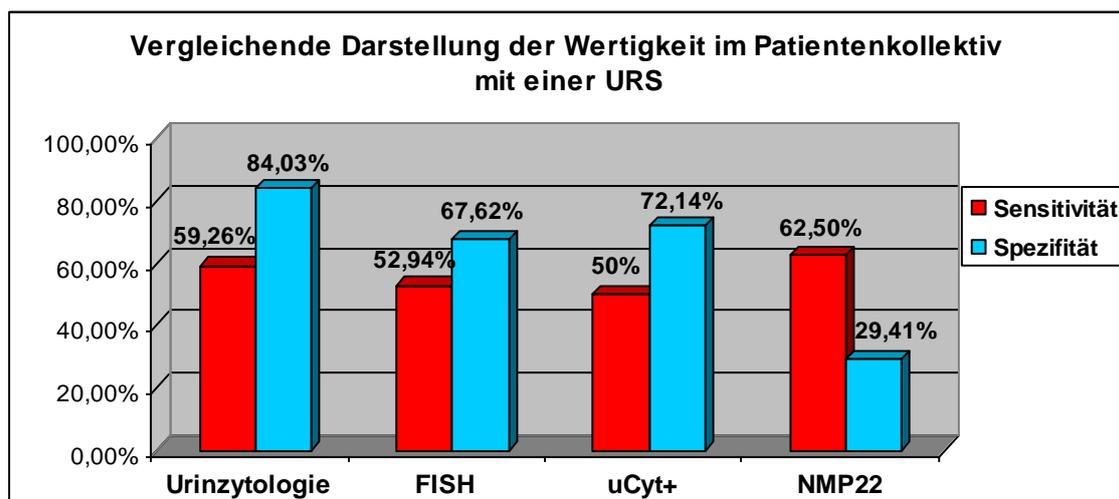


Abb. 17; Vergleichende Darstellung der Wertigkeit der Tumormarker in der Patientenkohorte im URS (siehe Tab. 19).

3.3.3. Vergleich der Testwertigkeiten für das Subkollektiv mit Anlage einer orthotopen Neoblase oder Ileum-Conduit

	Anzahl der Urinproben	Anzahl von OHT-Tumoren im Test	Sensitivität	PPV	Spezifität	NPV
Urinzytologie	19	1	100,00%	12,50%	61,11%	100,00%
FISH	18	1	100,00%	20,00%	76,47%	100,00%
uCyt+	12	1	100,00%	25,00%	72,73%	100,00%
NMP22	14	1	100,00%	9,09%	23,08%	100,00%

Tab. 21; Übersicht der Parameter der Patientenkohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase/ Ileum-Conduit, **Anzahl der Urinproben**, die in den Test eingingen, anteilig die **Anzahl** der darin enthaltenen OHT-Tumore, die es zu detektieren galt, **Sensitivität**, **PPV**: positiver prädiktiver Vorhersagewert, **Spezifität**, **NPV**: negativer prädiktiver Vorhersagewert.

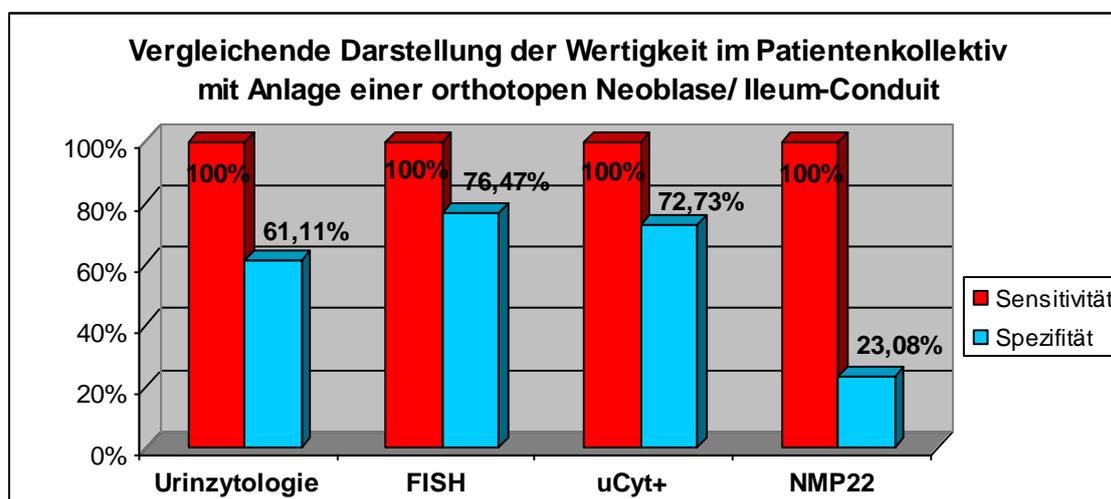


Abb. 18; Vergleichende Darstellung der Wertigkeit der Tumormarker in der Patientenkohorte mit Anlage einer orthotopen Neoblase/ Ileum-Conduit (siehe Tab. 20).

4. Diskussion

Urothelkarzinome im oberen Harntrakt sind seltene Tumore. Lediglich 5 bis 6 % aller Urothelkarzinome sind im Ureter oder im Nierenbecken lokalisiert und werden oft erst spät durch bildgebende Verfahren wie z.B. die Ureterorenoskopie oder die retrograde Pyelographie, erkannt (Rouprêt et al. 2011) und bedeuten für den Patienten oft schlechte Prognosen.

Diese bildgebenden Verfahren sind sogenannte invasive Eingriffe und somit für den Patienten unangenehme bis, bezüglich der Narkose, risikobehaftete Wege der Diagnostik. Aus diesem Grund ist es erstrebenswert, diagnostische Mittel weiterzuentwickeln die in der klinischen Routinediagnostik einfach und kostengünstig als Screeningmethode zur Detektion oberer Harntraktumore dienen.

Eine weitere Problematik bezüglich der Harnmarker liegt in der Wertigkeit. Die Ergebnisse der Markeranalysen variieren, was in der folgenden Diskussion aufgezeigt wird, noch relativ stark, was die Interpretation dieser Tests oft in Frage stellen lässt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ergebnisse der Tumormarkertests FISH, ImmunoCyt/uCyt+ und NMP22-ELISA im Vergleich zur Urinzytologie, unter Verwendung von gewonnenem Urin aus der Harnblase, im Hinblick auf die Detektion von Urotheltumoren im oberen Harntrakt, zu evaluieren und ihre Aussagekraft zu hinterfragen.

Sind die Ergebnisse dieser Tests unter Verwendung von Urin aus der Harnblase in der Diagnostik von Tumoren im oberen Harntrakt genauso sicher wie in der Diagnostik von Urotheltumoren in der Harnblase?

Welche Faktoren stellen mögliche Limitationen/ Fehlerquellen dar, die die Ergebnisse der urinbasierten Tests möglicherweise beeinflussen könnten?

Zusammenfassend soll analysiert werden, ob uns die Analysen von gegenwärtigen zell- und nichtzellgebundenen Harnmarker mit gewonnenem Urin aus der Harnblase im klinischen Alltag grundlegende und lohnenswerte Ergebnisse zur Detektion von Urothelkarzinomen im oberen Harntrakt liefern? Wobei die Herkunft des gewonnenen Urins aus der Harnblase die Basis dieser Untersuchungen darstellt.

Gegenwärtige Studien befassen sich lediglich sehr selten mit der in dieser Studie vorliegenden Thematik. Demzufolge stellte sich die Recherche nach großen klinischen Studien, die sich allein auf die Detektion von Urothelkarzinomen im oberen Harntrakt anhand urinbasierter Marker aus Harnblasen entnommenem Urin beziehen, als sehr diffizil dar.

Um das Aussagekraft von Tumormarker in der Früherkennung und Nachsorge vor allem hinsichtlich der Zuverlässigkeit in der Detektion von OHT-Tumoren zu betrachten, sollen im folgenden Abschnitt die verschiedenen Ergebnisse kritisch diskutiert werden.

Ein idealer Tumormarker sollte maligne Zellen organspezifisch detektieren. Sowohl Spezifität als auch Sensitivität sollten im besten Fall Werte bis zu 100% betragen. Positiver und negativer prädiktiver Wert sollten dabei möglichst hohe Werte annehmen. Geringe Kosten, unkomplizierte und zügige Durchführbarkeit wären weitere positive Eigenschaften. Solch ein idealer Tumormarker, vor allem zum Nachweis von Urotheltumoren im oberen Harntrakt, gibt es zurzeit nicht (Joacham et al. 2009).

4.1. Evaluation der Studienergebnisse

4.1.1. Urinzytologie

In der vorliegenden Studie konnten 354 von 373 verwertbaren Urinproben, und somit ein relativ umfassendes Patientenkollektiv, in diese retrospektive Arbeit mit einbezogen werden.

Im Gesamtkollektiv kam die Urinzytologie auf eine Sensitivität von 59,7% und eine Spezifität von 82,9%. Wurde die Diagnose: Tumor im oberen Harntrakt Ja/Nein weiter mittels einer URS abgesichert, kam die Urinzytologie auf vergleichbare Werte. Die Anzahl falsch-positiver Ergebnisse fiel in der Patientenkohorte mit einer durchgeführten URS etwas geringer im Vergleich zur Gesamtkohorte aus.

Messer et al. 2011 veröffentlichte im Jahr 2011 eine vergleichbare retrospektive Studie. Dabei lagen 326 ausgewertete Urinzytologien von Patienten vor, die

eine radikale Nephroureterektomie oder eine distale Ureterektomie erhielten. Ein Harnblasenkarzinom, wie in dieser vorliegenden Studie, wurde in allen Fällen ausgeschlossen.

Nach der Auswertung der Urinzytologien kam eine Sensitivität von 56,0% für high-grade Tumore und eine Sensitivität von 62,0% für muskelinvasive Urothelkarzinome zustande. Wurden atypische Zytologien, wie in der vorliegenden Studie, mit einbezogen, stieg die Sensitivität auf 74,0% für high-grade (T3/T4) Tumore und auf 77,0% für muskelinvasive Tumore.

Im Gegensatz dazu kam eine Blind-Studie aus dem Jahr 2003 mit lediglich 29 Patienten auf eine Sensitivität von 29,0% (Siemens et al.).

Chen GL et al. untersuchten 23 Patienten, die aufgrund eines Urotheltumors im oberen Harntrakt schon operiert wurden (Chen GL et al. 2000). Innerhalb 30 Monate erfolgten somit insgesamt 88 Nachkontrollen. Während jeder Kontrolle wurden eine retrograde Pyelographie, eine Ureterorenoskopie und eine Urinanalyse samt Urinzytologie durchgeführt. Die Zytologie wies in dieser Studie eine Sensitivität von 50,0% und eine Spezifität von über 90,0% auf.

Der in der vorliegenden Studie ermittelte Sensitivitätswert liegt somit höher als in der Mehrzahl der Studien, die die Urinzytologie mit einbeziehen.

Verglichen mit den Ergebnissen, die auf gewonnenen Urin aus dem Nierenbecken oder Harnleiter basieren, erzielt die selektive Art und Weise bessere Detektionsraten (Messer et al. 2011).

Remzi et. al. berichteten in seinen Leitlinien von weit über 90,0% Detektionsraten für schlecht differenzierte Tumore und bis zu 40,0% Sensitivität für gut differenzierte Tumore.

In einer klinikübergreifenden Studie aus dem Jahr 2013 mit 706 Patienten, von denen jeder Patient mindestens einen präoperativen urinzytologischen Befund hatte, kam Klatte et. al. zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit einer positiven Urinzytologie bei Untersuchung von Spontanurin im Vergleich zur selektiven Spülzytologie geringer ausfällt (Klatte et al.).

Patschan et. al. sowie andere Untersuchungen unterschieden Grad I, II und III Tumore und kamen dabei auf Sensitivität von 20,0%-40,0%, 50,0%-60,0% und

90,0% (Zincke et al. 1976, Terakawa et al. 2008, Patschan et al. 2008) betonte dabei allerdings auch, dass die Untersuchung selektiver Spülzytologie der Zytologie aus Spontanurin überlegen ist.

Die mit Abstand größere Datenlage zum Thema Urinzytologie beschäftigt sich mit der Detektion von Urothelkarzinomen der Harnblase, da diese Untersuchung schon vielfach Bestandteil von verschiedenen Studien war.

Die Urinzytologie behauptet sich schon lange in der Detektion von Harnblasenkarzinomen, vor allem wegen ihrer hohen Spezifität. So zeigte sich in der Studie von Feil et al. die Urinzytologie mit einer Spezifität von 91,9% und eine relativ geringe Sensitivität von 34,6% (Feil et al. 2003).

Die letztgenannte Studie basiert auf einem Patientenkollektiv von 92 Patienten. Das gesamte Kollektiv wurde jeweils im Rahmen einer Nachkontrolle, einer Tumornachsorge oder zum Ausschluss eines Rezidivs zystoskopiert und diese Ergebnisse danach retrospektiv analysiert.

Verglichen mit der veröffentlichten Studie von Mian et al., die auf ähnliche Werte für die Sensitivität 46,8% und Spezifität 98,2% kam, wird die hohe Spezifität und die geringe Sensitivität der Urinzytologie bei der Detektion von Harnblasentumoren untermauert (Mian et al. 1999).

Zwar fallen die Werte der Spezifität der aktuellen Studie im Vergleich zu den Werten der Harnblasen-Diagnostik etwas geringer aus, demzufolge zeigt sich allerdings auch eine verringerte Sensitivität.

Eine mögliche Erklärung dieser Ergebnisse sind neben morphologischen und ebenso unterschiedlichen Methoden der Uringewinnung auch der Indiz, dass in dieser Studie, relativ untypisch, vermehrt papilläre Tumore detektiert wurden, was allerdings unter einem anderen Diskussionspunkt noch analysiert wird.

So ist es nicht zu übersehen, dass der Informationswert der Zytologie in verschiedenen Untersuchungen sehr uneinheitlich ausfällt, was darauf zurückzuführen ist, dass die Ergebnisse untersucherabhängig sind. Aus diesem Grund verlangt es eine entsprechende Ausbildung und Erfahrung des jeweiligen Zytopathologen, um große Differenzen bei der Begutachtung von Urinzytologie zu vermeiden (Patschan et al. 2008).

Ein weiterer und wichtiger Diskussionspunkt bildet die Anzahl der falsch-positiven Resultate. Bei 56 von 354 Zytologieuntersuchungen lieferte die Urinzytologie in unserer Studie ein positives Ergebnis, welche allerdings mit Hilfe der Zystoskopie und konsekutiver pathologischer Aufbereitung von Probeexzisionen ausgeschlossen werden konnte.

Das Zustandekommen von falsch-positiven Ergebnissen basiert auf multifaktoriell begründbaren Möglichkeiten. Wie im Methodenteil schon erläutert wurde, waren die Gründe für eine urinzytologische Untersuchung in dieser Kohorte verschiedenartig.

Im Gegensatz zu Studien, die die Wertigkeit der Urinzytologie und anderer molekularer Marker in selektiv gewonnenem Urin untersuchen und somit eine Instrumentation bis in den Ureter vorausgesetzt ist, wurde in dieser Kohorte bei 298 von 373 Proben der Urin mittels Katheter über eine Spülzytologie im Rahmen einer Zystoskopie oder als Exprimaturin gewonnen. Bei den restlichen Urinproben handelt es sich um Mittelstrahlurin.

Denkbar wäre es, dass eine mechanische Irritation, sei es während einer Zystoskopie, Urothelzellen in Ihrer Morphologie verändert und damit falsch-positive Ergebnisse provoziert. Todenhöfer et al. widersprachen dieser Annahme in ihrer Studie aus 2012, in dem sie keine Erhöhung der falsch-positiven Ergebnisse durch eine mechanische Manipulation feststellen konnten. In derselben Studie konnten sie auch zeigen, dass eine Harnwegsinfektion die falsch-positiven Ergebnisse der Urinzytologie ebenfalls nicht beeinflusst (Todenhöfer et al. 2012a).

Wohl aber konnte in einer Studie aus 2012 eine Korrelation und demzufolge eine Erhöhung der falsch-positiven Rate bei einer vorliegenden Proteinurie bewiesen werden (Todenhöfer et al. 2012b).

Weiterhin wäre es denkbar, dass eine Funktionsstörung der Niere die Ergebnisse beeinträchtigen könnte. Anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) kann die Nierenfunktion gemessen werden. Auch in diesem Aspekt konnte die Studie von Todenhöfer et. al. im Jahr 2012 keine signifikante Steigerung der falsch-positiven Ergebnisse herausfinden (Todenhöfer et al. 2012b).

Ein anderer Aspekt stellt das Patientenalter dar. In der gegenwärtigen Studie beträgt der Altersmedian-Wert 64 Jahre, der Mittelwert liegt bei 61,5 Jahren. Nach seiner Studie zufolge fand Horstmann et al. heraus, dass das Alter eine wichtige und nicht zu vergessende Determinante bei der Interpretation von Urinzytologien darstellt (Horstmann et al. 2013).

Die Hämaturie stellt einen weiteren Faktor dar, der bei der Urinzytologie berücksichtigt werden muss. Eine Studie aus dem Jahr 2011 ergab, dass bei Patienten mit einer nachweislichen Hämaturie auch mit einer signifikanten Steigerung der falsch-positiven Ergebnisse zu rechnen ist. Vielmehr könnte es sogar sein, dass die Rate der falsch-positiven Ergebnisse mit dem Grad der Hämaturie ansteigt (Tews 2011; Todenhöfer et al. 2013c).

Infolgedessen kann aus dieser Diskussion geschlossen werden, dass eine vorliegende Proteinurie und/ oder Hämaturie wichtige Störfaktoren bei der Auswertung von Urinzytologien sein können. Allerdings stellt die Hämaturie als Frühsymptom eines oberen Harntrakttumors ein wichtiges Attribut zur weiteren Diagnostik und Indikation zur Durchführung einer Urinzytologie dar und ist darum nur schwer als Ausschlusskriterium annehmbar.

Das Alter des Patienten sollte bei der Interpretation von Urinzytologien demnach auch berücksichtigt werden.

Die Ausschlusskriterien wurden in dieser Studie so gewählt, dass sie rein dem Herausfiltern von Patienten mit oberen Harntrakttumoren dienen. Mit dem Hintergrund, dass es sich bei dieser relativ großen Kohorte um Urinproben aus Spontanurin handelt, die ohnehin als Standarduntersuchung durchgeführt werden, lagen in dieser Studie weitestgehend realitätsnahe Verhältnisse vor.

4.1.2. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Neben den schon beschriebenen Tumormarkern behauptet sich die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) als eine wichtige Detektionsmöglichkeit in der Tumordiagnostik.

In dieser Studie wurde für die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung das Verfahren der Firma Abbott Molecular Inc. mit dem UroVysion® Testkit verwendet.

Von 373 Patientenproben wurden 264 Proben mittels der FISH getestet. Heraus kam eine Sensitivität von 52,94% und Spezifität von 85,02% in der Gesamtkohorte. Das Patientenkollektiv, das anhand einer URS untersucht wurde, kam auf sehr ähnliche Werte, wobei sie die Spezifität leicht erhöhte.

Es ergaben sich relativ hohe Zahlen falsch-positiver Ergebnisse wobei diese in der Kohorte mit einer URS wesentlich geringer ausfielen.

Im Jahr 2006 berichtete eine vergleichbare Studie von ihren Ergebnissen. Dabei wurde innerhalb 3 Jahren der Spontanurin von 30 Patienten untersucht, bei denen ein Urothelkarzinom im oberen Harntrakt bestätigt wurde. Wie in der aktuellen Arbeit wurden Patienten, die gleichzeitig ein Harnblasenkarzinom bzw. andere Tumore anstatt Urothelkarzinome aufwiesen, von vornherein aus der Studie ausgeschlossen. Den tumortragenden Patienten wurden 19 Urinproben von völlig gesunden Patienten gegenüber gestellt. Die Sensitivität und Spezifität zeigte einen Wert von 76,7% bzw. 94,7% (Mercedes Marin-Aguilera et al. 2007) und schnitt somit im Vergleich beträchtlich besser ab.

Eine andere vergleichbare Studie kam im Jahr 2012 auf herausragende Werte für die Sensitivität und Spezifität von 100,0% bzw. 99,3% (Huang et al. 2012). Hierbei wurde der Urin von 285 Patienten untersucht, die zwar eine asymptomatische Hämaturie, allerdings eine negative Urinzytologie sowie eine unauffällige Zystoskopie zeigten. So wurden 9 von 9 vorhandene Tumore von der FISH richtig detektiert (Huang et al. 2012). Demnach sind die Werte der aktuellen Studie den Werten von Huang et al. und Marin-Aguilera et al. unterlegen.

Mögliche Erklärungen könnten dafür sein, dass beide Patientenkollektive sehr speziell ausgesucht wurden. Huang et al. beschrieben, dass ihr

Patientenkollektiv lediglich aus Patienten bestand, bei denen eine asymptomatische Hämaturie mit einer negativen Urinzytologie vorlag. Dazu sei noch angemerkt, dass das Patientenkollektiv ein mittleres Alter von 42,2 Jahren hatte. Das durchschnittliche Alter der aktuellen Studie beträgt 61,6 Jahre, was durchaus ein Grund sein könnte, dass in der aktuellen Studie eine höhere falsch-positive Rate zustande kam.

Betrachtet man sich das Patientenkollektiv bei Marin-Aguilera et al., wurden hier lediglich Patienten eingeschlossen, die eine nachgewiesene urotheliale Malignität im oberen Harntrakt hatten und diese wurde wiederum mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen, was dazu führen kann, dass weniger falsch-positive Ergebnisse zustande kommen (Marin-Aguilera et al. 2007). Ebenso hatten Luo et al. 21 Patienten, die jeweils an einem OHT-Tumor erkrankt waren, mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen und kamen auf eine Sensitivität von 85,7% (Luo et al. 2009).

Mit Blick auf Studienergebnisse, bei denen eine FISH auf Basis von Urin aus dem oberen Harntrakt durchgeführt wurde, kommt Mian et al. auf eine Sensitivität von 100,0% und Spezifität von 89,5%. Wiederum kam in einer Untersuchung, die ebenfalls Spülzytologien aus dem oberen Harntrakt und dazu ein sehr ähnliches Patientenkollektiv zugrunde legten, eine Sensitivität und Spezifität von 78,95% bzw. 50,66% zustande (Esser 2014).

Bei der Detektion von Harnblasenkarzinomen bewegt sich die Sensitivität und Spezifität zwischen 68,6% - 100,0% bzw. 65,0% - 96,0% (Budman et al. 2008). Werte, die denen in dieser Studie ermittelten Ergebnissen sehr entsprechen, veröffentlichten Johannes et al. im Jahr 2010. Nachdem sie alle Patienten mit parallel bestehendem Harnblasenkarzinom aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen hatten, kamen die FISH auf eine Sensitivität von 54% und Spezifität von 78,0%. Schließlich scheinen die Werte dieser aktuellen Studie, die sich mit oberen Harntrakttumoren beschäftigt, im Vergleich zu anderen Studien recht unterlegen auszufallen.

Die Spezifität der vorliegenden Arbeit erzeugt relativ gute Werte und schließt sich den schon veröffentlichten Studienergebnissen an. Auffallend ist die geringe Sensitivität, die möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass es sich

in dieser Studie grundlegend um Urin aus der Harnblase handelt. Die Problematik dabei besteht darin, dass der Urin der Harnblase aus beiden Nieren stammt und auch somit den kontralateralen gesunden oberen Harntrakt durchfließt. Demzufolge kommt es zur Verdünnung des Urins, was wiederum die Konzentration und infolgedessen das Erkennen von maligne veränderten Zellen erschwert.

Daraus ergibt sich, dass die FISH in der Erstdiagnostik gute Ergebnisse hervorbringt, bei verdächtigen Befunden bei denen die Urinzytologie ihre mangelhafte Sensitivität beweist, erzielt sie allerdings überragende Ergebnisse. Die zu Anfang angedeutete hohe Zahl falsch-positiver Ergebnisse könnte einerseits auf Ebene der Störanfälligkeit in Bezug auf Entnahmeverfahren bzw. Hämaturie oder vorhandene Harnwegsinfektionen zurückzuführen sein. Tatsächlich berichtet eine retrospektive Studie von einer erhöhten Anzahl falsch-positiver Ergebnisse durch invasive Uringewinnung, allerdings vermehrt bei Patienten die im Rahmen einer Rezidivnachsorge in der Klinik erschienen (Tews 2011). Dies wiederum ist darauf zurückzuführen, dass die Epithelzellen aufgrund der Vorgeschichte eines Urothelkarzinoms schon eine Veränderung erfahren haben bzw. aktiviert wurden. Aus diesem Grund ist die hohe Anzahl falsch-positiver Ergebnisse, zumindest größtenteils, auf die Ebene morphologischer Veränderungen zu ergründen (Tews 2011).

Bubendorf et. al. berichten, dass eine erhöhte Menge falsch-positiver Ergebnisse auch durch nicht neoplastisch veränderte Zellen hervorgerufen werden kann und somit auch auf infizierte Epithelzellen, die sogenannten Decoy-Zellen, die gehäuft bei Nierentransplantierten Patienten durch eine Virusinfektion durch das Polyomavirus verursacht wird, zurückzuführen ist (Bubendorf et al. 2012).

Ein beachtlicher Aspekt bei der FISH besteht darin, dass diese antizipatorisch positiv ausfallen können. So können okkulte Tumorzellen, die aufgrund ihrer geringen mikroskopischen Ausmaße während einer Bildgebung im oberen Harntrakt nicht entdeckt und auch von einer negativen oder möglicherweise von einer urinzytologischen Untersuchung nicht diagnostiziert werden. Demzufolge

ist die Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung in der Lage, schon ein OHT-Tumor in den ersten Anfangsstadien vorweg anzuzeigen (Whitson et al. 2009)

Noch nicht klar definiert ist, zu welchem Prozentsatz die FISH antizipatorisch positive Tests anzeigt. Um das klinische Management dadurch zu beeinflussen bedarf es somit noch näher zu untersuchende Informationen (Yoder et al. 2007). Allerdings können mögliche Gründe auch eine Strahlentherapie oder ein Steinleiden, wie auch in unserem Patientenkollektiv nicht ausgeschlossen wurde, dafür verantwortlich sein.

4.1.3. ImmunoCyt / uCyt+

Im Rahmen des Gesamtkollektivs wurden 181 Proben mit Hilfe der Immunzytologie ausgewertet. Die Sensitivität sowie die Spezifität kamen auf jeweils 50,0% und 69,82%. In der Patientenkohorte, die einer URS unterzogen wurden, kam es im Vergleich zur Gesamtkohorte zu einer geringen Erhöhung der Spezifität. In dieser Untersuchung ergab sich im Gesamtkollektiv wieder eine hohe Zahl falsch-positiver Ergebnisse die in der Kohorte mit URS bedeutend geringer ausfiel.

In einer vergleichbaren Studie wurde ein kleines Patientenkollektiv von 37 Patienten untersucht. Wie in der vorliegenden Studie wurde der Immunocyt-Test, auf Basis von Spontanurin, zur Detektion von OHT-Tumoren durchgeführt. Histologisch wurden dabei 16 Tumore im OHT bestätigt. Die Immunzytologie kam dabei auf eine Sensitivität von 75,0% und Spezifität von 95,0% (Lodde et al. 2001).

Im Vergleich dazu beliefen sich die Werte in der gleichen Studie allerdings mit Verwendung von 32 selektiv gewonnenen Urinproben aus dem Nierenbecken/Harnleiter auf 91,0% Sensitivität und 100,0% für die Spezifität (Lodde et al. 2001). Somit ist ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den schon genannten Studien zu beobachten.

Ein möglicher Aspekt, der geringere Werte für die Sensitivität und Spezifität hervorrufen könnte wäre die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie grundlegend der Urin aus der Harnblase stammt und es in der Harnblase zur

Durchmischung von Urin aus beiden Nieren kommt. Der entnommene Urin wurde vorher physiologischerweise in der Harnblase vermischt und die Konzentration von malignen Zellen im Urin reduziert. Bestätigt wird diese Annahme indem mit Urin, der direkt aus dem oberen Harntrakt entnommen wird, bessere Werte in der Sensitivität erreicht werden (Esser 2014). Ein weiterer Grund für eine geringe Sensitivität ist die Annahme, dass es sich möglicherweise in dieser Studie um viele morphologisch sehr kleine Tumore handelt.

Vergleicht man die Ergebnisse der aktuellen Studie mit den Werten der Detektion von Harnblasenkarzinomen, so fällt die Immunzytologie der OHT-Tumore ungünstiger aus.

In einer Studie von Messing et al. wurden 341 Patientenproben mit einer Immunzytologie untersucht. Alle Patienten hatten in der Vergangenheit ein Harnblasenkarzinom. Die Sensitivität ergab dabei 81,0%, die Spezifität 75,0%. Die Studienergebnisse wurden dabei jedes Mal mithilfe einer Zystoskopie und histologischer Aufbereitung der biopsierten Gewebe bestätigt (Messing et al. 2005).

Die vorliegende Studie weist eine relativ hohe Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen auf.

In einer Untersuchung von Todenhöfer et. al. wurde aufgezeigt, dass eine Hämaturie, die bekanntlicherweise meist ein Frühsymptom eines OHT-Tumors darstellt, die falsch-positiven Fallzahlen abhängig vom Grad der Hämaturie ansteigen lassen (Todenhöfer et al. 2013).

Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass bei der Immunzytologie, die eng mit der Urinzytologie verknüpft ist, die analogen Störfaktoren zu Grunde liegen (Tews et al. 2011). Dennoch erklärt Scimedx® der Hersteller, für seinen ImmunoCyt/ uCyt+ -Test keine bestimmten Ausschlusskriterien.

4.1.4. NMP22

Für die Analyse des NMP22-Tests konnten vom Gesamtkollektiv 240 Urinproben in die Analyse eingeschlossen werden.

Das NMP22-ELISA Verfahren ermittelte in der Betrachtung des Gesamtkollektivs und der Kohorte mit URS von allen Markern mit 62,5% die höchste Sensitivität. Die Spezifität in der Kohorte mit URS fiel sogar kleiner im Vergleich zum Gesamtkollektiv aus. Auffallend hoch war die Anzahl der falsch-positiv detektierten Proben in der Gesamtkohorte. Etwas geringer fiel diese wiederum im Kollektiv mit einer URS aus.

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2011 untersuchte 34 Patienten mit einem OHT-Tumor. Von jedem Patient wurde jeweils eine Spontanurin und Katheterurin entnommen. Beide Arten durchliefen den NMP22-Test und die Urinzytologie. Die Sensitivität von Spontanurin und Katheterurin kam auf den Wert 70,5% bzw. 73,2%, im Vergleich zur Zytologie 58,8% bzw. 64,7%. Die Spezifität von Spontanurin und Katheterurin kam auf 92,0% bzw. 88,0%, im Vergleich zur Zytologie jeweils 96,0% (Jovanovic et al. 2011).

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Werte sind nicht vergleichbar mit den Werten von Jovanovic et al..

Mögliche Gründe für diese starke Differenz ergeben sich bei genauer Betrachtung. Die Untersuchung von Jovanovic et al. basiert zum einen auf einem Patientenkollektiv, bei dem schon ein oberer Harntraktumor bestätigt wurde und zum anderen auf einer Kontrollgruppe mit Patienten, die zur Zeit der Studie jeweils ein Steinleiden hatten. Allerdings ist auch hier zu beachten, dass es sich in der vorliegenden Arbeit um Urin aus der Harnblase handelt und sich daher der Urin aus beiden Nieren in der Harnblase vermischt. Die Konzentration an malignen Zellen wird dadurch reduziert und die Diagnostik erschwert.

In der Gegenüberstellung wurde demzufolge in der Studie aus 2011 eine eher fiktive Patientenkohorte zusammengestellt, die schon von vornherein wenig falsch-positive Ergebnisse zulässt und nicht einem klinisch alltäglichen Patientenkollektiv entspricht.

Bei der Datenrecherche stößt man fast ausschließlich auf Literatur, die sich dabei mit der Detektion von Harnblasenkarzinomen beschäftigt.

So wurden in einer klinikinternen Studie der Universität Tübingen die Ergebnisse der NMP22-Tests von 1 198 Patientenproben analysiert. Bei der Detektion von Harnblasenkarzinomen kam man demzufolge auf eine Sensitivität von 72,2% und Spezifität von 30,2% (Todenhöfer et al. 2013), die sich schon eher den Ergebnissen dieser Studie angleichen.

Andere Studien berichten bei der Analyse von Harnblasenkarzinomen von Sensitivitätswerten zwischen 60,0% -70,0% (Shariat et al. 2008; Tilki et al. 2011; Friedrich et al. 2003; Sharma et al. 1999; Mahnert et al. 2003), für die Spezifität berichteten verschiedene Autoren Werte zwischen 60,0%-90,0% (Shariat et al. 2008; Tilki et al. 2011; Mahnert et al. 2003; Sharma et al. 1999), die allerdings auch von der Höhe des Schwellenwerts abhängig sind. Der Cut-Off-Wert dieser vorliegenden Studie lag bei >10 UI/ ml, vergleichbar mit anderen Studien.

Der NMP22-Test prüft Zellen auf ihren Gehalt von Nukleären Matrix Protein 22, dass in Tumorzellen Studien zufolge 20fach erhöht ist. Die räumliche Struktur und somit das Gerüst der Zellkerne werden durch das Protein hergestellt (Jocham and Bähre et al. 2007a). Als ein nicht zellgebundener Urinmarker gilt der NMP22-Test als nicht tumorzellspezifisch und ist somit nicht von einer zellulären Differenzierung abhängig, sondern unterliegt einer quantitativen Mengenanalyse und macht demzufolge die Anzahl falsch-positiver Ergebnisse davon abhängig (Gaston and Grossman et al. 2010).

Falsch-positive Werte können allerdings auch durch ein fortgeschrittenes Alter sowie eine invasive Urinabnahme bzw. durch eine Harnwegsinfektion erhöht werden (Horstmann et al. 2013, Todenhöfer et al. 2012). Gerade bei Harnwegsinfektionen könnte es sein, dass erhöhte NMP22-Werte durch Leukozyten verursacht werden (Tews 2011).

In einer Studie von Todenhöfer et al. wurde berichtet, dass sogar eine gestörte Nierenfunktion und demnach die glomeruläre Filtrationsrate für eine hohe Anzahl falsch-positiver Ergebnisse verantwortlich ist.

Sogar eine Hämaturie könnte eine Erhöhung falsch-positiver Ergebnisse hervorrufen (Tews 2011).

Infolgedessen können beim NMP22-Test viele Störfaktoren einer hohen Anzahl falsch-positiver Ergebnisse zugrunde liegen, so dass anscheinend eine Notwendigkeit besteht, Auswahlkriterien für geeignete Patienten festzulegen.

4.1.5. Beeinflussung der Ergebnisse durch anderweitig maligne Erkrankungen

Soweit in den Ausschlusskriterien definiert, wurden Patienten, die zur Zeit der Datenerhebung parallel ein Harnblasenkarzinom bzw. anderweitig eine Neoplasie vorwiesen, aufgrund möglicher Beeinflussung der Testergebnisse nicht mit in das Patientenkollektiv mit eingeschlossen. Es lassen sich daher keine Aussagen darüber treffen, inwiefern andere Urothelkarzinome, beispielsweise in der Harnblase, die Wertigkeit der Tumormarker beeinflussen.

4.2. Evaluation der Studienergebnisse der Patientenkohorte mit Ileum-Conduit oder Neoblase

Da die Lokalisation der Uringewinnung den Kernaspekt dieser Arbeit darstellt, ist es wichtig, die Ergebnisse der Urinproben, die aus einem Harnblasenersatz stammen, zu analysieren und zu diskutieren.

Meist ist eine Malignität der Grund, weshalb sich ein Patient einer radikalen Zystektomie unterziehen musste. Konsekutiv muss allerdings nach einer solchen Ablation wieder eine Abflussmöglichkeit mittels eines Ileum-Conduits oder einer Neoblase geschaffen werden. Im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen kamen in diesem Patientenkollektiv 19 Urinproben aus einer Neoblase oder eines Ileum-Conduits.

Unter diesen 19 Patienten befand sich lediglich 1 Patient, der zurzeit der Studie an einem Rezidiv im oberen Harntrakt erkrankt war. Dieser eine Patient wurde jeweils von der Urinzytologie, Immunzytologie, FISH und dem NMP22-Test richtig positiv erkannt, sodass auch kein falsch-negatives Testergebnis vorlag. Die Ergebnisse sprechen zwar für die Urintests, sind allerdings durch die sehr geringe Patientenanzahl unzureichend zu deuten und daher gering repräsentativ.

Die Spezifität aller Tests fiel gegenüber der Prüfgruppe jeweils unterlegen aus. Die Kontrollgruppe stellte jeweils das Patientenkollektiv dar, bei denen eine URS zur Absicherung der Befunde durchgeführt wurde. So fiel die Spezifität der Zytologie und der FISH auf einen Wert von 61,11% (mit -22% Differenz zur Kontrollgruppe) bzw. 76,4% (mit rund -11% Differenz zur Kontrollgruppe).

Der NMP22-Test kam, mit rund -6,3% Differenz zur Kontrollgruppe, auf eine Spezifität von 23,08%. Die geringste Differenz zur Prüfgruppe hatte mit nur -0,6% Unterschied die Immunzytologie, wenn gleich dabei lediglich der Urin von 12 Patienten untersucht wurde.

Die falsch-positiven Werte beliefen sich bei der Urinzytologie und der FISH auf 7 von 19 bzw. 4 von 18 Proben und beim NMP22-Test und der Immunzytologie auf 10 bzw. 14 und 1 von 12 falsch-positiven Proben.

Die Auswirkungen von Neoblasen und Ileum-Conduits im Hinblick auf falsch-positive Ergebnisse präsentieren sich in der gegenwärtigen Literatur sehr gering.

Wullt et al. (2004) untersuchte in seiner Studie die Konsequenzen einer Neoblase/ Ileum-Conduits die sich auf den Körper und auf den Urin niederschlagen könnten. Schließlich wäre es denkbar, dass eine vorherrschende Bakterienbesiedlung bzw. eine Bakteriurie und die Produktion von Muzin, die vom Darmepithel ausgeht, falsch-positive Ergebnisse in dieser Studie begünstigen könnten. Denn nicht nur absorbierende, sondern auch sezernierende Eigenschaften bleiben in dem Darmabschnitt erhalten (Stein et al. 2012). Eine Besiedlung des Mucus durch anaerobe Bakterien könnte demzufolge nicht nur eine pH-Wert Verschiebung und damit eine Azidose hervorrufen, sondern eine durch eine Harnwegsinfektion hervorgerufene Proteinurie mit sich bringen (Wullt et al. 2004; Stein et al. 2012).

Im Hinblick darauf, dass diese Aussagen nur mit einer relativen Sicherheit getroffen werden können bzw. die in dieser Studie ermittelten Werte recht ungenügend ausfallen, werden endoskopisch gestützte Nachsorgeuntersuchungen auch in Zukunft unumgänglich sein.

4.3. Differenzierungsgrad und Tumorstadien detektierter oberer Harntrakttumore

Unter allen aufgrund von Biopsien 27 histologisch nachgewiesenen oberen Harntrakttumoren waren 2 pathologisch bestätigte *Carcinomata in situ* (CIS). Von 23 Urothelkarzinomen konnte der Differenzierungsgrad ermittelt werden. Darunter waren 12 G1-Tumore, 9 G2-Tumore und 2 Tumore im G3-Stadium. Von 25 biopsierten Urothelkarzinomen konnte das Tumorstadium eruiert werden. Mit einer Anzahl von 16 waren die papillären Neoplasien am meisten vertreten. Im T1-Stadium wurden 4 Tumore, im T2-Stadium 4 Tumore und im T3-Stadium wurde 1 Tumor ermittelt. Somit wurde nach Auswertung dieser Studie vor allen Dingen eine Mehrheit von gut differenzierten Urothelkarzinomen im papillären T-Stadium detektiert, was nicht gerade dem Durchschnitt anderer Studienergebnisse über Urothelkarzinome im oberen Harntrakt gleicht. In der vorliegenden Studie wurde die jeweilige Sensitivität der einzelnen Marker in Abhängigkeit der Tumorstadien und des Differenzierungsgrades ermittelt. Eingeteilt wurde das Tumorstadium in eine Gruppe mit pTa-Tumoren und in eine Gruppe mit pT1-3/pTis-Tumoren. Ebenso wurden die Differenzierungsgrade in eine Gruppe mit G1/2 und in eine G3/Cis Gruppe eingeteilt.

4.3.1. Urinzytologie

Die Urinzytologie kam in der vorliegenden Studie auf eine Sensitivität von 43,75% für pTa-Tumore und auf 88,89% in der Gruppe der pT1-3/pTis-Tumore. Die niedrig differenzierten Tumore wurden mit einer Sensitivität von 18,18% im Vergleich zu den hochdifferenzierten Tumoren mit einer Sensitivität von 92,31% detektiert. Betrachtet man sich die gegenwärtige Literatur zur Urinzytologie, so berichten Studien von steigenden Werten für die Sensitivität mit steigendem Differenzierungsgrad und Tumorstadium.

Pfister et al. kamen demnach in ihrer Beobachtung auf eine Sensitivität von 17,9% bei G1-Tumoren, 46,3% bei G2-Tumoren und 63,8% bei der Detektion von G3-Tumoren.

Eine andere Studie detektierte die Zytologie keine G1-Tumore, dafür aber alle G3-Tumore. Des Weiteren eruierte die Zytologie 1 von 6 pTa Tumore, 1 von 2 pT1 Tumore und 4 von 6 (67,0%) >pT2 Tumore (Lodde et al. 2001).

Andere Autoren beschrieben ebenfalls eine zunehmende Sensitivität von niedriggradigen zu höhergradigen Tumoren. Die Werte für die Sensitivität bewegen sich demzufolge zwischen 20,0% -40,0% und 50,0% -60,0% für Grad 1 bzw. Grad 2 Tumore, wohingegen für Grad 3 Tumore Sensitivitätswerte um die 90,0% angegeben wurden (Patschan et al. 2008; Zincke et al. 1976; Terakawa et al. 2008).

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Werte entsprechen somit größtenteils den Werten der gegenwärtigen Literatur und waren in der Detektion gut differenzierter Tumore bzw. papillär wachsender Tumore überlegen. Mögliche Gründe für die hohe Zahl früh detektierter Urothelkarzinome in dieser Studie könnten regelmäßige klinische Vorsorgeuntersuchungen und ein strenges Recall im Sinne von Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss von Rezidiven sein.

4.3.2. Immunzytologie/ uCyt+

Die Werte der Sensitivität bei der Immunzytologie beliefen sich in der pTa und pT1-3/pTis Gruppe auf 25,00% bzw. 100%. Bei den Differenzierungsgraden kam die Sensitivität auf 50,00% und 66,67% für die G1/2 Gruppe bzw. für die G3/Cis Gruppe.

Zum einen veröffentlichte Messing et al. 2005 eine Studie, wonach die Immunzytologie bei der Detektion von Harnblasenkarzinomen bessere Werte zeigte als die Zytologie. Und bewies dies mit seinen hohen Werten für die Sensitivität bei kleinen Tumoren Grad 1 und Grad 2 und Tumorstadien Ta, T1 und T2 (Messing et al. 2005).

Zum anderen zeigten Pfister et al., in ihrer Studie im Jahr 2003 eine Steigerung der Sensitivität der Immunzytologie von 60,7% auf 76,8% für G1 bzw. G3-Tumore. Mit einer Kombination der Immunzytologie mit der herkömmlichen

Zytologie wurde in einer Studie über eine Sensitivität von 90% für Grad 3 Tumore berichtet (Comploj et al. 2013).

In einer anderen Untersuchung gab die Immunzytologie 1 von 3 G1-Tumore und 5 von 7 (71,0%) G3 Tumore an. Zudem wurden jeweils 5 von 6 (83,0%) pTa bzw. >T2-Tumore entdeckt. Im Vergleich dazu zeigte die Immunzytologie in selektiv gewonnenem Urin aus dem Harnleiter jeweils zu 100% alle Tumore an (Lodde et al. 2001).

4.3.3. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Die FISH kam in der vorliegenden Studie auf eine Sensitivität von 36,36% bzw. 80,00% für die pTa bzw. für die pT1-3/pTis Gruppe. Beim Differenzierungsgrad kam die FISH auf eine Sensitivität von 28,57% bzw. 100% in der Gruppe der G1/2 Tumore und der Gruppe der G3/Cis Tumore.

Eine Studie über die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung brachte im Jahr 2005 Lou et al. heraus. In dieser Studie untersuchten sie 21 Patienten mit jeweils einem OHT-Tumor und verglich sie mit einer zehnköpfigen gesunden Kontrollgruppe. Angesichts des Tumorgradings und -staging kam dabei die FISH auf eine Sensitivität von 80,0% für nicht-invasiven und 87,5% bei muskelinvasiven Tumoren. Gleichzeitig belief sich die Sensitivität, wie auch in anderen Studien, für gut differenzierte (low-grade) Tumore auf 72,7%–75,0% und 90,0%-92,3% für schlecht differenzierte (high-grade) Tumore (Luo et al. 2009, Will and Armin 2011).

Auf etwas andere Werte kam eine große Studie von Marin-Aguilera et al.. Dabei wurden 30 Patienten untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe von 19 Personen verglichen. Die Sensitivität kam bei nicht invasiven Tumoren im OHT auf 45,5% und bei muskelinvasiven auf 100%. Bei low-grade Tumoren belief sich die Sensitivität auf 50,0% und 86,4% bei high-grade Tumoren.

4.3.4. NMP22-ELISA-Test

Bei der Analyse des NMP22-ELISA Tests kam eine Sensitivität von 50,00% für die Gruppe der pTa Tumore und 100% für die Gruppe der pT1-3/pTis Stadien heraus. Eine Sensitivität von 57,14% ergab sich für die Gruppe der G1/2 Tumore, eine Sensitivität von 75,00% kam bei den schlecht differenzierten Karzinomen heraus.

So zeigt der NMP22-ELISA-Test in der Studie von Jovanovic et al. (2011) zwar bessere Ergebnisse in der Detektion von Ta und T1-Tumore im Vergleich zur Urinzytologie, allerdings hatte der NMP22-Test für sich gesehen eine höhere Genauigkeit im Aufspüren von T3 /T4-Tumore. Gleichermäßen erzielte die Sensitivität beim NMP22-Test bei der Analyse des Tumorgradings ebenfalls bessere Werte bei G1-Tumoren im Vergleich zur Urinzytologie, wohingegen er selbst bessere Werte bei der Detektion von G2 und G3 Tumore bewies.

Coskuner et. al. untersuchten in deren Studie Patienten mit einem Urotheltumor im oberen Harntrakt. Sie berichteten in ihrer Untersuchung, dass der NMP22-Test zum Nachweis von hochdifferenzierten (G1) Tumoren ungeeignet ist, jedoch zuverlässig bei undifferenzierten (G3/G4) Tumoren anschlägt (Coskuner et al. 2012).

4.4. Testergebnisse in Korrelation mit Grading und Staging

Nach dieser Untersuchung zeigen sowohl die Werte dieser vorliegenden Arbeit, als auch die Werte die in der Literatur zu finden sind, analog des T-Stadiums und des Gratings auch steigenden Werte für die Sensitivität.

Somit ist das hier ermittelte Patientenkollektiv mit einer großen Zahl papillärer und gut differenzierter oberer Harntraktumore typisch und lässt es sich gut in die schon von Autoren veröffentlichten Werte einreihen. Ein möglicher Grund für die hohe Anzahl papillärer Tumore könnte sein, dass in dieser Patientenkohorte die Patienten, die zur Rezidivdiagnostik bzw. Vor-Nachsorgeuntersuchungen und wegen unklaren Hämaturien regelmäßig in der Klinik erschienen, anteilig eine sehr große Gruppe bilden. Infolgedessen lässt dies die Frühdiagnostik von oberen Harntrakt-Tumoren deutlich vereinfachen.

Tumore im OHT werden oft recht spät entdeckt, was für den erkrankten Patienten gleichzeitig eine schlechte Prognose bedeutet. Die relativ guten Sensitivitätswerte zeigen in dieser Untersuchung, dass späte Tumorstadien (T1-3/Tis) und schlecht differenzierte Tumore von den meisten molekularen Harnmarkern zuverlässig detektiert werden. Im pTa Stadium zeigt sich vor allem das NMP22-ELISA Verfahren mit einer guten Sensitivität von 50,00%. Ebenso erreicht der NMP22-Test eine gute Sensitivität bei G1/2 Tumoren. Klinisch gesehen ist es sehr wichtig, dass ein Tumormarker schlecht differenzierte Tumore in den fortgeschrittenen Stadien erkennt. Trotz allem wäre es wünschenswert, dass Urinmarker in der Diagnostik oberer Harntraktumore in Zukunft auch schon bei der Detektion nicht-invasiver oder low-grade Tumore weiter in den Vordergrund rücken.

4.5. Schlussfolgerung - Tumordiagnostik im oberen Harntrakt

Der Goldstandard der Tumordiagnostik im oberen Harntrakt stellt heutzutage immer noch auf der einen Seite eine ausführliche Anamnese sowie eine Urinzytologie dar. Wobei die Zystoskopie vorab lediglich dem Ausschluss von Urothelkarzinomen in der Harnblase bei positiven Harnmarkertests dient. Mit einer Ureterorenoskopie und einer Zystoskopie sind unter anderem hohe Kosten und ein invasives, zudem unangenehmes Procedere für den Patienten verbunden. Die Urinzytologie ist außerdem mit einer sehr mittelmäßigen Sensitivität und aufgrund ihrer Anfälligkeit einer relativ hohen falsch-positiven Rate behaftet (Têtu et al. 2009). Demzufolge verlangt es nach Weiterentwicklung bzw. genaueren Indikationskenntnissen bestimmter molekularer Urinmarker.

Die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Werte der Urinzytologie bestätigen die hohen Werte der Spezifität und geringen Sensitivität, die in der gegenwärtigen Literatur angetroffen wird. Wie zu sehen ist, fielen die Werte dieser Studie (Sensitivität 59,2%, Spezifität 82,8%) im Allgemeinen hingegen etwas geringer wie bei der Diagnostik von Harnblasenkarzinomen aus.

Verglichen mit Werten auf Basis selektiver Urinproben aus dem oberen Harntrakt (Rouprêt et al. 2011; Esser 2014) sind diese der vorliegenden Arbeit ihnen in der Sensitivität unterlegen. Wenn auch die Spezifität sich etwas besser präsentiert.

Rouprêt et al. empfehlen demnach in den Leitlinien, die Diagnostik von OHT-Tumoren auf Basis von selektivem Urin aus dem oberen Harntrakt durchzuführen (Roupret et al. 2011).

Die Beurteilung bzw. Interpretation von urinzytologischen Befunden ist stark untersucherabhängig und sollte deshalb von einem dementsprechend geschulten Laborteam durchgeführt werden (Patschan et al. 2008).

Trotz allem hat die Urinzytologie ihren festen Platz in der Primärdiagnostik von OHT-Tumoren und ist davon auch nicht mehr wegzudenken. Autoren befassen

sich damit, die Zytologie anhand der Applikation von Markerkombinationen die Diagnostik zu verbessern (Todenhöfer et al. 2013b).

Die Immunzytologie erreichte in dieser Studie eine Sensitivität von 50,00% und Spezifität von 69,8%. Dementsprechend kann der ImmunoCyt/uCyt+ -Test nicht als alleiniges Testverfahren empfohlen werden.

In Kombination mit der Urinzytologie werden von Autoren allerdings vielversprechende Aussagen getroffen. Gerade in der Rezidiv- bzw. Nachsorgediagnostik werden nicht nur bessere Werte der Sensitivität erreicht, ebenfalls kam eine Verringerung der Morbidität und eine Kostenreduktion der Nachsorgediagnostik, vor allem in den low-Risk Gruppen, erreicht werden (Comploj et al. 2013; Lodde et al. 2006; Mian et al. 2005).

Wiederum ist die Interpretation dieses Tests hingegen von einem erfahrenen und geschulten Zytopathologen bzw. Zytopathologin durchzuführen, was gewiss eine Limitation darstellen kann (Shariat et al. 2008).

Nach der Analyse aller Harnmarker zeigte die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung in dieser Studie die höchste Spezifität (85,00% bei Patienten mit URS 87,62%) von allen. Die geringe Sensitivität (59,90%) dieses zellgebundenen Markers lässt sich mit schon veröffentlichten Daten (76,70% bei Mercedes Marin-Aguilera et al. 2007; 100% bei Huang et al. 2012) eher weniger vergleichen. In der Primärdiagnostik wäre somit eine alleinige FISH-Analyse nicht notwendig. Vielmehr erzeugt sie in Kombination mit der Urinzytologie weit aus bessere Ergebnisse. Wie bei der Urinzytologie sollte jedoch die Interpretation durch eine in der Zytopathologie erfahrene Person erfolgen (Bubendorf and Piaton 2012).

In der alleinigen Betrachtung der NMP22 Ergebnisse zeigt sich neben einer mäßigen Sensitivität eine sehr geringe Spezifität von 31,3%. Der NMP22-Test stellt sich weiterhin als ein sehr störanfälliger Test dar, was bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden sollte (Tews 2011).

Abgesehen davon kann das NMP22-ELISA Verfahren allerdings dann wertvolle Ergebnisse liefern, wenn nur Patienten mit auffälliger Urinzytologie untersucht werden (Ahn et al. 2011). Auch in der Detektion von low-grade Tumore beweist sich der NMP22-ELISA-Test als nützliche Ergänzung (Arora et al. 2010).

In der Schlussfolgerung behauptet die Urinzytologie ihren festen Platz im alltäglichen Diagnostikkonzept. Auf Therapieentscheidungen allerdings hat sie durch ihre relativ eingeschränkte diagnostische Wertigkeit einen limitierenden Einfluss (Klatte et al. 2015). Untersuchungen zufolge kann die Detektionsrate durch die Applikation bestimmter Harnmarker in Kombination gesteigert werden.

Eine klinikinterne Studie aus dem Jahr 2013 untersuchte in einem Patientenkollektiv von 808 Patienten, welche Markerkombination evtl. eine Verbesserung der Sensitivität bzw. Spezifität zur Folge haben könnte. Dabei wurden zuerst die alleinigen Werte der Sensitivität und Spezifität dargestellt und danach jeder Test mit den restlichen Tests kombiniert. Die höchsten Detektionsraten mit einer gleichzeitig respektablen Spezifität (Sensitivität: 78,3%, Spezifität: 81,1%) erreichte dabei die Kombination von Urinzytologie und der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Todenhöfer et al. 2013). Die FISH stellt somit eine wichtige Ergänzung zur Urinzytologie dar.

Verglichen mit der Patientenkohorte mit ureterorenoskopischer Untersuchung waren keine Unterschiede in der Sensitivität zu sehen. Während sich die Spezifität bei allen Tests geringfügig erhöht und demzufolge sich die falsch-positiven Ergebnisse verringert haben. Dies befürwortet die Durchführung einer URS in der Sekundärdiagnostik bzw. bei suspekten Läsionen oder positiven Urinmarkern bei gleichzeitig ausgeschlossenen Harnblasenkarzinom. Während sich der Behandler vor Ort ein Bild vom Geschehen machen kann, stehen demgegenüber allerdings negative Faktoren wie hohe OP-Kosten und weit wichtiger auf Seite des Patienten die Risiken einer Vollnarkose.

Da OHT-Tumore meist spät entdeckt werden, kann eine URS klinische Verdachtsdiagnosen histologisch relativ zügig bestätigen (Patschan et al. 2008). Zudem dient das Tumorgrading und Staging im Sinne des Patienten

einer Therapiekonzeption, die individuell organerhaltend auf den Patienten abgestimmt werden kann (Daneshmand et al. 2003; Patschan et al. 2008). Außerdem können falsch-negative Ergebnisse, die für Patienten folgenschwere Prognosen mit sich bringen, größtenteils eliminiert werden (Rojas et al. 2013). Dementsprechend ist die URS ein wichtiges Hilfsmittel der Diagnostik und wird durch technische Weiterentwicklungen, vor allem in der flexiblen URS mit anderen bildgebenden Verfahren, künftig in der Diagnostik oberer Harntrakttumore nicht wegzudenken sein. Zurzeit verspricht man sich gute Resultate mit Hilfe einer besseren Oberflächendarstellung, dem Narrow-Band-Imaging (Brien et al. 2010; Abouassaly 2010; Rouprêt 2013).

Das Fazit dieser Studie kann somit nur in der Hinsicht getroffen werden, dass nach der aktuellen Datenlage als Alternative zu der Zystoskopie bzw. Urinzytologie in der Primärdiagnostik molekulare Harnmarker definitiv noch nicht eingesetzt werden können.

Wie oben schon berichtet, werden schon gute Ergebnisse mit der Kombination von Markersystemen erreicht. So sollte es Gegenstand weiterer Studien sein, diese Ergebnisse in zukünftigen Arbeiten zu verfestigen. Außerdem könnte untersucht werden, ob aufgrund der unterschiedlichen Störanfälligkeit bestimmte Marker auch nur in bestimmten Patientenfällen indiziert wären und somit eine Senkung der falsch-positiv Rate erreicht werden kann.

Daher ist und bleibt die Diagnose von oberen Harntrakttumoren eine diagnostische Herausforderung (Böhm et al. 2013).

4.6. Limitationen

Verschiedene Aspekte stellen einen limitierenden Faktor der vorliegenden Arbeit dar.

Zunächst stellt die Methodik der Urinabnahme einen der limitierenden Faktoren dar. Diese Studie basiert auf der Untersuchung von Urin, der unter anderem durch Katheterurin entnommen wurde und demzufolge mechanischen Irritationen bzw. Manipulationen unterliegt.

Weiterhin spielt das Patientenkollektiv eine wichtige Rolle. Zwar handelt es sich bei dieser Arbeit um ein, im Vergleich zu anderen Arbeiten, relativ großes Kollektiv (373 Urinproben), jedoch konnten für den NMP22-ELISA Test und die uCyt+-Analyse bei Patienten mit Neoblase lediglich 14 bzw. 12 Patientenproben in die Studie einbezogen werden. Da sich unter diesen Kohorten jeweils nur 1 Patient mit einem nachgewiesenen OHT-Tumor befand, sind die jeweils erreichten Werte der Sensitivität (100%) wenig repräsentativ.

Zudem wurde für den NMP22-Test ein Schwellenwert von 10 U/ml festgelegt. Dieser Wert entspricht dem Cut-off Wert des NMP22-ELISA Tests. Bei Absenken dieses Wertes könnte zwar eine Erhöhung der Sensitivwerte erreicht werden, allerdings steigt dabei gleichzeitig die Anzahl falsch-positiver Ergebnisse.

Wie schon dargestellt, sind die Ergebnisse der Urinzytologie und Immunzytologie abhängig vom Untersucher bzw. von der Untersucherin. Trotz Beurteilung durch ein geschultes Laborteam können die Ergebnisse durch individuelle Erfahrungswerte des Untersuchers Unterschiede aufweisen.

Ebenso muss erwähnt werden, dass von 373 Patienten schließlich 305 Patienten eine Ureterorenoskopie erhielten. Eine Bildgebung mit Biopsie im oberen Harntrakt bestätigt und erhärtet positive Harnmarkerbefunde. Dementsprechend wurden in dieser Arbeit die Ergebnisse der Kohorte mit einer URS bzw. retrograden Darstellung jedes Mal gesondert aufgezählt.

Darüber hinaus unterliegt die Beurteilung der Bildgebung im oberen Harntrakt der individuellen Erfahrung des Operateurs, was zur Folge haben könnte, dass kleine Tumore aufgrund ihrer initialen Größe schlichtweg übersehen wurden.

Die Durchführung der Biopsie stellt ein weiterer kritisch zu betrachtender Parameter dar. Zwar werden während einer Probeentnahme stets multiple Biopsate lokoregionär entnommen, jedoch könnte es sein, erschwert durch die Lage und schlechte Sicht im Nierenbecken und Harnleiter, dass Biopsate nicht tief genug bzw. an nicht tumorös befallenen Stellen entnommen wurden. Dies kann zu unfreiwilligen Fehlinterpretationen durch den zuständigen Pathologen führen. Die Biopsie, einer aktuellen Untersuchung zufolge, kommt auf eine Sensitivität von 85,4% im Ureter sowie auf eine Sensitivität von 77,8% im Nierenbecken und stellt bei genauer Durchführung ein wichtiges diagnostisches Mittel dar (Vashistha et al. 2013). In der Studie von Kramer et al. wird daher empfohlen, Biopsien mit der Biopsienzange EF-120-00-3F (Euromedical GmbH) durchzuführen (Kramer et al. 2014).

Die Begutachtung der biopsierten Gewebe wurde sicherlich mit höchster Sorgfalt von einem erfahrenen Pathologen durchgeführt. Trotz allem könnte es, wenn auch selten, dazu kommen, oder dazu gekommen sein, dass wichtige histologische Aspekte übersehen und so die Ergebnisse modifiziert wurden.

Eine der wichtigsten Limitationen der vorliegenden Arbeit ist die Tatsache, dass es sich bei dieser Untersuchung um eine retrospektive Studie handelt. Dementsprechend gingen in diese Arbeit keine Ergebnisse von Nachkontrollen ein. Ein Follow-up jedes Patienten hätte die damaligen Ergebnisse bestätigen oder im Falle eines Rezidivs widerlegen können.

5. Zusammenfassung

Urothelkarzinome des Nierenbeckens und des Harnleiters machen 5%-6% aller Urothelkarzinome aus. Obere Harntraktumore werden meist erst spät entdeckt, was für den Patienten oftmals eine ungünstige Prognose verheißt. Die Primärdiagnostik von Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes beinhaltet sekundär nach einer auffälligen Urinzytologie die Durchführung einer Ureterorenoskopie, was allerdings einerseits mit hohen Kosten und andererseits mit einem unangenehmen und invasiven Procedere für den Patienten verknüpft ist. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wertigkeit von im Blasenurin bestimmten Urinmarkern für die Diagnostik des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes zu evaluieren.

In dieser retrospektiven Studie wurden die im Vergleich zur Urinzytologie zellgebundenen und nicht zellgebundenen Harnmarker ImmunoCyt/uCyt+, die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (UroVysion®) und das NMP22-ELISA Verfahren eruiert und ihre Anwendung in der heutigen Diagnostik von oberen Harntraktumoren diskutiert.

Das Gesamtkollektiv beinhaltete 373 Patienten mit einem medianen Alter von 64 Jahren. In der Gesamtkohorte waren 27 histopathologisch bestätigte Urothelkarzinome im oberen Harntrakt. Von 373 Patienten wurden 305 Patienten zusätzlich mit einer Ureterorenoskopie untersucht. Unter den 373 Patienten waren 19 Patienten mit einer Neoblase/ Ileum-Conduit, die mit ihren Ergebnissen gesondert beobachtet wurden.

In der Betrachtung der Urinzytologie ergaben sich eine Sensitivität und Spezifität von 59,2% bzw. 82,8%. Für die FISH ergaben sich eine Sensitivität und Spezifität von 52,9% bzw. 85,0%. Die Immunzytologie kam auf eine Sensitivität von 50,0% und eine Spezifität von 69,6% sowie der NMP22-Test eine Sensitivität von 62,5% und eine Spezifität von 31,3%. In der gesonderten Betrachtung der Kohorte, die zusätzlich mit einer Ureterorenoskopie untersucht wurden, bestand eine Erhöhung der Spezifität (+2%) und Verringerung der falsch-positiven Ergebnisse. Im Patientenkollektiv mit orthotoper Neoblase oder Ileum-Conduit kam eine hohe Zahl falsch-positiver Ergebnisse zustande.

Mit diesen Ergebnissen können somit Hinweise gegeben werden, dass durch das Hinzuziehen von molekularen Tumormarkern zur konventionellen Urinzytologie die diagnostische Wertigkeit verbessert werden kann. Gerade die FISH kann in Kombination mit der Urinzytologie sehr beachtliche Werte hervorbringen. Auch für die Gruppe der Patienten mit auffälliger Urinzytologie in der Primärdiagnostik kann das NMP22-ELISA Verfahren als wertvolle diagnostische Maßnahme erachtet werden. Trotz allem erreichen die Testwertigkeiten keineswegs solche Werte, die eine Ureterorenoskopie im täglichen klinischen diagnostischen Tumor-Management ersetzen könnten. Weitere Studien müssen, auch der geringen Datenlage wegen, erhoben werden, um evtl. bestimmte Marker nur in speziellen Indikationsbereichen anzuwenden. Mittlerweile werden hochrespektable Resultate auch in der Applikation von Markerkombination erzielt.

6. Literaturverzeichnis

- Krebsprävalenz in Deutschland - Krebspraevalenz.pdf.
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/K/Krebs/Nationaler_Krebsplan/Krebspraevalenz.pdf (24.03.2013).
- Urothelial Tumors of the Renal Pelvis and Ureters.
<http://emedicine.medscape.com/article/452449-overview#a0112>
(27.03.2013).
- Abercrombie GF, Eardley I, Payne SR, Walmsley BH, Vinnicombe J. Modified nephro-ureterectomy. Long-term follow-up with particular reference to subsequent bladder tumours. *Br J Urol* 1988; 61(3): 198–200.
- Abouassaly R, Alibhai, Shabbir M H, Shah N, Timilshina N, Fleshner N, Finelli A. Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010; 76(4): 895–901.
- Ackermann R. *Urologie in der Praxis*. Weinheim [u.a.]: Ed. Medizin, VCH; 1986.
- Ahn JS, Kim H, Chang S, Jeon SH. The clinical usefulness of nuclear matrix protein-22 in patients with atypical urine cytology. *Korean journal of urology* 2011; 52(9): 603–606.
- Alken P. *Urologie: Mit 127 Tabellen*, 2nd ed. London [u.a.]: Chapman & Hall; 1998.
- Al-Sukhun S, Hussain M. Molecular biology of transitional cell carcinoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2003; 47(2): 181–193.
- Arora VK, Sarungbam J, Bhatia A, Singh N, Agrawal V, Aggarwal S. Usefulness of NMP22 as an adjunct to a typical urine cytology and low-grade urothelial carcinoma. *Diagnostic cytopathology* 2010; 38(11): 788–790.
- Badalament RA, O'Toole RV, Kenworthy P, Young DC, Keyhani-Rofagha S, Simon J, Perez JF, Drago JR. Prognostic factors in patients with primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J. Urol.* 1990; 144(4): 859–863.
- Bamias G, Boletis J. Balkan nephropathy: evolution of our knowledge. *American journal of kidney diseases the official journal of the National Kidney Foundation* 2008; 52 (3): 606-616
- Berezney R, Coffey DS. Identification of a nuclear protein matrix. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1974; 60(4): 1410–1417.
- Bergman H, ed. *The Ureter*, 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1981.

- Böhm M, Vom Dorp F, Schostak M, Hakenberg OW. Urinzytologie - Update 2013. Eine systematische Übersicht der neueren Literatur. *Der Urologe*. Ausg. A 2013; 52(9): 1207–1224.
- Brien JC, Shariat SF, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, Uzzo RG, Wille M, Eggener SE, Terrell JD, Lucas SM, Lotan Y, Boorjian SA, Raman JD. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *The Journal of Urology* 2010; 184(1): 69–73.
- Browne RFJ, Meehan CP, Colville J, Power R, Torreggiani WC. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2005; 25(6): 1609–1627.
- Bubendorf L, Piaton E. UroVysion® multiprobe FISH in the triage of equivocal urinary cytology cases. *Annales de pathologie* 2012; 32(6): e52-6, 438-43.
- Budman LI, Kassouf W, Steinberg JR. Biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2008; 2(3): 212–221.
- Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR, eds. *Campbell-Walsh urology: Editor-in-chief, Alan J. Wein ; editors, Louis R. Kavoussi ... [et al.]*, 9th ed. Volume 1. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007a.
- Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR, eds. *Campbell-Walsh urology: Editor-in-chief, Alan J. Wein ; editors, Louis R. Kavoussi ... [et al.]*, 9th ed. Volume 2. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007b.
- Chahal R, Taylor K, Eardley I, Lloyd SN, Spencer JA. Patients at high risk for upper tract urothelial cancer: evaluation of hydronephrosis using high resolution magnetic resonance urography. *J. Urol.* 2005; 174(2): 478-82; quiz 801.
- Charbit L, Gendreau MC, Mee S, Cukier J. Tumors of the upper urinary tract: 10 years of experience. *J. Urol.* 1991; 146(5): 1243–1246.
- Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *J. Urol.* 2000; 164(6): 1901–1904.
- Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, Rouprêt M. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int.* 2009; 104(10): 1436–1440.
- Comploj E, Mian C, Ambrosini-Spaltro A, Dechet C, Palermo S, Trenti E, Lodde M, Horninger W, Pycha A. uCyt+/ImmunoCyt and cytology in the detection of urothelial carcinoma: an update on 7422 analyses. *Cancer Cytopathology* 2013; 121(7): 392–397.

- Cornu J, Rouprêt M, Carpentier X, Geavlete B, Medina SGD de, Cussenot O, Traxer O. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol* 2010; 28(2): 151–156.
- Coskuner E, Cevik I, Ozkan A, Dillioglugil O, Akdas A. In the cystoscopic follow-up of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma, NMP-22 works for high grades, but unreliable in low grades and upper urinary tract tumors. *Int Urol Nephrol* 2012; 44(3): 793–798.
- Czito B, Zietman A, Kaufman D, Skowronski U, Shipley W. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J. Urol.* 2004; 172(4 Pt 1): 1271–1275.
- Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer* 2003; 98(1): 55–60.
- Elliott DS, Segura JW, Lightner D, Patterson DE, Blute ML. Is nephroureterectomy necessary in all cases of upper tract transitional cell carcinoma? Long-term results of conservative endourologic management of upper tract transitional cell carcinoma in individuals with a normal contralateral kidney. *Urology* 2001; 58(2): 174–178.
- Esser, Michael. Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit der urinbasierten Marker Zytologie, FISH, NMP22 und ImmunoCyt in Urinproben aus dem oberen Harntrakt zur Detektion von Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes <https://bibliographie.uni-tuebingen.de/xmlui/handle/10900/59336> (02.03.2015).
- Feil G, Bichler K, Päuigen-Nelde HJ, Hennenlotter J, Zumbärgel A, Stenzl A. Urinzytologie beim Harnblasenkarzinom. Diagnostische Wertigkeit eines neuen immunologischen Fluoreszenztestes. *Der Urologe. Ausg. A* 2003; 42(4): 531–537.
- Friedrich MG, Hellstern A, Hautmann SH, Noldus I, Huland H. Nichtinvasive Urintests in der Diagnostik und als Prognosemarker beim Harnblasenkarzinom. *Der Urologe. Ausg. A* 2003; 42(4): 523–530.
- Gaston KE, Grossman HB. Proteomic assays for the detection of urothelial cancer. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 2010; 641: 303–323.
- Giannarini G, Kessler TM, Birkhäuser FD, Thalmann GN, Studer UE. Antegrade Perfusion with Bacillus Calmette-Guérin in Patients with non-muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract: Who may benefit. *Eur Urol.* 2011;60(5):955-60.

- Goel MC, Mahendra V, Roberts JG. Percutaneous management of renal pelvic urothelial tumors: long-term followup. *J. Urol.* 2003; 169(3): 925-9; discussion 929-30.
- Gröne H, Thomas C, eds. *Grundlagen der klinischen Medizin, Harnapparat und männliches Genitale: Anatomie, Physiologie, Pathologie, Mikrobiologie, Klinik.* Stuttgart [u.a.]: Schattauer; 1993.
- Hafner C, Knuechel R, Zanardo L, Dietmaier W, Blaszyk H, Cheville J, Hofstaedter F, Hartmann A. Evidence for oligoclonality and tumor spread by intraluminal seeding in multifocal urothelial carcinomas of the upper and lower urinary tract. *Oncogene* 2001; 20(35): 4910–4915.
- Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998; 52(4): 594–601.
- Hautmann R. *Urologie, 4th ed.* Springer-Lehrbuch. Heidelberg: Springer; 2010.
- Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Bolenz C, Remzi M, Weizer A, Zigeuner R, Bensalah K, Ng CK, Raman JD, Kikuchi E, Montorsi F, Oya M, Wood CG, Fernandez M, Evans CP, Koppie TM. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J. Urol.* 2009; 182(3): 900–906.
- Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdú-Tartajo F, Bueno-Chomón G, Leal-Hernández F, Bielsa-Carrillo A. Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder? *Eur. Urol.* 1999; 36(3): 221–224.
- Hisataki T, Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Sasai M, Yanase M, Itoh N, Tsukamoto T. Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. *Urology* 2000; 55(5): 663–667.
- Holmäng S, Johansson SL. Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, etiology, treatment and outcome. *Cancer* 2004; 101(4): 741–747.
- Horstmann M, Todenhöfer T, Hennenlotter J, Aufderklamm S, Mischinger J, Kuehs U, Gakis G, Stenzl A, Schwentner C. Influence of age on false positive rates of urine-based tumor markers. *World journal of urology* 2013; 31(4): 935–940.
- HUANG WT, LI LY, PANG J, RUAN XX, SUN QP, YANG WJ, GAO X. Fluorescence in situ hybridization assay detects upper urinary tract

- transitional cell carcinoma in patients with asymptomatic hematuria and negative urine cytology. *neo* 2012; 59(04): 355–360.
- Huguet-Pérez J, Palou J, Millán-Rodríguez F, Salvador-Bayarri J, Villavicencio-Mavrigh H, Vicente-Rodríguez J. Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer. *Eur. Urol.* 2001; 40(3): 318–323.
- Inman BA, Tran V, Fradet Y, Lacombe L. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer* 2009; 115(13): 2853–2862.
- Jarrett TW, Sweetser PM, Weiss GH, Smith AD. Percutaneous management of transitional cell carcinoma of the renal collecting system: 9-year experience. *J. Urol.* 1995; 154(5): 1629–1635.
- Jensen OM, Knudsen JB, McLaughlin JK, Sorensen BL. The Copenhagen case-control study of renal pelvis and ureter cancer: role of smoking and occupational exposures. *Int J Cancer* 1988; 41(4): 557–561.
- Jocham D, Bähre M, eds. *Praxis der Urologie: In zwei Bänden*, 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2007a.
- Jocham D, Bähre M, eds. *Praxis der Urologie: In zwei Bänden*, 3rd ed. Volume 2. Stuttgart: Georg Thieme; 2007b.
- Johannes JR, Nelson E, Bibbo M, Bagley DH. Voided Urine Fluorescence In Situ Hybridization Testing for Upper Tract Urothelial Carcinoma Surveillance. *The Journal of Urology* 2010; 184(3): 879–882.
- Johansson S, Angervall L, Bengtsson U, Wahlqvist L. A clinicopathologic and prognostic study of epithelial tumors of the renal pelvis. *Cancer* 1976; 37(3): 1376–1383.
- Jovanovic M, Soldatovic I, Janjic A, Vuksanovic A, Dzamic Z, Acimovic M, Hadzi-Djokic J. Diagnostic value of the nuclear matrix protein 22 test and urine cytology in upper tract urothelial tumors. *Urol. Int.* 2011; 87(2): 134–137.
- Kakizoe T, Fujita J, Murase T, Matsumoto K, Kishi K. Transitional cell carcinoma of the bladder in patients with renal pelvic and ureteral cancer. *J. Urol.* 1980; 124(1): 17–19.
- Kälble T. Atiopathologie, Risikofaktoren, Umwelteinflüsse und Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms. *Urologe A* 2001; 40(6): 447–450.
- Keeley FX, Kulp DA, Bibbo M, McCue PA, Bagley DH. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma. *J. Urol.* 1997; 157(1): 33–37.

- Kim JK, Cho K. Pictorial review: CT urography and virtual endoscopy: promising imaging modalities for urinary tract evaluation. *Br J Radiol* 2003; 76(903): 199–209.
- Kirkali Z, Tuzel E. Transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2003; 47(2): 155–169.
- Klatte, E C, HM F, WA H, A M, A P, M R, U N, M D, SF S, R Z, M R, OSS-UTUC. gms | 39. Gemeinsame Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie sowie der Bayerischen Urologenvereinigung | Die Wertigkeit der Urinzytologie beim Urothelkarzinom des oberen Harntrakts: Ergebnisse der OSS-UTUC-Studiengruppe. <http://www.egms.de/static/en/meetings/oegu2013/13oegu037.shtml> (09.03.2015).
- Klimpfinger M, Sobin LH. *TNM-Atlas: Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren*, 5th ed. Heidelberg: Springer; 2005.
- Konety BR, Getzenberg RH. Urine based markers of urological malignancy. *J. Urol.* 2001; 165(2): 600–611.
- Kramer MW, Abbas M, Kavvani M, Imkamp F, Nagele U, Vach T, Jutzi S, vKlot C, Becker J, Merseburger AS, Kuczyk MA, Kreipe HH, Herrmann TR. Superiority of the EF-120-00-3F biopsy forceps in the histopathological evaluation of upper urinary tract specimens. *World J Urol.* 2014; 32(4): 931-938.
- Liatsikos EN, Dinlenc CZ, Kapoor R, Smith AD. Transitional-cell carcinoma of the renal pelvis: ureteroscopic and percutaneous approach. *J. Endourol.* 2001; 15(4): 377-83; discussion 397.
- Lodde M, Mian C, Comploj E, Palermo S, Longhi E, Marberger M, Pycha A. uCyt+ test: alternative to cystoscopy for less-invasive follow-up of patients with low risk of urothelial carcinoma. *Urology* 2006; 67(5): 950–954.
- Lodde M, Mian C, Wiener H, Haitel A, Pycha A, Marberger M. Detection of upper urinary tract transitional cell carcinoma with ImmunoCyt: a preliminary report. *Urology* 2001; 58(3): 362–366.
- Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur. Urol.* 2004; 45(3): 257–266.
- Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Roupret M, Shariat SF, Wood CG, Zigeuner R. Prognostic Factors in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinomas: A Comprehensive Review of the Current Literature. *European Urology* 2012; 62(1): 100–114.

- Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budäus L, Latour M, Widmer H, Duclos A, Bénard F, McCormack M, Montorsi F, Karakiewicz PI. Gender-related Differences in Patients With Stage I to III Upper Tract Urothelial Carcinoma: Results From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Urology* 2010; 75(2): 321–327.
- Luo B, Li W, Deng C, Zheng F, Sun X, Wang D, Dai Y. Utility of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2009; 189(2): 93–97.
- Mahnert B, Tauber S, Kriegmair M, Nagel D, Holdenrieder S, Hofmann K, Reiter W, Schmeller N, Stieber P. Measurements of complement factor H-related protein (BTA-TRAK assay) and nuclear matrix protein (NMP22 assay)--useful diagnostic tools in the diagnosis of urinary bladder cancer? *Clinical chemistry and laboratory medicine CCLM / FESCC* 2003; 41(1): 104–110.
- Matin SF, Margulis V, Kamat A, Wood CG, Grossman HB, Brown GA, Dinney, Colin P N, Millikan R, Siefker-Radtke AO. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116(13): 3127–3134.
- McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, Ross RK, Schoenberg JB, Yu MC, Stemhagen A, Lynch CF, Blot WJ, Fraumeni JF, JR. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1992; 52(2): 254–257.
- Mercedes Marin-Aguilera, Lourdes Mengual, Maria Jose Ribal, Mireia Musquera, Elisabet Ars, Humberto Villavicencio, Ferran Algaba, Antonio Alcaraz. Utility of Fluorescence In situ Hybridization as a Non-Invasive Technique in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03022838/51/2> (17.09.2013).
- Messer J, Shariat SF, Brien JC, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, Uzzo RG, Wille M, Eggener SE, Steinberg G, Terrell JD, Lucas SM, Lotan Y, Boorjian SA, Raman JD. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int.* 2011; 108(5): 701–705.
- Messing EM, Teot L, Korman H, Underhill E, Barker E, Stork B, Qian J, Bostwick DG. Performance of urine test in patients monitored for recurrence of bladder cancer: a multicenter study in the United States. *J. Urol.* 2005; 174(4 Pt 1): 1238–1241.
- Mian C, Lodde M, Comploj E, Palermo S, Mian M, Maier K, Pycha A. The value of the ImmunoCyt/uCyt+ test in the detection and follow-up of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Anticancer research* 2005; 25(5): 3641–3644.

- Mian C, Mazzoleni G, Vikoler S, Martini T, Knüchel-Clark R, Zaak D, Lazica A, Roth S, Mian M, Pycha A. Fluorescence In Situ Hybridisation in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Tumours. *European Urology* 2010; 58(2): 288–292.
- Mian C, Pycha A, Wiener H, Haitel A, Lodde M, Marberger M. Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. *The Journal of Urology* 1999; 161(5): 1486–1489.
- Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Perez J, Vicente-Rodriguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000; 164(4): 1183–1187.
- Oldbring J, Glifberg I, Mikulowski P, Hellsten S. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: frequency, risk factors and clinicopathological findings. *J. Urol.* 1989; 141(6): 1311–1313.
- Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28(12): 1545–1552.
- Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden APM, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, Lobel B. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2004; 46(2): 147–154.
- Patschan, Horstmann, Thomas, H.P Schlemmer, A. Stenzl. Diagnostik von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts. <http://link.springer.com/journal/120/47/11/page/1> (17.09.2013).
- Pfister C, Chautard D, Devonec M, Perrin P, Chopin D, Rischmann P, Bouchot O, Beurton D, Coulange C, Rambeaud J. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of a French multicenter study. *J. Urol.* 2003; 169(3): 921–924.
- Racioppi M, D'Addessi A, Alcini A, Destito A, Alcini E. Clinical review of 100 consecutive surgically treated patients with upper urinary tract transitional tumours. *Br J Urol* 1997; 80(5): 707–711.
- Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky AI, Roscigno M, Montorsi F, Bolenz C, Weizer AZ, Wheat JC, Ng CK, Scherr DS, Remzi M, Waldert M, Wood CG, Margulis V. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2011; 29(6): 716–723.
- Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, Santos Cortes, Janice A, Bird V, Rodriguez S, Reis IM, Zhao W, Gomez-Fernandez C, Leveillee RJ, Jorda M. Low

biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urologic oncology* 2013; 31(8): 1696–1700.

Roth S, Rathert P. Cytological surveillance of carcinoma in situ during and after intravesical chemotherapy. *Progress in clinical and biological research* 1989; 303: 523-524.

Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester R, Burger M, Cowan N, Böhle A, van Rhijn BWG, Kaasinen E, Palou J, Shariat SF. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur. Urol.* 2013; 63(6): 1059–1071.

Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, Babjuk M, Oosterlinck W. European Guidelines for the Diagnosis and Management of Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinomas: 2011 Update. *European Urology* 2011; 59(4): 584–594.

Rübber H. *Uroonkologie*, 5th ed. Heidelberg: Springer; 2009.

Scolieri MJ, Paik ML, Brown SL, Resnick MI. Limitations of computed tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2000; 56(6): 930–934.

Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, Droller M, Karakiewicz PI, Raman JD, Isbarn H, Weizer A, Remzi M, Roscigno M, Kikuchi E, Bolenz C, Bensalah K, Koppie TM, Kassouf W, Wheat JC, Zigeuner R, Langner C, Wood CG, Margulis V. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int.* 2010; 105(12): 1672–1677.

Shariat SF, Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI. Critical evaluation of urinary markers for bladder cancer detection and monitoring. *Reviews in urology* 2008; 10(2): 120–135.

Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, Nelson D, Agarwal A. Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. *The Journal of Urology* 1999; 162(1): 53–57.

Shinka T, Uekado Y, Aoshi H, Hirano A, Ohkawa T. Occurrence of uroepithelial tumors of the upper urinary tract after the initial diagnosis of bladder cancer. *J. Urol.* 1988; 140(4): 745–748.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2012; 62(1): 10–29.

Siemens DR, Morales A, Johnston B, Emerson L. A comparative analysis of rapid urine tests for the diagnosis of upper urinary tract malignancy. *The Canadian journal of urology* 2003; 10(1): 1754–1758.

- Simsir A, Sarsik B, Cureklibatir I, Sen S, Gunaydin G, Cal C. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol* 2011; 43(4): 1039–1045.
- Spruck CH, Ohneseit PF, Gonzalez-Zulueta M, Esrig D, Miyao N, Tsai YC, Lerner SP, Schmütte C, Yang AS, Cote R. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 1994; 54(3): 784–788.
- Stein R, Hohenfellner M, Pahernik S, Roth S, Thüroff JW, Rübber H. Urinary diversion--approaches and consequences. *Deutsches Ärzteblatt international* 2012; 109(38): 617–622.
- 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; 95(6): 791–793.
- Stenzl, A., Schwentner, C., Tews, V., Evaluation der Einflüsse der potenziellen Störfaktoren Hämaturie und Harnwegsinfekt sowie der Art der Uringewinnung auf die Wertigkeit der Urinmarker Zytologie, UroVysion, NMP22 ELISA und uCyt+ für die Diagnostik des Urothelkarzinoms der Harnblase. Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Tübingen 2009.
- Stewart JH, Hobbs JB, McCredie MR. Morphologic evidence that analgesic-induced kidney pathology contributes to the progression of tumors of the renal pelvis. *Cancer* 1999; 86(8): 1576–1582.
- Sullivan PS, Nooraie F, Sanchez H, Hirschowitz S, Levin M, Rao PN, Rao J. Comparison of ImmunoCyt, UroVysion, and urine cytology in detection of recurrent urothelial carcinoma: a "split-sample" study. *Cancer* 2009; 117(3): 167–173.
- Terakawa T, Miyake H, Muramaki M, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2008; 71(1): 123–127.
- Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Modern pathology an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2009; 22 Suppl 2: S53-9.
- Tews, Veronika. Impact of hematuria, urinary tract infection and instrumented urinary sampling on the diagnostic value of urine tests (UroVysion®, uCyt+®, NMP22 ELISA) and cytology for the early detection of transitional cell carcinoma. <https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/handle/10900/45828> (2011).
- Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell

- carcinoma in patients not eligible for surgery. *J. Urol.* 2002; 168(4 Pt 1): 1381–1385.
- Tilki D, Burger M, Dalbagni G, Grossman HB, Hakenberg OW, Palou J, Reich O, Rouprêt M, Shariat SF, Zlotta AR. Urine markers for detection and surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *European Urology* 2011; 60(3): 484–492.
- Todenhöfer T, Hennenlotter J, Aufderklamm S, Kühs U, Gakis G, Germann M, Stenzl A, Schwentner C. Individual risk assessment in bladder cancer patients based on a multi-marker panel. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013a; 139(1): 49–56.
- Todenhöfer T, Hennenlotter J, Esser M, Mohrhardt S, Tews V, Aufderklamm S, Gakis G, Kuehs U, Stenzl A, Schwentner C. Combined application of cytology and molecular urine markers to improve the detection of urothelial carcinoma. *Cancer Cytopathology* 2013b; 121(5): 252–260.
- Todenhöfer T, Hennenlotter J, Kühs U, Tews V, Gakis G, Aufderklamm S, Stenzl A, Schwentner C. Influence of urinary tract instrumentation and inflammation on the performance of urine markers for the detection of bladder cancer. *Urology* 2012a; 79(3): 620–624.
- Todenhöfer T, Hennenlotter J, Tews V, Gakis G, Aufderklamm S, Kuehs U, Stenzl A, Schwentner C. Impact of different grades of microscopic hematuria on the performance of urine-based markers for the detection of urothelial carcinoma. *Urologic oncology* 2013c; 31(7): 1148–1154.
- Todenhöfer T, Hennenlotter J, Witstruk M, Gakis G, Aufderklamm S, Kuehs U, Stenzl A, Schwentner C. Influence of renal excretory function on the performance of urine based markers to detect bladder cancer. *The Journal of Urology* 2012b; 187(1): 68–73.
- Todenhöfer T, Hennenlotter J, Esser M, Mohrhardt S, Aufderklamm S, Böttige J, Rausch S, Mischinger J, Bier S, Gakis G, Kuehs U, Stenzl A, Schwentner C; Stepwise Application of Urine Markers to Detect Tumor Recurrence in Patients Undergoing Surveillance for Non-Muscle- Invasive Bladder Cancer. *Disease markers.* 2014;2014: 973406.
- Vashistha V, Shabsigh Ahmad, Zynger DL; Utility and Diagnostic Accuracy of Ureteroscopic Biopsy in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:400-407.
- Whitson JM, Berry AB, Carroll PR, Konety BR; Uroviysion Tm testing can lead to early identification of intravesical Therapy failure in Patients with high risk non-muscle invasive Bladder Cancer. *Int Braz J Urol.* 2009;35:664-72.

- Will, Armin. Untersuchungen zur Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) beim Urothelkarzinom des oberen Harntrakts. <http://edoc.ub.uni-muenchen.de/12679/> (07.03.2015).
- Williams CB, Mitchell JP. Carcinoma of the renal pelvis: a review of 43 cases. *Br J Urol* 1973; 45(4): 370–376.
- Wisplinghoff. Nachweis des Blasenkarzinom-Rezidivs mittels FISH. <http://www.wisplinghoff.de/de/analysenverzeichnis/analysenverzeichnis/molekulargenetik/urovysion.html> (28.02.2014).
- Wullt B, Agace W, Mansson W. Bladder, bowel and bugs--bacteriuria in patients with intestinal urinary diversion. *World journal of urology* 2004; 22(3): 186–195.
- Xylinas E, Rink M, Margulis V, Karakiewicz P, Novara G, Shariat SF. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur. Urol.* 2012; 61(5): 1069–1070.
- Yoder BJ, Scacel M, Hedgepeth R, Babineau D, Ulchaker JC, Liou LS, Brainard JA, Biscotti CV, Jones JS, Tubbs RR. Reflex UroVysion testing of bladder cancer surveillance patients with equivocal or negative urine cytology: a prospective study with focus on the natural history of anticipatory positive findings. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(2):295-301.
- Zigeuner R, Pummer K. Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract: Surgical Approach and Prognostic Factors. *European Urology* 2008; 53(4): 720–731.
- Zincke H, Aguilo JJ, Farrow GM, Utz DC, Khan AU. Significance of urinary cytology in the early detection of transitional cell cancer of the upper urinary tract. *J. Urol.* 1976; 116(6): 781–783.

7. Abkürzungen

Abb.	= Abbildung
AUR	= Ausscheidungsurographie
BCG	= <i>Bacillus Calmette-Guerin</i> Instillation
bzw.	= beziehungsweise
CEA	= Carcinoembryonales Antigen
CIS	= <i>Carcinoma in situ</i>
CT	= Computertomographie
d.h.	= das heißt
ELISA	= Enzyme- Linked Immunosorbent Assay
et al.	= <i>et alii</i> (= mit Koautoren)
FISH	= Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GFR	= glomeruläre Filtrationsrate
HGPUC	= high-grade papillary urothelial carcinoma
HWI	= Harnwegsinfektion
ISUP	= international Society of Pathology
LGPUC	= low-grade papillary urothelial carcinoma
MSU	= Mittelstrahlurin
MUCLIN	= Mucin-like Glykoprotein
MRT	= Magnetresonanztomographie
NMP22	= Nukleäres Matrix Protein 22
OHT-Tumore	= obere Harntrakt-Tumore
OP	= Operation
PUNLMP	= papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
retrogr. Darstellung	= retrograde Darstellung (retrograde Pyelographie)
Tab.	= Tabelle
URS	= Ureterorenoskopie
U/ml	= Units per Milliliter
WHO	= (World Health Organisation), Weltgesundheitsorganisation
z.B.	= zum Beispiel
Z.n.	= Zustand nach

8. Datenschutz

Nach der Erstellung der Datenbank, wurden alle vertraulichen Patientendaten anonymisiert weiterbearbeitet. Die Computer, die zur Auswertung der Patientenbriefe benutzt wurden, waren lediglich für Mitarbeiter/innen der Urologie in Tübingen zugänglich und Passwortgeschützt. Die ärztliche Schweigepflicht, wurde definitiv wahrgenommen.

9. Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden in den nachfolgenden Publikationen veröffentlicht:

1) 05/ 2013

Todenhöfer T, Hennenlotter J, Esser M, Mohrhardt S, Tews V, Aufderklamm S, Gakis G, Kuehs U, Stenzl A, Schwentner C. Combined application of cytology and molecular urine markers to improve the detection of urothelial carcinoma. Cancer Cytopathology 2013b; 121(5): 252–260

2) 12/ 2014

Todenhöfer T, Hennenlotter J, Esser M, Mohrhardt S, Aufderklamm S, Böttige J, Rausch S, Mischinger J, Bier S, Gakis G, Kuehs U, Stenzl A, Schwentner C; Stepwise Application of Urine Markers to Detect Tumor Recurrence in Patients Undergoing Surveillance for Non-Muscle- Invasive Bladder Cancer. Disease markers. 2014;2014: 973406

10. Danksagung

Zunächst gilt Herrn Prof. Dr. Arnulf Stenzl, dem ärztlichen Direktor der Klinik für Urologie Tübingen, von mir ein herzliches Dankeschön für die Annahme als Doktorandin sowie für das Bereitstellen des Arbeitsplatzes.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Christian Schwentner, dem stellvertretenden Ärztlichen Direktor der Klinik für Urologie Tübingen, gilt ein herzliches Dankeschön für Überlassung des Themas sowie die außerordentliche Betreuung dieser Studie.

Ein sehr großes Dankeschön gilt zum einen meinem Betreuer Herrn Dr. Tilman Todenhöfer, der mir vor allen Dingen bei der Auswertung und Analyse und der Datenbank eine sehr große Hilfe war.

Zum anderen meinem Betreuer Herrn Dipl.-Biol. Jörg Hennenlotter, der mir mit wertvollen Tipps zur Gestaltung der Datenbank und Erstellung dieser Dissertationsschrift jederzeit geduldig und interessiert mit Rat und Tat eine einzigartige Unterstützung bot. Danke.

Dr. Michael Esser als ehemaligem Mitdoktorand, danke ich für die motivierende Stimmung, die die Datenerhebung zügig vonstatten gehen ließ.

Ein Dank gilt auch den sehr netten und allzeit hilfsbereiten Mitarbeiterinnen Ursula Kühs, Andrea Hohneider und Valentina Gerber des Labors der Klinik für Urologie Tübingen.

Ein Dankeschön gilt auch Julian Heinkele, der mir beim Anfertigen der HE-Färbungen und dem Erstellen der Bilder behilflich war.

Der größte Dank gilt meinen Eltern Iwona und Gustav Mohrhardt, die mir dieses Studium überhaupt ermöglicht haben, mir in demotivierten Zeiten Rückhalt boten und mich zur Anfertigung dieser Dissertation ermutigt haben. Danke.

11. Lebenslauf

Name: Sarah Mohrhardt
Geburtsdatum: 12.04.1987
Geburtsort: Kaiserslautern
Familienstand: ledig
Eltern: Iwona Mohrhardt (geb. Mokrzan)
Gustav Mohrhardt

Schulische Ausbildung

09/ 1993 – 07/ 1998 Grundschole Schopp
09/ 1998 – 07/ 2003 Max- Wittmann Realschole Waldfischbach-Burgalben
09/ 2003 – 07/ 2006 Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
BBS II Wirtschaft und Verwaltung, Kaiserslautern

Beruf

10/ 2006 – 12/ 2008 Berufsausbildung zur
Zahnmedizinischen Fachangestellten
in Waldfischbach- Burgalben
seit 08/2015 Assistenz Zahnärztin in der Praxis Dr. Tetsch M. Sc.
Münster

Studium

09/ 2009 Immatrikulation im Studienfach Zahnmedizin
Eberhard – Karls- Universität Tübingen
17.03.2010 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
15.10.2011 Zahnärztliche Vorprüfung
27.11.2014 Approbation zur Zahnärztin

Praktische Erfahrungen

01/ 2009 - 03/ 2009 Praktikum Dentallabor Günther, Schopp
10/ 2013 – 04/ 2014 Studentische Hilfskraft,
BG-Unfallklinik Tübingen
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

Annahme der Doktorarbeit: Januar 2012