

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

**Innovative Analysemethoden in der Diagnostik und der Risikostratifikation des
Urothelkarzinoms der Harnblase und des oberen Harntrakts**



Habilitationsschrift
Zur Erlangung der Venia Legendi
im Fach
Experimentelle Urologie

vorgelegt von
Dr. med. Lennert Eismann
geboren in Gengenbach
München 2023

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
1.1.	Staging und Risikoeinteilung der Urothelkarzinome der Harnblase.....	3
1.2.	Histologische Varianten von Blasentumoren	5
1.3.	Urothelkarzinome im oberen Harntrakt	7
2.	Zielsetzung:	10
3.	Wissenschaftliche Arbeiten	11
3.1.	Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Blasentumoren.....	11
3.2.	Risikostratifikation von invasiven Blasentumoren	19
3.2.1.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: neuer Biomarker für Patienten mit Urothelkarzinomen der Harnblase	19
3.2.2.	Prognostischer Wert von Tumor-infiltrierende Lymphozyten im Plattenepithelkarzinom der Harnblase	21
3.3.	Diagnostik und Risikostratifikation von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts	26
3.3.1.	Die klinische Relevanz von Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) in der Diagnostik von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts	26
3.3.2.	Chronologisches und biologisches Alter als innovative Risikostratifikation für Patienten mit Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts	30
4.	Zusammenfassung und Ausblick.....	34
5.	Abkürzungsverzeichnis	38
6.	Literaturverzeichnis.....	39
7.	Verzeichnis der kommentierten Originalarbeiten der Habilitationsleistung	44
8.	Vollständiges Schriftenverzeichnis.....	45
9.	Curriculum vitae.....	51
10.	Danksagung	52
11.	Eidstattliche Versicherung	53
12.	Faksimilie der kommentierten Originalarbeiten	54

1. Einleitung

1.1. Staging und Risikoeinteilung der Urothelkarzinome der Harnblase

Urothelkarzinome gehen aus dem Oberflächenepithel, dem sogenannten Urothel, der ableitenden Harnwege hervor und treten zu 90% in der Harnblase auf (1). Mit einer jährlichen Inzidenz von 430 000 Neuerkrankungen stellen Urothelkarzinome die neunt häufigste Tumorentität weltweit dar (2). Das Urothelkarzinom der Harnblase (UCB) ist eine Erkrankung des höheren Alters mit einem Durchschnittsalter bei Erstdiagnose von 69-73 Jahren (1). Das Risiko für Männer an einem UCB zu erkranken ist um das Vierfache größer als für Frauen (3). Insbesondere der Konsum von Nikotin aber auch die Exposition von aromatischen Aminen gelten als Risikofaktoren für Urothelkarzinome (1).

Bei Erstdiagnose sind 75% der UCB nicht-invasive Tumore und können mittels transurethraler Resektionen und intravesikaler Instillationstherapien behandelt werden (Abbildung 1) (4). Davon abzugrenzen sind muskel-invasive UCB, welche ein radikal chirurgisches Vorgehen erfordern (5). Liegt ein metastasiertes Krankheitsbild vor, ist eine Platin-basierte Chemotherapie die Therapie der Wahl (5). Die Computertomographie vom Thorax, Abdomen und Becken mit Urographie (CTU) ist der Goldstandard zum Staging bei Hochrisikopatienten und vor radikaler Zystektomie (RC) (5).

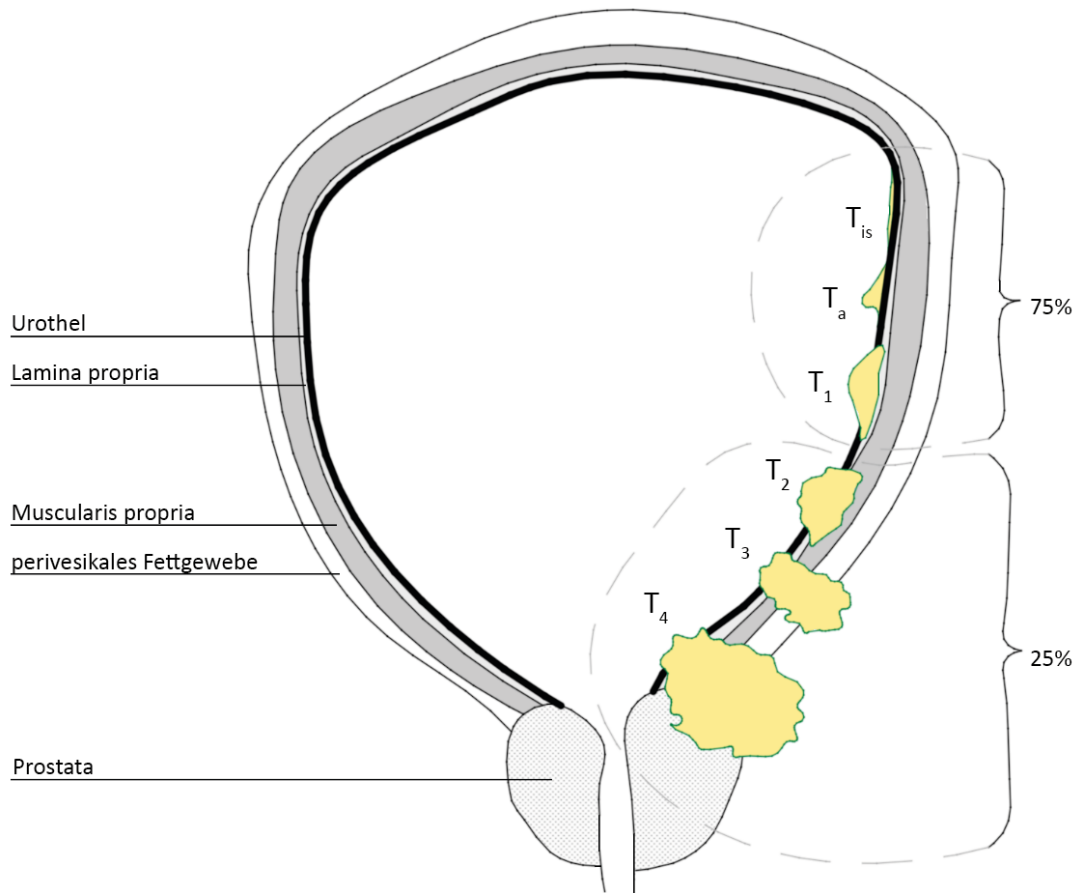


Abbildung 1: Schematische Darstellung der T-Stadien von Urothelkarzinomen der Harnblase (eigene Darstellung).

In bis zu 7% der Patienten mit UCB werden suspekta regionale Lymphknoten (LK) in der Schnittbildgebung beschrieben (6). Die Sensitivität und Spezifität der CT Diagnostik für Lymphknotenmetastasen (LKM) sind auf 40% bzw. 92% limitiert und erschweren somit eine adäquate Prognoseeinschätzung (6). Das 5-Jahres Überleben variiert bei Patienten mit klinisch suspekten regionalen LK von 20 bis 60% (6). Aufgrund dessen hat die regionale Lymphadenektomie im Rahmen der RC einen festen Stellenwert, um ein pathologisches Staging der regionalen LK zu ermöglichen. In bis zu 25% der histopathologischen Präparate zeigen sich LKM, welche mit einem schlechten onkologischen Verlauf assoziiert sind (6). Entsprechend der Datenlage sind sowohl Patienten mit suspekten Lymphknoten in der Bildgebung als auch Patienten mit pathologisch nachgewiesenen LKM eine heterogene Patientengruppe mit großer Varianz in der Prognose (7, 8). Bisweilen wird das Management von Patienten mit klinisch suspekten LK kontrovers diskutiert. Die Literatur empfiehlt eine

RC nach stattgehabter erfolgreicher Systemtherapie. Allerdings ist weiterhin unklar, welche Patienten von einer Systemtherapie profitieren(6, 9).

Neben Tumorcharakteristika und Bildgebungsergebnissen sind Patienteneigenschaften in die Therapieentscheidung einzubeziehen. Die RC ist ein Eingriff mit hohem perioperativem Risiko und relevanter Morbidität (10). Daher ist es von Bedeutung die sogenannte *Frailty*, die Anfälligkeit auf Stressoren, und Komorbiditäten vor dem Einleiten einer Therapie zu berücksichtigen (11, 12). Die Therapieziele sollten bei Patienten mit invasiven UCB sowohl das onkologische Outcome als auch der Erhalt oder die Wiederherstellung der Funktionalität berücksichtigen (13, 14). Die aktuelle Risikoklassifikation von Patienten mit UCB ist weitestgehend auf pathologische Tumorcharakteristika beschränkt allerdings zeigen sich hier relevante Lücken und es bedarf innovative prognostische Parameter zur besseren Stratifizierung.

1.2. Histologische Varianten von Blasen Tumoren

Ebenso ist eine unzureichende Risikostratifizierung für histologischen Varianten (VH) der Blasen Tumore zu verzeichnen. In bis zu 25% der Blasen Tumore zeigt sich eine abweichende Histologie (Abbildung 2) (15). Diese histologischen Subtypen sind mit fortgeschrittenen Tumorstadien und zum Teil mit reduzierten Überleben assoziiert (15). Die chirurgische Therapie stellt bei histologischen Subtypen den Goldstandard des Managements dar, insbesondere da das Ansprechen auf eine perioperative Chemotherapie je nach Histologie unklar ist (15). Zum Beispiel gelten Plattenepithelkarzinome (SCC) der Harnblase als Chemotherapie-resistente Entität, Patienten mit neuroendokrinen Tumoren können von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren und für Adenokarzinome sowie mikro-papilläre, sarkomatoide Tumore konnte ein Downstaging durch eine NAC beschrieben werden (16, 17).

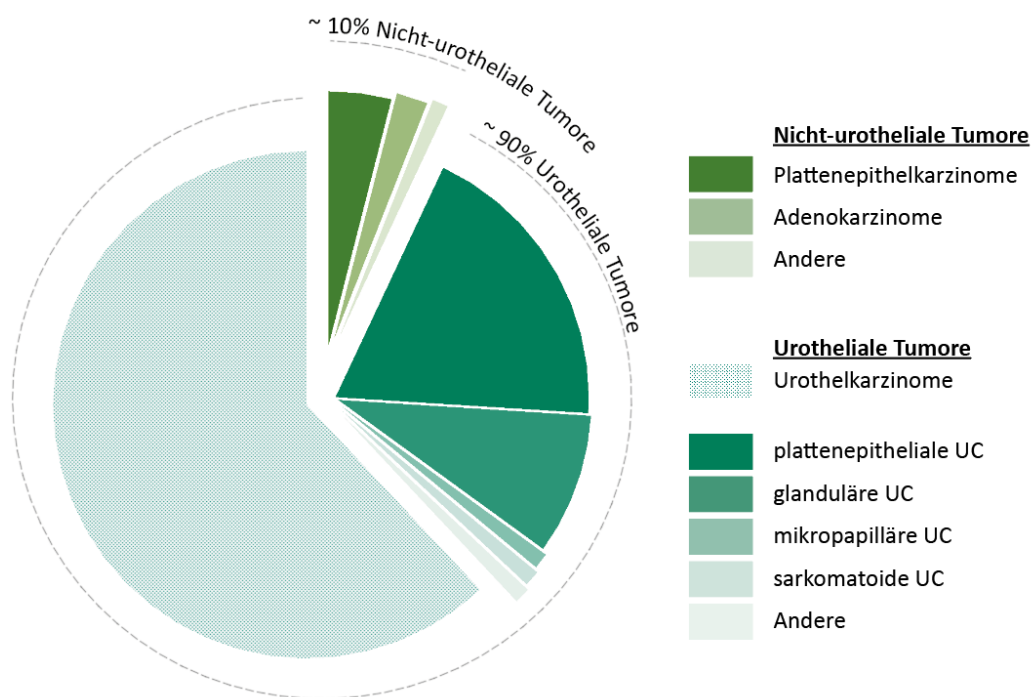


Abbildung 2: Verteilungsmuster der histologischen Subtypen von Tumoren der Harnblase (eigene Darstellung).

Ebenso wie bei Patienten mit reinem UCB gilt es auch bei VH-Patienten, das Risiko auf Fortschreiten der Erkrankung präzise einschätzen zu können. Bekannte prognostische Parameter sollten daher in VH validiert werden, gleichzeitig ist es erforderlich, dass Staging-Modalitäten in Ihrer Qualität in VH untersucht werden. Routinediagnostika wie CT und MRT sind bislang noch nicht spezifisch für VH der Harnblase analysiert worden, daher bleibt ihre prognostische Aussagekraft unklar. Somit könnten CT-morphologische Charakteristika, welche sich womöglich aufgrund der spezifischen Onkogenese und abweichender Tumormikroumgebung zum UCB unterscheiden, wichtige Information über das Risikoprofil enthalten. Bisher werden CT und MRT-Untersuchungen wie beim UCB auch bei VH durchgeführt und somit sind bildmorphologische Daten bereits vorhanden. Allerdings wurden diese Daten noch nicht im Detail untersucht, um Unterschiede zum klassischen UCB zu detektieren oder aber prognostische Parameter zu identifizieren. Aufgrund der weiten Verfügbarkeit von MRT und CT-Geräten werden diese Modalitäten auch in den kommenden Jahren den Standard der Bildgebung für VH von Blasentumoren darstellen. Daher gilt es neue Informationen zu gewinnen, um auch für die seltenen Varianten des Blasentumors evidenzbasierte Medizin zu ermöglichen.

Der zweite Schritt, um das Management für VH zu optimieren ist, alternative Therapieoptionen zu identifizieren und die Wirksamkeit für die spezifischen Subtypen zu untersuchen. Die aktuelle Literatur zu VH beruht auf retrospektiven Studien. Die Literatur zum SCC der Harnblase, der häufigste Subtyp der VH, ist weitestgehend auf operative Therapieansätze beschränkt. Mit dem Ziel das post-operative Resultat zu verbessern untersuchte eine retrospektive Studien von *Swanson et al.* den Einsatz einer präoperativen Radiatio in einer Kohorte von insgesamt 25 Patienten mit VH der Harnblase (18). Hier konnte in 40% ein Downstaging erzielt werden (18). Vielversprechender sind Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI). Seit 2016 sind in der Zweitlinientherapie ICI für das metastasierte UCB zugelassen (19). Die Phase-II PURE-01 Studie untersuchte den Nutzen von adjuvanten ICI bei Patienten mit mindestens 50% Anteil VH vor RC. Hier konnte bereits für 6 von 7 Patienten mit SCC ein Downstaging verzeichnet werden (20). Aus der Gesamtkohorte von 34 Patienten konnte für nur 9 Patienten kein Ansprechen auf ICI nachgewiesen werden. Daher ist es von höchster Bedeutung die Tumorummunologie dieser Subtypen besser zu verstehen, um Patienten akkurat risikostratifizieren zu können und entsprechend alternative Therapieoptionen wie beispielsweise ICI oder Radiotherapie anzuwenden.

Zusammenfassend stellen klinisch histologische Varianten aktuell eine Herausforderung in ihrer Risikostratifikation und folglich der Zuordnung zu einem erfolgsversprechenden Therapieregime dar.

1.3. Urothelkarzinome im oberen Harntrakt

Eine weitere klinisch herausfordernde Tumorentität sind Urothelkarzinome im oberen Harntrakt (UTUC). Mit einer Inzidenz von 1,88-2,06/100.000 sind UTUC deutlich seltener als UCB und nehmen einen Anteil von 5-10% aller Urothelkarzinome ein (21). Das Nierenbeckenkelchsystem ist dabei doppelt so häufig betroffen wie der Ureter (Abbildung 3) und bei Erstdiagnose sind bis zu 60% der UTUC bereits invasiv bzw. organüberschreitend (21).

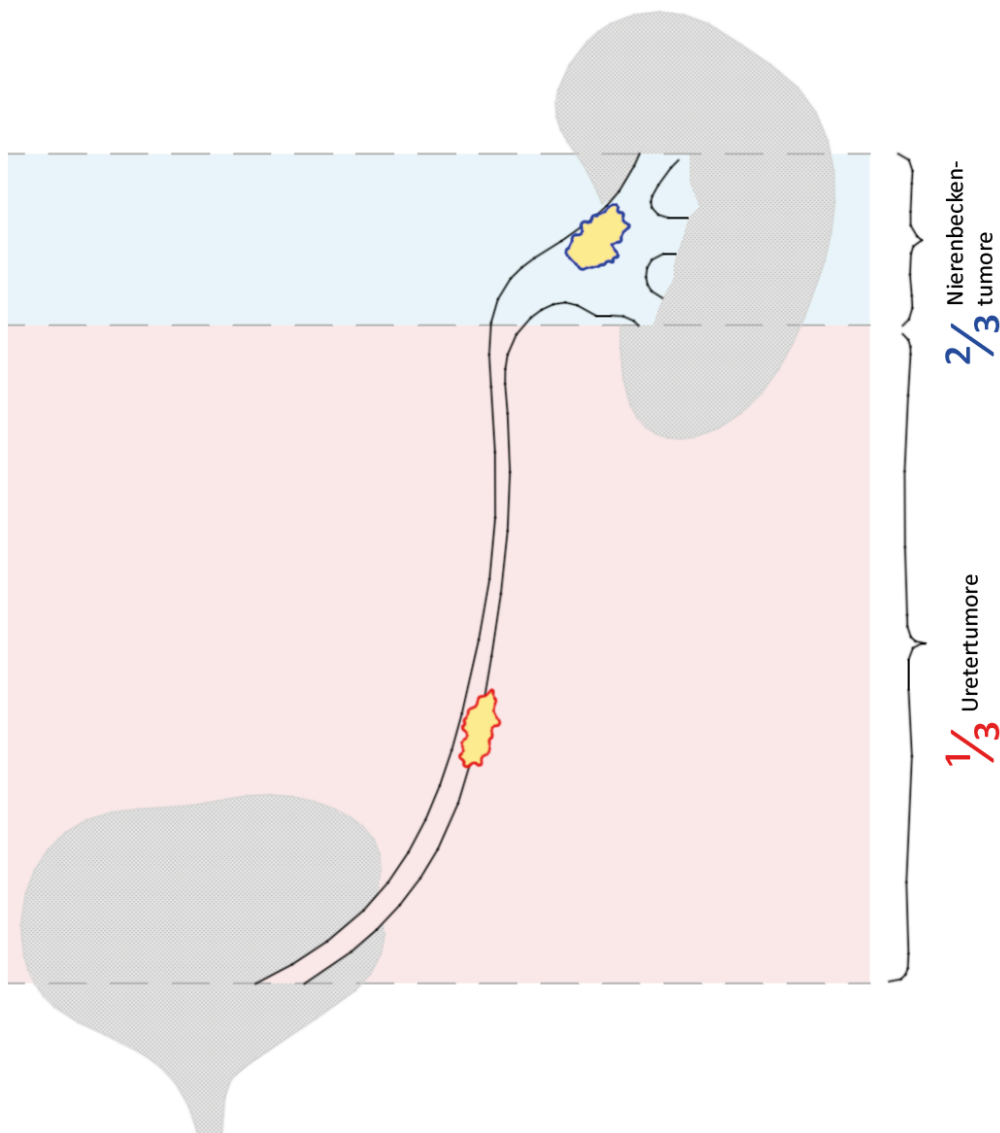


Abbildung 3: Darstellung des oberen Harntrakts mit Verteilungsmuster von Tumoren auf Ureter und das Nierenbecken (eigene Darstellung).

Das klinische Staging beruht auf einer Urethrozystoskopie, der Entnahme von Urinzytologien und der CTU (22). Allerdings ist trotz multimodaler Diagnostika das klinische Staging unzureichend, sodass Urinzytologie und Biopsie mittels URS nur eine Sensitivität von insgesamt 68% für high-grade Tumore ermöglichen (23). Die CTU ist mit einer *Overall Accuracy* von 87.8% beschrieben aber nimmt für flache high-grade Tumore deutlich ab (24). High-grade Tumore oder lokal fortgeschrittene UTUC bedürfen analog zur RC eine radikale Resektion im Sinne einer Nephroureterektomie (RNU) (22). Oberflächliche low-grade Tumore hingegen können minimal-invasiv und organerhaltend therapiert werden (22). Die

Prognose ist stark vom Tumorstadium abhängig und das 5-Jahresüberleben beträgt für oberflächliche Tumor 85,7% und fällt auf 43,6% für organüberschreitende Tumor (25). Die meisten Patienten, die sich mit einem UTUC präsentieren, sind fortgeschrittenen Alters und komorbide (21). Daher ist eine leitlinien-gerechte RNU, insbesondere vor dem Hintergrund des perioperativen Risikos und einer eingeschränkten Lebenserwartung, häufig kritisch zu diskutiert. Die frühe Diagnose der oberflächlichen Tumorstadien hat in dieser spezifischen Patientengruppe einen hohen Stellenwert, um minimal-invasive und organerhaltende Therapien anbieten zu können.

2. Zielsetzung:

Im folgenden vorliegenden Habilitationsprojekt werden insbesondere Risikogruppen von Patienten mit Urothelkarzinomen untersucht, deren Behandlung aufgrund von klinischen Besonderheiten von der Standardversorgung abweicht und deren therapeutisches Management noch unzufriedenstellend ist.

Zum einen sollen Standarddiagnostika, wie die Computertomographie, an Informationen ausgeschöpft werden sowie für Subtypen des Urothelkarzinoms validiert werden. Ebenso gilt es neue Biomarker vor und nach einem radikal chirurgischen Vorgehen bei Blasen Tumoren zu identifizieren, um für histologische Varianten neue Therapieansätze zu ermöglichen. Desweiteren sollen die wissenschaftlichen Lücken für das Urothelkarzinom im oberen Harntrakt im Hinblick auf die präoperative Diagnostik und Entscheidungsfindung einer adäquaten Therapiemodalität geschlossen werden.

Diese Fragestellungen sind Gegenstand der folgenden wissenschaftlichen Arbeiten:

- Ist eine CT-morphologische Risikostratifikation von Patienten mit klinisch suspekten Lymphknoten vor radikaler Zystektomie möglich? **(Teilprojekt 3.1.1.)**
- Wie aussagekräftig ist das klinische Lymphknoten-Staging in varianten Histologien der Blasen Tumore mittels Computer-tomographie? **(Teilprojekt 3.1.2.)**
- Gibt es innovative Biomarker, die vor und nach einer radikalen Zystektomie den onkologischen Verlauf prognostizieren können? **(Teilprojekt 3.2.1. und Teilprojekt 3.2.2.)**
- Hat der routinemäßige Einsatz von Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung in der Diagnostik von Urothelkarzinomen im oberen Harntrakt einen onkologischen Vorteil für die Patienten erzielt? **(Teilprojekt 3.3.1.)**
- Welche Patienten profitieren von einem radikalen chirurgischen Vorgehen bei high-risk Urothelkarzinomen im oberen Harntrakt? **(Teilprojekt 3.3.2.)**

3. Wissenschaftliche Arbeiten

3.1. Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Blasen Tumoren

3.1.1. CT-morphologische Risikostratifikation von Patienten mit klinisch suspekten Lymphknoten (26)

In 25% der histologischen Präparate bei Patienten mit einem T1-T4 Tumor werden nach radikaler Zystektomie (RC) und pelviner Lymphadenektomie LKM diagnostiziert (8). Die *Overall Accuracy* zur Detektion von LKM mittels Schnittbildgebung vor RC ist auf 72% beschränkt (26). Entsprechend der *European Association of Urology* (EAU) Leitlinien werden LK größer 8 mm im kleinen Becken und größer 10mm im Abdomen als pathologisch gewertet (5). Allerdings können LK-Vergrößerungen auch auf eine benigne reaktive Genese zurückgeführt werden und sind somit in weiteren morphologischen Charakteristika zu beurteilen. Insbesondere LKM von Tumoren des kleinen Beckens führen häufig nur zur einer geringen Vergrößerung (27). Daher sollten LK ebenfalls in Hinblick auf ihre Form, Darstellung des Fetthilus, Vorliegen einer Nekrose und Attenuation beurteilt werden (28). Alternative Verfahren der Schnittbildgebung wie die Magnetresonanztomographie (MRT) zeigten sich vergleichbar mit der CTU (29). Dynamische Verfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnte vielversprechende Ergebnisse liefern, aber aufgrund von heterogenen Versuchsprotokollen und geringer Fallzahl kann hier noch keine eindeutige Aussage getroffen werden (30).

Die präoperative Einschätzung von LK ist allerdings weiterhin von größter Bedeutung da Sie maßgeblich die Prognose beeinflusst und das Therapieregime ändert. Das 5-Jahresüberleben nach RC bei negativen Lymphknotenstatus ist mit 49-62% beschrieben und reduziert sich auf 26% bei Vorliegen von LKM (31). Je nach Ausprägung des Lymphknotenbefalls stellt sich das 5 Jahresüberleben wie folgt dar: 44,2% für pN1, 26,6% für pN2 und 0% für pN3 Stadium (32).

Patienten im metastasierten Krankheitsstadium sollten als Primärtherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten wohin gegen sich Patientin mit einem invasiven lokalen Tumor nach stattgefundenener neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) einer RC unterziehen sollten (5). Für Patienten mit klinisch suspekten LK besteht bisweilen keine einheitliche Therapieempfehlung. Die Durchführung einer induktiven Chemotherapie entweder gefolgt von einer konsolidierenden RC oder, im Falle eines Progress, einleiten einer Radiotherapie mit Best-supportive Care stellen ein mögliches Management dar (33).

Entsprechend dieser Datenlage und der unzureichenden Aussagekraft der aktuellen Bildgebung ist die Notwendigkeit einer Risikostratifikation für Patienten mit klinisch suspekten LK groß, um diesen Patienten die bestmögliche Therapie zu ermöglichen. Das Ziel der folgenden Studie ist es Patienten mit suspekten Lymphknotenstatus in der präoperativen Bildgebung bezüglich ihres onkologischen

Outcomes präzise einzuschätzen. Hierfür wurden Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum von 2004 bis 2019 eine RC aufgrund eines UCB an der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU erhalten haben. Die Indikationen wurden entsprechend der *EAU*-Leitlinien gestellt und das chirurgische Vorgehen der RC inkludiert eine alternative Harnableitung sowie eine pelvine Lymphadenektomie. Ein Einschlusskriterium ist eine CT-Bildgebung mit Kontrastmittel in einem Rahmen von maximal 6 Wochen vor Operation. Die CT-Bildgebung wurde von einem spezialisierten Radiologen*in re-evaluiert und die LK unter folgenden Kriterien detailliert beurteilt. Als etabliertes Kriterium wurde die Größe in der kurzen Achse über 15mm bewertet. Ebenso wurde die LK-Morphologie eingeschlossen und der Verlust des Fetthilus sowie eine rundliche Konfiguration als suspekt gewertet. Als drittes Merkmal wurde eine vermehrte Anzahl an loko-regionären LK als Parameter für das Vorliegen von LKM mit einbezogen, dies war bislang nur für andere Tumorentitäten beschrieben. Desweiteren wurde die lokale Tumorausbreitung beurteilt (Abbildung 4). Neben der Untersuchung der einzelnen CT morphologischen Kriterien wurde ein Score entwickelt, wobei jedes einzelne Kriterium gleichwertig angerechnet wird. Wird ein Kriterium als suspekt gewertet, wird dies in ein Punktesystem überführt und wie folgt kategorisiert: low-risk group ≤ 2 Punkte und high-risk group ≥ 3 Punkte.

Platzhalter für Abb.4. Einzusehen in Eismann L, Rodler S, Tamalunas A, et al. Computed-tomography based scoring system predicts outcome for clinical lymph node-positive patients undergoing radical cystectomy. Int Braz J Urol. 2022;48(1):89. (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser Publikation enthalten.

Die Nachsorge wurde ebenfalls entsprechend der Vorgaben der EAU-Leitlinien durchgeführt. Als Endpunkt wurden folgende Kriterien definiert: Lymphknoten Ratio (LNR), d.h. die Anzahl an LKM im Verhältnis zur Gesamtanzahl an entnommen LK pro Patienten (cut off <0.2); Gesamtüberleben (OS) und krankheitsspezifische Überleben (CSS).

Aus einer Gesamtkohorte von 1565 Patienten, erhielten 1127 eine RC aufgrund von UCB. Für 930 Patienten waren CTU und Follow-up Daten verfügbar. Es ergaben sich folgende Kohorten: 166 Patienten mit klinisch suspekten LK (cN+) und 764 Patienten mit klinisch unauffälligen LK (cN0). Die *overall Accuracy* für das lokale Tumorstadium und von LKM wurde mit 62% und 72% beschrieben. Die LNR war signifikant höher in der cN+ Kohorte als in der cN0 ($p < 0.001$). Als alleiniges Kriterium wurde die LK-Größe über 15mm mit einer erhöhten LNR identifiziert ($p = 0.002$).

Das 5-Jahres krankheitsspezifische Überleben (CSS) ergab für die cN+ Kohorte 60% für organ-beschränkte und 49% für lokal fortgeschrittene Tumore. Für die cN0 Kohorte belief sich das 5-Jahres krankheitsspezifische Überleben auf 62% für organ-beschränkte und 50% für lokal fortgeschrittene Tumore. Für die LK-Größe, Morphologie und das lokale Tumorstadium in der CT konnte keine signifikante Korrelation mit dem CSS und OS (LK-Größe: $p=0,5$; $p=0,9$; LK Morphologie: $p=0,97$; $p=0,65$; lokales Tumorstadium: $p=0,89$; $p=0,5$) gezeigt werden. Eine vermehrte Anzahl an loko-regionären LK korrelierte signifikant mit reduziertem 5- Jahres CSS und OS von 32% vs. 52% und 26% vs. 42% ($p<0,001$; $p<0,002$).

Die CT basierte Risikoeinteilung entsprechend des oben beschriebenen Score zeigte eine hoch signifikante Stratifizierung von cN+ Patienten (Abbildung 5). Als Kontrollkohorte wurden Patienten mit cN0 im lokalem Tumorstadium und lokal fortgeschrittenen Tumorstadium mitabgebildet. Für die Risikogruppen ergab sich ein 5-Jahres CSS von 34% in der high-risk group vs 48% in der low-risk group ($p<0,001$). Dies konnte für das 5-Jahres OS von 30% in der high-risk group vs 37% in der low-risk group bestätigt werden ($p<0,001$).

Platzhalter für Abb.5a. Einzusehen in Eismann L, Rodler S, Tamalunas A, et al. Computed-tomography based scoring system predicts outcome for clinical lymph node-positive patients undergoing radical cystectomy. Int Braz J Urol. 2022;48(1):89. (Figure 3A). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser Publikation enthalten.

Platzhalter für Abb.5b. Einzusehen in Eismann L, Rodler S, Tamalunas A, et al. Computed-tomography based scoring system predicts outcome for clinical lymph node-positive patients undergoing radical cystectomy. Int Braz J Urol. 2022;48(1):89. (Figure 3B). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser Publikation enthalten.

loko-regionären Lymphknoten mit einer schlechteren Prognose für UCB assoziiert werden. Ebenfalls konnte ein CT basiertes Scoring System erarbeitet werden, mit welchem Patienten mit klinisch auffälligen Lymphknoten einer Niedrig- und einer Hochrisiko-Gruppe zugeordnet werden können. Anhand des Scoring Systems könnte das therapeutische Management im Sinne einer perioperativen Systemtherapie, dem Ausmaß der chirurgischen Lymphadenektomie und auch einer risikoadaptierten Nachsorge stratifiziert werden (9, 26)

3.1.2. Spezifität, Sensitivität und Accuracy der Computertomographie zur Einschätzung von Lymphknotenmetastasen in varianten Histologien der Harnblase (34)

Als weitere Risikogruppe zu nennen sind Patienten mit histologischen Varianten des Urothelkarzinoms, welche meist in fortgeschritteneren Tumorstadien erstdiagnostiziert werden und daher häufig mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sind (15). Abweichende Histologien von UCB werden in urotheliale und nicht-urotheliale Tumore eingeordnet, welche aufgrund fehlender Handlungsempfehlungen meist analog zum konventionellen Urothelkarzinom therapiert werden (15). Allerdings sollte das Therapieregime an die jeweiligen Subtypen angepasst werden da zum Beispiel sarkomatoide UCB als chemoresistent gelten oder Adenokarzinome

(AdenoCa) der Harnblase wie auch Urachuskarzinome von einer adaptierten Chemotherapie, angelehnt an die Systemtherapie von AdenoCa des Kolons, profitieren (15, 35). Die Strahlentherapie wurde in unterschiedlichen Kombinationstherapie für abweichende Histologien beschrieben allerdings nur in sehr geringen Fallzahlen, sodass bisher keine Evidenz für den Einsatz einer Radiatio besteht (36, 37). Somit stellt weiterhin die RC den Goldstandard für variante Histologien der Harnblase dar (16, 38). Aufgrund der Rarität von varianten Histologien sind Biomarker für den onkologischen Verlauf weitestgehend unbekannt. Daher sind die Therapieempfehlungen für variante Histologien aggressiver im Vergleich zum UCB (37).

Die CTU wird als analoges Verfahren zum UCB auch bei varianten Histologien als Staging eingesetzt. Wie bereits erläutert ist die Bildgebung, um LKM im UCB zu detektieren, sehr limitiert. Ebenso wurden morphologische Eigenschaften von LK bisher nicht spezifisch für variante Histologien untersucht. Das Fehlen eines verlässigen Biomarkers stellt einen weiteren Anlass für unsere folgendes Projekt dar, um Patienten mit hohem Risiko auf Progression frühzeitig zu identifizieren.

In einer weiteren Arbeit untersuchten wir zum einen die Qualität der Bildgebung bei abweichenden Histologien der Blasentumore sowie zum anderen den prognostischen Wert von bildmorphologischen Eigenschaften. In einer retrospektiven Studie wurden Patienten eingeschlossen, die in der finalen Histologie nach RC variante Histologien aufwiesen. Die präoperative Bildgebung wurde unabhängig voneinander von 2 Radiologen, spezialisiert auf urogenitale Tumore, befundet. Die Lymphknoten wurden in drei Kategorien evaluiert: Lymphknotengröße (>8mm in der kurzen Achse), Form (Verlust des Fetthilus und rundliche Konfiguration) sowie eine erhöhte Anzahl an loko-regionären Lymphknoten. Die Nachsorge der Patienten erfolgte entsprechend der EAU-Leitlinien.

Aus insgesamt 1672 Patienten, welche zwischen 2004 und 2020 eine RC an der urologischen Klinik und Poliklinik der LMU erhielten, wurden 163 Patienten mit histologischen Varianten der Harnblase identifiziert. Die finalen Histopathologien konnte in 47,8% den urotheliale Sybtypen und in 52,1% den nicht-urotheliale Subtypen zugeordnet werden. Davon zeigten 59 Patienten SCC der Harnblase (43,4%), 55 Patienten plattenepitheliale Urothelkarzinome (UCSD) (40,4%), 12 Patienten AdenoCa der Harnblase (8,8%), 10 Patienten sarkomatoide Karzinome (7,4%) and 27 andere variante Histologien (16,6%). Das Follow-up der gesamten Kohorte war 21 Monate (ICR 9-48). 2-Jahres OS und CSS betragen 55% und respektive 57%.

In 15 Patienten mit SCC (29,1%), in 16 Patienten mit UCSD (29,1%), in 6 Patienten mit AdenoCa (50,0%) und in 2 Patienten mit sarkomatoiden Karzinom wurden LKM histologisch gesichert. Das 2-Jahres OS und CSS reduzierte sich signifikant bei nodal positivem Status sowohl in der Kohorte mit

urothelialen Varianten als auch in der Kohorte mit nicht-urothelialen Varianten von 64% auf 44% und 65% auf 46%.

Die *Accuracy* für LKM wurde für die Gesamtkohorte mit 62% beschrieben und einer Sensitivität und Spezifität von 46% und 70%. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind in Tabelle 1 notiert.

Desweiteren wurde eine *Receiver operating characteristics* (ROC) Analyse durchgeführt um einen optimalen Cut-off für die LK-Größe zu ermitteln. Die mittlere Größe aller LK wurde mit 9mm (ICR 6-12mm) wurde beschrieben und ein optimaler Cut-off bei 8mm mit einer *Accuracy* von 67% errechnet.

Platzhalter für Tab. 1. Einzusehen in Rodler S, Solyanik O, Ingenerf M, et al. Accuracy and prognostic value of radiological lymph node features in variant histologies of bladder cancer. World J Urol. 2022. (Table 2). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser Publikation enthalten.

Als prognostischer Parameter konnte eine erhöhte Anzahl an loko-regionären LK (HR 2,8; 1,34-6,18) sowie der Verlust des Fetthilus (HR 0,36; 0,17-0,76) für die Gesamtkohorte beschrieben werden. In der Multivariaten Analyse konnte der prognostische Wert des Verlustes des Fetthilus (HR 0,313; 0,104-0,945) sowie für pathologisch LKM (HR 2,866; 1,140-7,207) bestätigt werden.

In dieser Studie konnten zum ersten Mal die Sensitivität, Spezifität und *Accuracy* für Lymphknotenmetastasen in Varianten Histologen beschrieben werden (Tabelle 1), um erste Evidenz für den analogen Work-Flow zum reinen UCB zu ermöglichen. In der Subgruppenanalyse zeigte sich die *Overall Accuracy* für LKM in urothelialen und nicht-urothelialen Varianten mit 67% und 57%. In der Literatur wird eine Sensitivität von 30-75% und Spezifität von 56-100% für LKM beim UCB beschrieben (28). Dem zu Folge ist die Qualität der Bildgebung von LKM im VH vergleichbar mit denen des klassischen UCB. Zudem konnte der Cut-off für die Größe als suspekt zu wertenden LK von 8mm für variante Histologien bestätigt werden. Die Empfehlungen der EAU zur

Interpretation von LK größer 8mm ist entsprechend unserer Ergebnisse auch als Richtlinie für variante Histologien geeignet. Allerdings sollten weitere morphologische Eigenschaft weiterhin in die Interpretation mit eingeschlossen werden (39).

Darüber hinaus konnten suspekte LK in Hinblick auf den Verlust des Fetthilus und in der Anzahl vermehrte loko-regionale LK als prognostische Parameter in der Bildgebung identifiziert werden. Da aufgrund der limitierten Datenlage kaum prognostische Biomarker für variante Histologien vorliegen ist insbesondere eine präoperative Risikoeinschätzung erforderlich. Weitere Studien sind notwendig, um die hier präsentierten retrospektiven Daten zu validieren und weitere prognostische Parameter zu identifizieren. Eine präzise Risikostratifikation ist essenziell, um Patienten mit varianten Histologien einem adäquaten Therapieregime zu zuordnen insbesondere da es keine spezifischen Leitlinienempfehlung gibt. Trotz limitierter Evidenz sollten unterschiedliche Therapiemodalitäten wie RC, Radiotherapie, Chemotherapie und Radiochemotherapie entsprechend des Risikoprofils eines Patienten angewendet werden, um eine Über- und Untertherapie zu vermeiden.

Diese ersten retrospektiven Daten ermöglichen die präoperative Bildgebung in varianten Histologien von Blasen Tumoren zu interpretieren und Patienten mit schlechter Prognose zu identifizieren (34).

3.2. Risikostratifikation von invasiven Blasen Tumoren

3.2.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität: neuer Biomarker für Patienten mit Urothelkarzinomen der Harnblase (40)

Neben der apparativen Diagnostik und der Risikoeinschätzung auf Grundlage der histopathologischen Befunde sind funktionelle Einschätzungen der Patienten wie die Lebensqualität in den Fokus der Wissenschaft gerückt (41). Es konnte bereits für Pankreaskarzinome, kolorektale Karzinome, das Ovarialkarzinom und das Mammakarzinom aber auch urologische Neoplasien wie dem Prostatakarzinom und Hodentumoren eine Korrelation der sogenannten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Baseline Health-related Quality of Life (HRQL)*) und dem onkologischen Outcome beschrieben werden (42).

Speziell Patienten mit Blasen Tumoren werden anhand der Histopathologie und weiterer aufwendiger Diagnostika wie der Urethrozystoskopie, CTU und Urinzytologie unterschiedlichen Risikokategorien zu geordnet (43). Als einen neuen prognostischen Ansatz untersuchten wir den Einfluss der HRQL auf das Rezidiv-freie und das tumorspezifische Überleben von Patienten nach einer radikalen Zystektomie bei UCB.

In einer Single-Center Studie wurde zwischen 2014 und 2018 prospektiv die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten vor RC erfasst. HRQL wurde mittels eines speziellen Fragebogen (QLQ-C30) von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* für Tumorpatienten ermittelt (44). Der Fragebogen beruht dabei auf fünf Fragen zur funktionellen Einschätzung, drei Fragen zur Symptomatik und eine Frage zur globalen Lebensqualität. Als etablierter Grenzwert für eine ‚gute Lebensqualität‘ wurde ein *Global Health Status (GHS)* Wert von ≥ 70 verwendet (45). Die Indikation zur RC wurde entsprechend der EAU-Leitlinien für muskel-invasive UCB gestellt (5). Die standardisierte Vorgehensweise beinhaltete im Rahmen der RC eine pelvine Lymphadenektomie sowie eine Harnableitung im Sinne eines Ileum-Conduits oder einer Ileum-Neoblase. Die Nachsorge richtete sich ebenfalls nach der obengenannten Leitlinie. Zusätzlich wurden Fragebögen im Rahmen unserer strukturierten Nachsorge im Intervall von 3 Monaten im ersten postoperativen Jahr sowie jährlichen Abfragen in den Folgejahren eingeholt. Als primärer Endpunkt wurde das CSS definiert und als sekundärer Endpunkt das OS und Rezidiv-freie Überleben (RFS).

Insgesamt konnten über den Untersuchungszeitraum vom 2014 bis 2018 407 Patienten eingeschlossen werden. 133 Patienten wurden mit einem GHS ≥ 70 identifiziert und 274 Patienten mit einem GHS < 70 . Diese Kohorten unterscheiden sich signifikant in ihrem Alter (68 vs. 71;

p=0,048), den positiven chirurgischen Schnitträndern (6,7% vs. 13,9%; p=0,049) sowie auch in dem pathologischen T-Stadium und dem *American Society of Anesthesiologists* (ASA) Score (p=0,005-0,041). Um diese bekannten Einflussfaktoren auszuschließen, erfolgte ein Propensity Score matching mit einer Ratio von 1:2. Hieraus ergab sich eine Gesamtkohorte aus 357 Patienten, welche sich auf 125 Patienten mit GHS ≥ 70 und 232 mit einem GHS < 70 aufteilte (Tabelle 2).

Platzhalter für Tab. 2. Westhofen T, Eismann L, Buchner A, et al. Baseline Health-related Quality of Life Predicts Bladder Cancer-specific Survival Following Radical Cystectomy. *European Urology Focus*. 2022. (Table 1). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser Publikation enthalten.

Der mediane Follow-up Zeitraum waren 40,5 Monate für die Gesamtkohorte. Das 5-Jahres CSS wird für die GHS ≥ 70 Kohorte mit 82% und GHS < 70 mit 65% beschrieben (p=0,001). Ebenso zeigte sich ein signifikanter Unterschied im 5-Jahres OS mit 76% vs. 53% (p=0,001) und 5-Jahres RFS mit 50% vs. 39% (p=0,04) (Abbildung 6). In der multivariaten Analyse konnte der GHS ≥ 70 als unabhängiger Parameter für ein prolongiertes CSS (HR 0,37; 0.18–0.73), OS (HR 0,45; 0.26–0.79) und auch RFS (HR 0,50; 0.30–0.83) bestätigt werden.

Platzhalter für Abb. 6. Westhofen T, Eismann L, Buchner A, et al. Baseline Health-related Quality of Life Predicts Bladder Cancer-specific Survival Following Radical Cystectomy. European Urology Focus. 2022. (Figure 1 and 2). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser Publikation enthalten.

Zusammenfassend konnten bekannte prognostische Einflussfaktoren bei dieser Studie durch das Propensity Score matching eliminiert werden und somit der GHS als prognostischer Faktor erstmalig beschrieben werden. Der GHS konnte in der Multivariaten Analyse für das CSS; OS und auch RFS bestätigt werden und ist dementsprechend ein valider Marker für das onkologische Outcome bei Patienten vor RC. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass es von großer Bedeutung ist den globale Gesundheitsstatus von Patienten einzuholen, um perioperative Risiken präzise einschätzen zu können (5, 46, 47). Entsprechend der präsentierten Daten wird die Notwendigkeit unterstrichen prätherapeutisch Symptomatik, funktionelle Einschätzung und die allgemeine Lebensqualität der Patienten zu erfassen, da neben der Einschätzung der Durchführbarkeit von invasiven Maßnahmen wie eine RC auch das onkologische Ergebnis maßgeblich von dem GHS abhängt.

3.2.2. Prognostischer Wert von Tumor-infiltrierende Lymphozyten im Plattenepithelkarzinom der Harnblase (48)

Patienten mit varianten Histologien sind wie bereits unter 3.1.2. beschrieben eine besondere Risikogruppe aufgrund fortgeschrittenen Tumorstadien bei Erstdiagnose sowie fehlender Evidenz für alternative systemische Therapieoptionen. Die häufigste abweichende Histologie ist das Plattenepithelkarzinom (SCC) und wird in ca. 10% aller Patienten mit Blasentumoren diagnostiziert (49). Die Therapieoptionen sind bei SCC der Harnblase deutlich reduziert, da konventionelle Chemotherapeutika nur geringe Wirkung zeigen (16). Bisweilen erfolgt die Prognoseeinschätzung analog zum UCB, wobei SCC spezifische Biomarker weitestgehend noch unbekannt sind (50).

Das klassische UBC ist eine immunogene Tumorentität, was man sich in der Therapie von superfiziellen UBC sowohl als auch im metastasierten Tumorstadien zu nutzen gemacht hat (51). Die immunologischen Tumoreigenschaften des SCC der Harnblase sind bis heute unklar, stellen aber ein therapierelevantes Forschungsgebiet dar.

Mit diesem Hintergrund untersuchten wir in einer retrospektiven Studie, die tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) in SCC der Harnblase von Patienten nach RC in Hinblick auf ihre Präsenz und den onkologischen Verlauf. Hierfür wurden Patienten mit reinem SCC der Harnblase im finalen histopathologischen Präparat nach RC in dem Zeitraum von 2004 bis 2019 eingeschlossen. Patienten wurden entsprechend der *EAU*-Leitlinien nachgesorgt sowie zusätzlich durch unser Tumorzentrum. Die histologischen Präparate wurden in Form von *Tissue-microarrays* (TMA) immunhistochemisch auf CD3, CD4, CD8 und CD20 positive Lymphozyten untersucht. Unter 400-facher Vergrößerung wurden die jeweiligen immunreaktiven Zellen manuell ausgezählt. Hierfür wurden in insgesamt drei Gesichtsfelder für jedes Tumorpräparat analysiert und der Mittelwert dem jeweiligen Tumorpräparat zugeordnet. Aus der Gesamtzahl aller Tumorpräparate wurde ebenfalls der Mittelwert gebildet und als Grenzwert für hohe oder geringe Tumorinfiltration genutzt. Hieraus ergaben sich folgende Grenzwerte: CD3 (≥ 273); CD4 (≥ 4); CD8 (≥ 106), CD20 (≥ 7).

In dem Zeitraum von 2004 bis 2019 konnten insgesamt 61 Patienten mit reinem SCC der Harnblase, welche eine RC erhielten, eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter war 61 Jahre (37-86 Jahre) mit einem durchschnittlichen Nachsorgezeitraum von 16 Monaten (0-175 Monaten).

Eine starke Infiltration von CD3+ konnte in 27 (44%), von CD4+ in 28 (46%), von CD8+ in 26 (43%) und von CD20+ in 27 (44%) Tumoren nachgewiesen werden. Davon zeigten 12 (20%) der Tumore eine starke Infiltration für alle vier Subtypen und 20 (33%) Tumore keine starke Infiltration für keinen der Subtypen (Abbildung 7).

Platzhalter für Abb. 7. Eismann L, Rodler S, Buchner A, et al. Identification of the Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) Landscape in Pure Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancers* (Basel). 2022;14(16). (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser Publikation enthalten.

Es zeigte sich in der statistischen Analyse keine Korrelation zwischen TILs und klinischen Parametern wie Alter ($p=0,591-0,920$), Geschlecht ($p=0,531-0,913$), T-Stadium ($p=0,139-0,580$), N-Stadium

($p=0,082-0,693$), M-Stadium ($p=0,258-0,902$), Grading ($p=0,127-0,973$) und Resektionsränder ($p=0,330-0,831$).

Das durchschnittliche OS waren 21 Monaten (95% KI: 14-87 Monate). Patienten mit einer starken Infiltration von CD3+ (2-Jahres OS: 72,4% vs. 21,7%; $p<0,001$); CD4+ (2-Jahres OS: 56,7% vs. 36,9%; $p=0,045$); CD8+ (2-Jahres OS: 68,9% vs. 30,2%; $p=0,001$); und CD20+ (2-Jahres OS: 64,5% vs. 30,4%; $p<0,001$) zeigten statistisch ein besseres OS.

Für eine starke Infiltration von CD3+ (2-Jahres PFS: 66,3% vs. 29,6%; $p=0,025$) und CD20+ (2-Jahres PFS: 68,5% vs. 22,6%; $p=0,002$) Zellen konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied im PFS ermittelt werden. In den Subgruppen für CD4+ (2-Jahres PFS: 55,7% vs. 39,1%; $p=0,292$) und CD8+ (2-year PFS: 64,5% vs. 33,5%; $p=0,069$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

In der multivariaten Analyse konnte die Infiltration von CD3+ (HR: 0,163; KI: 0,044–0,614) und CD8+ (HR: 0,265; KI: 0,081–0,864) als unabhängiger prognostischer Marker für ein prolongiertes OS bestätigt werden. Für ein eingeschränktes OS wurde ein positiver Lymphknotenstatus (HR: 14,178; KI: 3,075–65,376) und High Grade Status (HR: 5,189; KI: 1,288–20,901) identifiziert. Zudem zeigte sich eine starke Infiltration von CD20+ (HR: 0,095; KI: 0,019–0,464) als prognostisch vorteilhaft im PFS (Abbildung 8).

Platzhalter für Abb. 8. Eismann L, Rodler S, Buchner A, et al. Identification of the Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) Landscape in Pure Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16). (Figure 3). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser Publikation enthalten.

Anhand der hier dargelegten Ergebnisse konnten erstmalig die immunologische Tumoreigenschaften des SCC der Harnblase beschrieben werden. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Infiltration von CD3, CD4 und CD8 positiven Lymphozyten (52, 53) bei klassischen UCB wohin gegen CD20+ bisher in der Forschung kaum berücksichtigt wurde (54). *Koti et al.* beschreibt das Vorkommen von CD20+ Lymphozyten und weiteren Subgruppen in lymphoiden Konglomeraten in UBC welche für die humorale Immunantwort auf Blasen-tumorzellen verantwortlich sind (54). In zukünftigen Studien mit Fokus auf das SCC der Harnblase sollten weitere Subgruppen von Lymphozyten untersucht werden, um den immunologischen Fußabdruck von SCC genauer definieren zu können. Der Einfluss von TILs auf die Tumorprogression wurde in verschiedenen Tumorentitäten untersucht und zeigt in der Mehrheit der Fälle das eine starke Infiltration von CD3+ und CD8+ mit einer guten Prognose korreliert (55-58). Diesen Zusammenhang sehen wir in unserer Studie ebenfalls. Eine starke CD3+ und CD8+ Infiltration des SCC korreliert mit einem prolongierten OS und PFS. Desweiteren konnten sie als unabhängiger prognostischer Parameter im SCC identifiziert werden.

Allerdings sollte beachtet werden, dass in unserer Studie nur invasive SCC der Harnblase untersucht wurden. Für oberflächliche UBC wurde ein kontroverser Einfluss auf das Rezidivrisiko diskutiert. Bereits 1993 wurde in einer großen Studie eine Korrelation an hoher TILs Dichte im UBC mit einem erhöhten Risiko auf Progression und ein Tumorrezidiv beschrieben (59). Ebenso brachte *Krpina et al.* ein erhöhtes Rezidivrisiko bei nicht-invasiven low-grade UBC mit starker Infiltration von CD3+ und CD8+ Lymphozyten (60) in Zusammenhang. Der Einfluss von TILs in nicht-invasiven SCC bleibt somit noch unklar.

Der Tumorimmunologie kommt aber insbesondere bei invasiven SCC der Harnblase einen wichtigen Stellenwert zu, da Sie den vielversprechenden Einsatz von Systemtherapeutika als peri-operatives Regime oder als Therapie im metastasierten Stadium begründen könnte. In Hinblick auf die Chemoresistenz von SCC sind alternative Systemtherapeutika von höchster Bedeutung. Der Einsatz von ICI hat das Management von high-risk, fortgeschrittenen und metastasierten Blasen-tumoren maßgeblich verändert (5, 61). Aufgrund des unzureichenden Ansprechens von SCC auf platin-basierte Chemotherapie untersucht die PURE-01 Studie die Wirksamkeit von ICI in einem neoadjuvanten Prozedere in Patienten mit vorwiegend abweichenden Histologien (20).

Ein weiterer noch experimenteller Therapieansatz ist die sogenannte *Adoptive Cell Transfer Therapy* (ACT) (62). Die Grundlage hierbei ist die Entnahme von T-Zellen mit anti-tumoralen Eigenschaften, welche *in vitro* vermehrt werden und folgend autolog wieder dem Patienten zugefügt werden. In einer Machbarkeitsstudie von *Poch et al.* konnte die *in vitro* Expansion bereits für UBC bestätigt werden (53).

Zusammenfassend konnte der immunologische Fußabdruck an SCC der Harnblase in einer repräsentativen Kohorte beschrieben und mit dem onkologischen Verlauf korreliert werden. Diese Informationen bilden die Grundlage für aktuelle Studien an ICI in varianten Histologien sowie auch für experimentelle Therapieansätze für eine Tumorentität mit eingeschränkten Therapieoptionen.

3.3. Diagnostik und Risikostratifikation von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts

3.3.1. Die klinische Relevanz von Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) in der Diagnostik von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts (63)

Urothelkarzinome des oberen Harntrakts (UTUC) sind deutlich seltener als Urothelkarzinome der Harnblase. Trotz großer technischer Fortschritte in der Diagnostik der UTUC ist das klinische Staging weiterhin unpräzise und dementsprechend das therapeutische Management unzufriedenstellend. Entsprechend der EAU-Leitlinie werden UTUC in ein Niedrig- und Hochrisiko-Profil eingeteilt. Kriterien für die Einordnung in die Hochrisikogruppe sind high-grade Tumore in der Biopsie oder Urinzytologie, multifokaler und großer Tumorbefall (>2cm), Vorliegen einer Hydronephrose, invasives Wachstum und vorrausgegangene RC (22). Patienten, welche in das Hochrisikoprofil eingeordnet werden, sollen nach Ausschluss von Fernmetastasen mit einer RNU und Lymphadenektomie therapiert werden. (22). In der klinischen Praxis stellt das Staging vor definitiver Therapieeinleitung eine Herausforderung dar. Die Standarddiagnostik beinhaltet eine Urethrozystoskopie mit Entnahme einer Urinzytologie und die Durchführung einer CTU. Sollte hier kein klarer Tumorverdacht bestätigt werden oder ein eindeutiges Staging nicht möglich sein, besteht die Empfehlung zur Ureterorenoskopie (URS) mit Biopsieentnahme (22). Bereits 2009 wurde der diagnostische Stellenwert von Urinzytologien und ureterorenoskopischer Biopsien bei UTUC untersucht. Hier konnte trotz kombinierter Durchführung von Urinzytologien und Biopsien nur eine *Accuracy* von 68% beschrieben werden. Somit wurden 15% der high-grade Tumore fälschlicherweise als low-grade Tumore eingestuft (23). Im Umkehrschluss entpuppten sich 13% der Patienten welche in der Urinzytologie als high-grade eingestuft wurden als low-grade Tumore (23). Durch große technische Fortschritte in den Möglichkeiten der nieren-erhaltenden Verfahren (NSS) sind Patienten mit einem Niedrigrisikoprofil, also insbesondere low-grade Tumore, diesem Regime zu zuordnen (22, 64).

Aufgrund dieser diagnostischen Lücke ist das Risiko groß, Patienten unter- oder überzuthrapieren (23, 64). Ein Ansatz die Missinterpretation der Urinzytologie zu reduzieren ist der Einsatz von Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) (65). Die FISH wird analog zur Urinzytologie entnommen allerdings werden die Urothelien auf molekularer Ebene untersucht. Die Interpretation basiert auf der Identifikation von Aneuploidie von Chromosomen 3, 7 und 17 sowie dem Verlust von 9p21, welche typisch für high-grade Urothelkarzinome ist (Abbildung 9) (66). In einer Meta-Analyse konnte eine Spezifität von 95% und Sensitivität von 72% bei insgesamt 13 Studien und 1.027 eingeschlossenen Patienten ermittelt werden (67). Mehrere Studien haben FISH auf ihre diagnostische Qualität häufig im Vergleich zur Urinzytologie, untersucht allerdings ist der klinische Nutzen bisweilen ungeklärt geblieben. In Anbetracht der zunehmenden Rationalisierung im

Gesundheitswesen ist diese Frage ist essentiell, da die Kosten der FISH Diagnostik die der klassischen Urinzytologie um ein vielfaches übersteigt (68).

Platzhalter für Abb. 9. Eismann L, Mumm JN, Bohn L, et al. The Impact of Fluorescence in situ Hybridization on the Staging of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urol Int.* 2021;105(7-8):631. (Figure 3). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser Publikation enthalten.

Um den klinischen Nutzen dieses teuren diagnostischen Verfahrens zu untersuchen, analysierten wir in einer retrospektiven Studie Patienten, welche an unserem akademischen Zentrum eine RNU aufgrund von UTUC erhielten. Im Zeitraum von 2008 bis 2014 beruhte die präoperative Diagnostik auf der konventionellen Urinzytologie und Biopsie wohingegen seit 2014 die FISH-Diagnostik in klinisch unklaren Situationen zusätzlich hinzugezogen werden konnte. Indikationen für den Einsatz von FISH waren unklare makroskopische Läsionen, unzureichender endourologischer Zugang, nicht aussagekräftige vorrausgehende Urinzytologie sowie Diskrepanz zwischen vorrausgehender

Urinzytologie und makroskopischem Befund. Entsprechend des routinemäßigen Einsatzes der FISH-Diagnostik wurde eine prä-FISH Kohorte und eine FISH-Kohorte formuliert. Als primärer Endpunkt wurde das T-Stadium in der finalen histopathologischen Untersuchung definiert.

Über den gesamten Untersuchungszeitraum erhielten 212 Patienten eine RNU an unserem Institut. 57 Patienten zeigten in der finalen Histopathologie kein UTUC oder keine Malignität und wurden ausgeschlossen. 155 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und 72 Patienten wurden in die prä-FISH Kohorte und 83 in die FISH-Kohorte eingeteilt. Beide Kohorten unterschieden sich nicht im Alter (median_{prä-FISH}: 71 [47–90], median_{FISH}: 71 [33–90], $p=0,925$) und Geschlecht (männlich 69,7%; weiblich 30,3%; $p=0,682$). In der prä-FISH Kohorte erhielten 3 Patienten FISH Analysen im Rahmen eines Testverfahrens und in der FISH-Kohorte wurde bei 34 Patienten die FISH-Analyse durchgeführt ($p<0,001$). FISH detektierte in 2/3 Patienten (66,67%) der prä-FISH Kohorte und in 11/34 Patienten (32,35%) der FISH-Kohorte eine Aneuploidie. Indikationen für die zusätzliche FISH waren in 16/34 Patienten unaussagekräftige vorrausgehende Urinzytologie und 18/34 aufgrund von Diskrepanz der Urinzytologie und dem makroskopischen Befund.

In 37/72 der prä-FISH Kohorte und 48/83 der FISH-Kohorte zeigte sich ein organbeschränktes Tumorstadium ($<T2$). Mit Fokus auf Patienten mit organbeschränkten Tumorstadien zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der prä-FISH und der FISH-Kohorte ($p=0,022$) (Abbildung 10). In der FISH-Kohorte konnten niedrigere T-Stadien verzeichnet werden als in der prä-FISH Kohorte.

Insbesondere pTa und pTis konnten signifikant häufiger in der FISH-Kohorte nachgewiesen werden ($p=0,022$).

Platzhalter für Abb. 10. Eismann L, Mumm JN, Bohn L, et al. The Impact of Fluorescence in situ Hybridization on the Staging of Upper Tract Urothelial Carcinoma. Urol Int. 2021;105(7-8):631. (Figure 2). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser Publikation enthalten.

Anhand dieser Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz der FISH-Diagnostik bei Hochrisiko-Patienten mit organbeschränktem UTUC in der endgültigen Histologie geringere Tumorstadien nachgewiesen werden konnten.

Das präoperative Staging von UTUC ist trotz multimodaler Diagnostika weiterhin sehr limitiert und stellt ein Risiko für eine Über- und Untertherapie für den Patienten dar (69). Ein Pfeiler des Stagings stellt die CTU dar, die in der Literatur mit einer *Accuracy* von bis zu 97% verzeichnet ist. Allerdings werden in diesen Studien meist große und papilläre Tumorbefunde eingeschlossen. Eine große retrospektive Studie untersuchte die Qualität von der CTU bei UTUC wobei der kleinste detektierte Tumor im Nierenbecken mit 2cm und im Ureter mit 0,5cm beschrieben wurde. Die Mittelwerte lagen im Nierenbecken und Ureter bei 3 bzw. 2 cm. Insgesamt sind ca. 35% invasive Tumore eingeschlossen worden und oberflächliche Tumore (<T1) wurden nicht beschrieben (70). Eine weitere multizentrische retrospektive Studie mit 1.214 eingeschlossenen Patienten definierte als Zielkriterium für die CTU ein invasives Wachstum ($\geq cT3$) (69). Aus diesen Studien und weiteren Übersichtsarbeiten ist zu schließen, dass die CTU für oberflächliche und kleine UTUC nicht aussagekräftig ist (24, 71).

Daher ist der Einsatz von Urinzytologie, FISH und URS essenziell um oberflächliche high-grade Tumore zu diagnostizieren und somit frühzeitig therapieren zu können. Die vorgelegte Studie konnte diese Wissenslücke adressieren und zeigte, dass seit dem routinemäßigen Einsatz von FISH-Analysen deutlich mehr oberflächliche hoch-risiko Tumore mittels RNU therapiert werden konnten. Eine prospektive Studie untersuchte den Einsatz von FISH im Spontanurin von Patienten mit Verdacht auf UTUC (72). Hier konnten aus einer Kohorte von 125 Patienten 19 UTUC detektieren,

wobei die FISH in 16 Patienten positiv ausgefallen ist. Insgesamt wurden 6 oberflächliche Tumore (pTa, pTis) eingeschlossen, wovon die FISH in 4 Fällen positiv war (72). Weitere prospektive Multicenter Studien müssen diese ersten Ergebnisse in einer großen Kohorte bestätigen um den Einsatz der FISH Diagnostik in die Routine des klinischen Managements zu implementieren. Die frühe Diagnosestellung für UTUC und rechtzeitige Therapie stellen einen relevanten Überlebensvorteil für die Patienten dar, da das 5-Jahres Überleben von oberflächlichen Tumoren (pTa, pTis) mit 75,6% auf 65,8% in stroma-invasiven (pT1) und weiter auf 54,2% bei muskel-invasive Tumore sinkt (73).

3.3.2. Chronologisches und biologisches Alter als innovative Risikostratifikation für Patienten mit Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts (74)

Wie bereits unter 3.3.1 beschrieben ist die Gefahr Patienten mit UTUC zu radikalen bzw. zu moderat zu therapieren hoch (69). Der Altersgipfel von Patienten mit UTUC liegt bei 70-90 Jahren und ein relevanter Anteil leidet an Komorbiditäten (21, 75). Entsprechend der aktuellen EAU Leitlinien ist weiterhin für einen Großteil der Patienten mit UTUC die RNU das Therapieverfahren der Wahl (22). Allerdings ist das radikal chirurgische Vorgehen mit erheblichen perioperativen Risiken und postoperativer Morbidität vergesellschaftet (76). Aufgrund des speziellen Patientenkollektivs stellt sich in der klinischen Praxis die Frage welcher Patient, insbesondere in Anbetracht der Lebenserwartung, von einer RNU profitiert. Das fortgeschrittene Alter ist als Prädiktor für ein eingeschränktes krankheitsspezifisches Überleben bekannt (77). In einer Gesellschaft mit einer stetig steigenden Lebenserwartung und wachsendem heterogenem Patientenkollektiv stellt sich die Frage, ob das Alter weiterhin ein valider Parameter in der Therapieentscheidung ist.

Aufgrund dessen untersuchten wir den Einfluss des Alters als auch des biologischen Alters, anhand des ECOG Performance Status (ECOG-PS), auf die perioperative Komplikationsrate und das Überleben für Patienten, welche mit einer RNU therapiert wurden. Hierfür wurden Patienten, welche sich einer RNU aufgrund von UTUC im Zeitraum von 2005 bis 2020 unterzogen haben, eingeschlossen. Die Patienten wurden entsprechend ihres Alters zum Zeitpunkt der RNU in 4 Kohorten eingeteilt: Kohorte 1: <75, Kohorte 2: 75-80, Kohorte 3: 80-85 und Kohorte 4: >85. Die perioperativen Komplikationen wurden gemäß der *Clavien Dindo Classification* (CDC) kategorisiert und für die ersten 30 postoperative Tage definiert (78). Zudem wurde die postoperative Nierenfunktion (Kreatinin-Wert am 5.-14. Postoperativen Tag), postoperative Überwachung auf der Intensivstation (ICU) und Tage der Hospitalisierung (LOS). Als weiterer Endpunkt wurde das OS sowie die 60-Tage Überlebensrate definiert.

In dem Zeitraum von 2005 bis 2020 erhielten 194 Patienten eine RNU aufgrund von UTUC an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität München. Die Patienten konnten gemäß unseren definierten Einschlusskriterien eingeteilt werden und zeigten ein mittleres Alter von Kohorte 1 bis wie folgt: 67 (n=130); 77 (n=29); 82 (n=28); 88 (n=7). Kohorte 1 präsentierte sich mit einem geringem *American Society of Anesthesiologists (ASA) Score* ($p_{1,2:ASA} = 0,011$, $p_{1,3:ASA} = 0,002$) und *ECOG-PS* ($p_{1,2:ECOG} = 0,005$; $p_{1,3:ECOG} = 0,002$) im Vergleich zu Kohorte 2-3. Kohorte 1 und 4 unterscheiden sich nicht in ASA Score und ECOG-PS ($p_{1,4:ASA} = 0,600$, $p_{1,4:ECOG} = 0,923$).

Die postoperativen Ergebnisse in Hinblick auf die Nierenfunktion und LOS zeigte keine Unterschiede über die vier Kohorten ($p=0,908$; $p=0,794$). Die postoperative ICU Tage unterschieden sich von Kohorte 1 (Median_{1:ICU}=0) und Kohorten ≥ 2 (Median_{2,3,4:ICU}=1; $p<0,001$). Ebenso konnte ein signifikanter Unterschied in der perioperativen Komplikationsrate gemessen an der CDC gezeigt werden (Kohorte 1: 48,8%; Kohorte 2: 55,2%; Kohorte 3: 92,0%; Kohorte 4: 85,7%; $p<0,001$). Die Verteilung der Ausprägung der Komplikationen (CDC Grade I–V) zeigte keinen Unterschied zwischen den Kohorten ($p=0,807$).

Die 60-Tage Überlebensrate lag für alle Kohorte zwischen 92,4% und 100%. Das Gesamtüberleben reduzierte sich signifikant von Kohorte 1 mit 112 Monaten, Kohorte 2 mit 55 Monaten, Kohorte mit 28 Monaten auf 20 Monaten in Kohorte 4 ($p<0,001$). Für die Patienten klassifiziert als ECOG-PS 0-1 und ECOG-PS ≥ 2 zeigte sich ebenfalls eine signifikante Differenz von 113 Monaten versus 27 Monate ($p<0,001$).

Um eine optimale Altersgrenze für Patienten zur RNU zu adressieren, führten wir eine *Receiver Operator Characteristics (ROC) Analyse* durch. Hier zeigte sich eine signifikante Altersgrenze für 71 Jahren ($p=0,016$) mit einer Sensitivität von 67% und einer Spezifität von 66%. In einer multivariaten Analyse konnte der ECOG-PS als unabhängiger Prädiktor für das OS identifiziert werden ($p=0,013$).

Mit dem Wunsch ein simples klinisches Tool zu entwickeln, um die Prognose für Patienten nach RNU, unabhängig vom onkologischen Status, einschätzen zu können erstellten wir einen Score aus chronologischem Alter und dem ECOG-PS als Richtwert für das biologische Alter. Hierfür wurde ein Punktesystem etabliert, wobei das Alter über 71 bzw. ein ECOG-PS

≥2, jeweils einen Punkt definieren. Somit wurden drei Risikogruppen definiert, Risikogruppe 1 mit 0 Punkten (Alter ≤71 und ECOG-PS<2), Risikogruppe 2 mit einem Punkt (Alter >71 oder ECOG-PS≥2) und Risikogruppe 3 mit 2 Punkten (Alter >71 und ECOG-PS≥2) (Abbildung 12).

Platzhalter für Abb. 11. Eismann L, Bohn L, Buchner A, et al. Age and ECOG Performance Status as Predictors of Survival of Patients with Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Nephroureterectomy. *Urologia Internationalis*. 2022. (Figure 3). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser Publikation enthalten.

In dieser Studie konnte zum einen gezeigt werden, dass das perioperative Risiko über alle vier Altersgruppen akzeptabel ist, sowie Patienten entsprechend ihres chronologischen und biologischen Alters (ECOG-PS) in drei Risikoprofile klassifiziert werden können.

Trotz eines signifikanten Unterschieds zwischen der jüngsten Patientenkohorte und älteren Patienten beschränkte sich die Komplikationsrate auf wenig gravierende Komplikationen, welche als in der Clavien-Dindo Klassifikation als I-II eingestuft wurde. Die gesamte Komplikationsrate von 54,6% sowohl aus auch die Ausprägung der Komplikation ist vergleichbar mit bekannten Studien (79). In der Literatur werden Komplikationsraten von 38 bis 58% beschrieben und beschränken sich mit weit über der Hälfte auf CDC Grad I-II (79-81). Somit konnten gezeigt werden, dass insbesondere auch für Patienten über 80

Jahre, eine RNU ein sicherer operativer Eingriff an einem großen akademischen Zentrum darstellt.

Aus den obengenannten Ergebnissen geht hervor, dass in unserer Gesamtkohorte das Alter ein Prädiktor für das OS ist und somit die Ergebnisse einer Meta-analyse von *Kim et al.* unterstützt (82). Unsere rechnerische Altersgrenze von 71 Jahren Patienten zur RNU zu adressieren, scheint zu Zeiten des demographischen Wandels, nicht auf eine heterogenes Patientenkollektiv zutreffend zu sein. Daher identifizierten wir den ECOG-PS, als Parameter für das biologische Alter, ebenfalls als signifikanter Prädiktor für das OS. Der kombinierte Risiko Score aus dem chronologischen Alter und dem ECOG-PS ist ein einfaches Tool, um präzise das Überleben nach RNU zu stratifizieren. Somit kann es einfache Anwendung im klinischen Alltag finden um Therapieentscheidungen in einem Patientenkollektiv mit hohem Altersdurchschnitt, vielen Komorbiditäten, einer invasiven chirurgischen Therapie und gegeben falls einer limitierten Lebenserwartung zu erleichtern. Eine amerikanische Studie zeigte das 7,6% der Patienten mit lokalisierten UTUC keine chirurgische Therapie erhalten und ein mittleres OS von 1,9 Jahren aufweisen (83). Dies ist weiterhin noch ein deutlich reduzierteres OS als in unserer Hochrisikogruppe III mit einem 5-Jahres OS von 12%. Die präoperative Evaluation von Patienten mit UTUC ist somit weiterhin sehr herausfordernd.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Entsprechend der dargelegten Forschungsergebnisse konnten bereits einige Wissenslücken in der klinischen Versorgung von Risikopatienten mit Harnblasenkarzinomen und Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts geschlossen werden. Standard CT Untersuchungen ermöglichen weit mehr Information über die Risikoeinschätzung von Urothelkarzinomen der Harnblase und auch der histologischen Varianten als bislang in der klinischen Standardversorgung ausgeschöpft werden. Zudem spielt die Einschätzung der Lebensqualität und des allgemeinen Wohlbefindens der Patienten eine zentrale Rolle in der Entscheidungsfindung zu bestehenden Therapiemöglichkeiten und ist darüber hinaus mit dem onkologischen Outcome assoziiert. Nichtsdestotrotz ist die apparative Diagnostik für Urothelkarzinome im oberen Harntrakt sehr kritisch zu interpretieren. Neue Technologien zeigen in klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse, allerdings ist es notwendig den klinischen Benefit für die Patienten und in zweiter Linie für das Gesundheitssystem zu evaluieren. Nach einigen Jahren der neu eingeführten FISH-Diagnostik konnten wir erstmalig zeigen, dass dies tatsächlich einen Vorteil für die Patientenversorgung darstellt. Bei zunehmenden Kosten im Gesundheitssystem ist auch die Pflicht jedes Kliniklers die Notwendigkeit eines diagnostischen Verfahrens in das Verhältnis zum Wohl jedes einzelnen Patienten zu stellen.

Vor dem Hintergrund das Management von Hochrisikopatienten mit Urothelkarzinomen und Blasentumoren zu optimieren unter Berücksichtigung von Kosten und Ausschöpfen von vorhandenen Technologien wurden die obengenannten Forschungsprojekte durchgeführt.

Somit konnte eine Risikostratifikation von Patienten mit Blasentumoren und suspekten Lymphknotenstatus anhand der Standard-Computertomographie entwickelt werden. Die Interpretation von einzelne CT morphologischen Charakteristika kann genutzt werden, um das Risiko für diese schwierige Patientengruppe zu evaluieren. Da innovative Bildgebungstechniken noch nicht etabliert sind und meist nicht flächendeckend zur Verfügung stehen, ist dies die Möglichkeit die Patientenversorgung zum aktuellen Zeitpunkt zu verbessern.

Ähnliches gilt für varianten Histologien der Harnblase. Für diese seltenen Tumorentitäten beruht der Großteil des Managements auf der Extrapolation der Leitlinien des klassischen

Urothelkarzinoms. Da diese Patienten aber im Generellen mit ein hohes Risiko auf ein Fortschreiten der Krankheit und nur eingeschränkte Therapieoptionen bestehen ist es von größter Bedeutung Evidenzen zum spezifischen Management zu generieren (36). Variante Histologien der Harnblase unterscheiden sich in ihrer Tumorbilogie und Immunologie vom klassischen UCB. Allerdings ist bisweilen nicht bekannt, ob die Bildgebungscharakteristika differenziert interpretiert werden müssen. Die Qualität des Stagings hat maßgeblichen Einfluss auf die Therapieentscheidung von diesen Hochrisiko-Patienten. In einer großen Single-Center Studie konnten wir erstmals von Erkenntnissen zur Interpretation von CT-Eigenschaften in varianten Histologien berichten. Desweiteren konnten CT morphologische Eigenschaften mit prädiktivem Wert identifiziert werden, um Patienten anhand der präoperativen Bildgebung in ihrem onkologischen Verlauf besser einschätzen zu können. Diese CT basierte Risikoeinschätzung im UCB und VH ergänzt bekannte klinische Prädiktoren für das Überleben nach RC (50, 84). In Zukunft sollten diese Parameter aus der Standard-Bildgebung extrahiert werden und bekannte prognostische Parameter ergänzen, um ein präzises Risikoprofil zu erstellen. Patienten mit UCB und suspekten LK können dementsprechend risikoadaptierte Therapien wie eine RC, neoadjuvante oder induktive Chemotherapie, neoadjuvante ICI oder aber eine trimodale Therapie erhalten (28, 85). Patienten mit VH könnten von dem noch experimentellen perioperativen zielgerichteten Einsatz von Systemtherapien profitieren. Ebenso könnte die Nachsorgen an das Risikoprofil angepasst werden (20, 36, 86).

Die Frage nach alternativen Therapieansätzen für VH ist insbesondere bei SCC der Harnblase groß. Da SCC als Chemotherapie resistente Tumore eingestuft werden aber häufig bei Erstdiagnose in fortgeschrittenen Tumorstadien vorliegen ist der Bedarf nach perioperativen Systemtherapien immens. In der PURE1- Studie wird der klinische Nutzen von ICI im neoadjuvanten Setting untersucht, allerdings bleibt die Tumorummunologie von VH weiterhin unbekannt. Somit untersuchten wir die häufigste variante Histologie, das SCC, auf ihre Tumorummunologie. In dieser Studie wird das Vorhandensein von TILs in SCC der Harnblase erstmalig beschrieben. Zudem konnten Subtypen von Lymphozyten mit unterschiedlichem Einfluss auf den onkologischen Verlauf identifiziert werden. Dies sind die ersten Einblicke in die Tumorummunologie von SCC der Harnblase und liefern die Grundlage zum Einsatz von ICI. Weitere Forschungsprojekte die den Einsatz von neuen Immuntherapeutika rechtfertigen sind von höchster Bedeutung um klinische Ergebnisse

aus laufenden Studien zu untermauern und neue Therapieansätze für diese seltene Tumorentität zu entdecken (87).

Zunehmend in den Fokus der Wissenschaft rückt die Lebensqualität (*Health-related Quality of Life -HRQOL*) als Parameter für den onkologischen Verlauf von Tumorpatienten. Eine enge Korrelation zwischen Krankheitsverlauf und HRQOL konnte bereits für unterschiedlichste Tumorentitäten beschrieben werden, allerdings bleibt die Evidenz von HRQOL in Patienten mit fortgeschrittenen oder Hoch-Risiko Blasen Tumoren aus (88). Die RC ist ein maßgeblicher Pfeiler der Therapieoptionen von UCB wobei der Eingriff mit einer hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist (10). Aufgrund dessen scheint die *baseline HRQOL* ein vielversprechender Parameter in Patienten mit fortgeschrittenen UCB zu sein. Mit diesem Ziel vor Augen untersuchten wir den Einfluss von HRQOL auf das Überleben nach RC. Hier zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation für das OS, PFS und CSS. Die HRQOL bietet somit einen innovativen Parameter, um das onkologische Ergebnis nach RC abzuschätzen neben bekannten histopathologischen und klinischen Biomarkern.

Auch für das Management von Patienten mit Hochrisiko Urothelkarzinomen im oberen Harntrakt spielt die Lebensqualität und das funktionelle Wohlbefinden der Patienten eine zentrale Rolle. Ein Großteil dieser Patienten ist bei Erstdiagnose bereits im fortgeschrittenen Alter und leidet an relevanten Komorbiditäten. Diese Umstände erschweren es, Patienten zu identifizieren welche tatsächlich, im Hinblick auf ihre natürliche Lebenserwartung, von einer leitliniengerechten radikalen Operation profitieren. Alter ist ein bekannter Risikofaktor für ein reduziertes Überleben nach RNU allerdings stellen alte Patienten eine zunehmend heterogene Patientengruppe dar. Dies kann auf die steigende Inzidenz von UTUC und auf das steigende Patientenalter im Rahmen des demographischen Wandels zurückzuführen zu sein (25, 89). In Anbetracht dessen untersuchten wir das chronologische und zusätzlich das biologische Alter im Hinblick auf das Überleben nach RNU. Wir entwickelten einen Score, welcher die klinische Entscheidungsfindung erleichtern soll, aus dem ECOG-PS, der das biologische Alter widerspiegelt, und dem chronologischen Alter. Anhand dessen können Patienten in drei Risikogruppen eingeteilt werden, welche ihrer post-operativen Prognose präzise einschätzt.

Wie bereits oben genannt ist der Einsatz von neuen Technologien häufig mit hohen Kosten assoziiert und daher sollte zeitnah der klinische Benefit für den Patienten bestätigt werden (90). Daher untersuchten wir den Nutzen von *Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung* in der Routine Diagnostik von UTUC. In dieser Studie wurde die Ära vor der FISH-Diagnostik und seit dem routinemäßigen Einsatz von FISH für Patienten mit UTUC untersucht. Es zeigte sich das zunehmend kleineren Tumorstadien für organ-beschränkte UTUC operiert werden konnten. Große und symptomatische Tumore können mittels CTU präzise diagnostiziert werden, wobei kleine oberflächliche Tumore meist nicht detektiert werden können. Der Einsatz der FISH-Diagnostik bietet einen Vorteil in der Diagnose von oberflächlichen high-grade Tumoren und führt dazu eine definitive Therapie für frühe Tumorstadien zu ermöglichen.

Zusammenfassend gilt es Information aus alltäglichen diagnostischen Verfahren wie der Computer-Tomographie auszuschöpfen bzw. innovative Analyse-Methoden wie die Fluoreszenz in-situ Hybridisierung in ihrem Stellenwert adäquat zu interpretieren um die klinische Versorgung von Patienten, insbesondere mit hohem Risikoprofil, zu verbessern. Zudem sollte dem ganzheitlichen Krankheitsverständnis zunehmend Aufmerksamkeit gewidmet werden. Weiche Parameter wie die Lebensqualität oder funktionelle Einschätzungen von Patienten haben einen signifikanten Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit Urothelkarzinomen im oberen und unteren Harntrakt.

5. Abkürzungsverzeichnis

CDC	Clavien Dindo Classification
CSS	Krankheitsspezifisches Überleben (cancer specific survival)
CT	Computertomographie
CTU	Computertomographie mit Urographie
EAU	European Association of Urology
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
HRQOL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline Health-related Quality of Life)
ICI	Immuncheckpointinhibitoren
LK	Lymphknoten
LKM	Lymphknotenmetastase
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RC	radikale Zystektomie
RNU	radikale Nephroureterektomie
ROC	Receiver Operator Characteristics
SCC	Plattenepithelkarzinom (Squamous cell carcinoma)
PFS	Progressionsfreie Überleben (progression-free survival)
UCB	Urothelkarzinom der Harnblase
UTUC	Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (Upper tract urothelial carcinoma)
URS	Ureterorenoskopie
VH	histologische Variante

Literaturverzeichnis **References**

1. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol*. 2017;24(10):730.
2. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *European Urology*. 2018;74(6):784.
3. Koti M, Ingersoll MA, Gupta S, et al. Sex Differences in Bladder Cancer Immunobiology and Outcomes: A Collaborative Review with Implications for Treatment. *European Urology Oncology*. 2020;3(5):622.
4. M. Babjuk (Chair) MBV-c, E. Comp erat, P. Gontero, F. Liedberg, A. Masson-Lecomte, A.H. Mostafid, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, M. Roupr et, S.F. Shariat, R. Sylvester Patient Advocates: I. Benedicte Gurses, R. Wood Guidelines Associates: O. Capoun, D. Cohen, J.L. Dominguez Escrig, T. Seisen, V. Soukup. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/.2022>.
5. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol*. 2021;79(1):82.
6. Reitblat C, Bellmunt J, Gershman B. Management of Clinically Regional Node-Positive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Current Oncology Reports*. 2021;23(2):24.
7. Bruins Harman M, Huang George J, Cai J, et al. Clinical Outcomes and Recurrence Predictors of Lymph Node Positive Urothelial Cancer After Cystectomy. *Journal of Urology*. 2009;182(5):2182.
8. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*. 2009;55(4):826.
9. Tyson MD, Chang SS, Keegan KA. Role of consolidative surgical therapy in patients with locally advanced or regionally metastatic bladder cancer. *Bladder (San Francisco, Calif)*. 2016;3(2):e26.
10. Maibom SL, Joensen UN, Poulsen AM, et al. Short-term morbidity and mortality following radical cystectomy: a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(4):e043266.
11. Williams SB, Kamat AM, Chamie K, et al. Systematic Review of Comorbidity and Competing-risks Assessments for Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(2):91.
12. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, et al. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(5):362.
13. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*. 2008;112(11):2384.
14. Choi H, Park JY, Bae JH, et al. Health-related quality of life after radical cystectomy. *Translational Andrology and Urology*. 2020;9(6):2997.
15. Lobo N, Shariat SF, Guo CC, et al. What Is the Significance of Variant Histology in Urothelial Carcinoma? *European Urology Focus*. 2020;6(4):653.
16. Stensland KD, Zaid H, Broadwin M, et al. Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *European Urology Oncology*. 2020;3(4):509.
17. Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer*. 2017;123(22):4346.
18. Swanson DA, Liles A, Zagars GK. Preoperative Irradiation and Radical Cystectomy for Stages T2 and T3 Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *The Journal of Urology*. 1990;143(1):37.
19. Lopez-Beltran A, Cimadamore A, Blanca A, et al. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Bladder Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(1).

20. Necchi A, Raggi D, Gallina A, et al. Updated Results of PURE-01 with Preliminary Activity of Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients with Muscle-invasive Bladder Carcinoma with Variant Histologies. *European Urology*. 2020;77(4):439.
21. Petros FG. Epidemiology, clinical presentation, and evaluation of upper-tract urothelial carcinoma. *Translational andrology and urology*. 2020;9(4):1794.
22. Roupret M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol*. 2021;79(1):62.
23. Straub J, Strittmatter F, Karl A, et al. Ureterorenoscopic biopsy and urinary cytology according to the 2004 WHO classification underestimate tumor grading in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2013;31(7):1166.
24. Honda Y, Nakamura Y, Teishima J, et al. Clinical staging of upper urinary tract urothelial carcinoma for T staging: Review and pictorial essay. *Int J Urol*. 2019;26(11):1024.
25. van Doeveren T, van der Mark M, van Leeuwen PJ, et al. Rising incidence rates and unaltered survival rates for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a Dutch population-based study from 1993 to 2017. *BJU Int*. 2021;128(3):343.
26. Eismann L, Rodler S, Tamalunas A, et al. Computed-tomography based scoring system predicts outcome for clinical lymph node-positive patients undergoing radical cystectomy. *Int Braz J Urol*. 2022;48(1):89.
27. Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 1, lower urinary tract. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(6):1481.
28. Shankar PR, Barkmeier D, Hadjiiski L, et al. A pictorial review of bladder cancer nodal metastases. *Transl Androl Urol*. 2018;7(5):804.
29. Frączek M, Kamecki H, Kamecka A, et al. Evaluation of lymph node status in patients with urothelial carcinoma—still in search of the perfect imaging modality: a systematic review. *Translational Andrology and Urology*. 2018;7(5):783.
30. Vind-Kezunovic S, Bouchelouche K, Ipsen P, et al. Detection of Lymph Node Metastasis in Patients with Bladder Cancer using Maximum Standardised Uptake Value and (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Results from a High-volume Centre Including Long-term Follow-up. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):90.
31. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical Cystectomy for Bladder Cancer Today—A Homogeneous Series Without Neoadjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(4):690.
32. Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, et al. The impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer. *J Urol*. 1999;161(1):72.
33. Meijer RP, Mertens LS, van Rhijn BW, et al. Induction Chemotherapy Followed by Surgery in Node Positive Bladder Cancer. *Urology*. 2014;83(1):134.
34. Rodler S, Solyanik O, Ingenerf M, et al. Accuracy and prognostic value of radiological lymph node features in variant histologies of bladder cancer. *World J Urol*. 2022.
35. Siefker-Radtke A. Urachal Adenocarcinoma: A Clinician's Guide for Treatment. *Seminars in Oncology*. 2012;39(5):619.
36. Klaile Y, Schlack K, Boegemann M, et al. Variant histology in bladder cancer: how it should change the management in non-muscle invasive and muscle invasive disease? (2223-4691 (Print)).
37. Black AJ, Black PC. Variant histology in bladder cancer: diagnostic and clinical implications. *Translational Cancer Research*. 2020;9(10):6565.
38. Kadouri Y, Ouskri S, Sayegh HE, et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: analysis of five cases and literature review. *Pan Afr Med J*. 2020;36(1937-8688 (Electronic)):369.
39. Ganeshalingam S, Koh DM. Nodal staging. *Cancer Imaging*. 2009;9(1):104.
40. Westhofen T, Eismann L, Buchner A, et al. Baseline Health-related Quality of Life Predicts Bladder Cancer-specific Survival Following Radical Cystectomy. *European Urology Focus*. 2022.
41. LeBlanc TW, Abernethy AP. Patient-reported outcomes in cancer care - hearing the patient voice at greater volume. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(12):763.

42. Quinten C, Coens C, Mauer M, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2009;10(9):865.
43. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2021;79(4):480.
44. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365.
45. Snyder CF, Blackford AL, Okuyama T, et al. Using the EORTC-QLQ-C30 in clinical practice for patient management: identifying scores requiring a clinician's attention. *Qual Life Res*. 2013;22(10):2685.
46. Psutka SP, Barocas DA, Catto JWF, et al. Staging the Host: Personalizing Risk Assessment for Radical Cystectomy Patients. *European Urology Oncology*. 2018;1(4):292.
47. Michel C, Robertson HL, Camargo J, et al. Nutrition risk and assessment process in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2020;38(9):719.
48. Eismann L, Rodler S, Buchner A, et al. Identification of the Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) Landscape in Pure Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16).
49. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, et al. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020;8(1).
50. Rodler S, Buchner A, Ledderose ST, et al. Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is inflammation linked to survival after radical cystectomy? *World J Urol*. 2021;39(7):2537.
51. Hatogai K, Sweis RF. The Tumor Microenvironment of Bladder Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1296:275.
52. Kim HS, Ku JH. Prognostic impact of tumor infiltrating lymphocytes in bladder urothelial carcinoma. *Transl Androl Urol*. 2019;8(Suppl 3):S291.
53. Poch M, Hall M, Joerger A, et al. Expansion of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) from bladder cancer. *Oncoimmunology*. 2018;7(9):e1476816.
54. Koti M, Xu AS, Ren KYM, et al. Tertiary Lymphoid Structures Associate with Tumour Stage in Urothelial Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2017;3(4):259.
55. Sjö Dahl G, Lövgren K, Lauss M, et al. Infiltration of CD3⁺ and CD68⁺ cells in bladder cancer is subtype specific and affects the outcome of patients with muscle-invasive tumors. *Urol Oncol*. 2014;32(6):791.
56. Faraj SF, Munari E, Guner G, et al. Assessment of tumoral PD-L1 expression and intratumoral CD8⁺ T cells in urothelial carcinoma. *Urology*. 2015;85(3):703.e1.
57. Li J, Wang J, Chen R, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating T lymphocytes in ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017;8(9):15621.
58. Fu Q, Chen N, Ge C, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2019;8(7):1593806.
59. Lipponen PK, Eskelinen MJ, Jauhiainen K, et al. Tumour infiltrating lymphocytes as an independent prognostic factor in transitional cell bladder cancer. *European Journal of Cancer*. 1993;29(1):69.
60. Krpina K, Babarović E, Jonjić N. Correlation of tumor-infiltrating lymphocytes with bladder cancer recurrence in patients with solitary low-grade urothelial carcinoma. *Virchows Arch*. 2015;467(4):443.
61. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(7):919.
62. Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(4):299.

63. Eismann L, Mumm JN, Bohn L, et al. The Impact of Fluorescence in situ Hybridization on the Staging of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urol Int.* 2021;105(7-8):631.
64. Grobet-Jeandin E, Pinar U, Rouprêt M. Conservative Treatment of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Referee. *Eur Urol Open Sci.* 2021;32:40.
65. Chen AA, Grasso M. Is There a Role for FISH in the Management and Surveillance of Patients with Upper Tract Transitional-Cell Carcinoma? *Journal of Endourology.* 2008;22(6):1371.
66. Riesz P, Lotz G, Páska C, et al. Detection of bladder cancer from the urine using fluorescence in situ hybridization technique. *Pathol Oncol Res.* 2007;13(3):187.
67. Aalami AH, Aalami F. Diagnostic performance of fluorescence in situ hybridization (FISH) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Oncology.* 2022;27(10):1605.
68. Kamat AM, Karam JA, Grossman HB, et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. *BJU International.* 2011;108(7):1119.
69. Mori K, Katayama S, Laukhtina E, et al. Discordance Between Clinical and Pathological Staging and Grading in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2022;20(1):95.e1.
70. Abouelkheir RT, Elawdy MM, Taha DE, et al. The accuracy of computed tomography in the diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma in correlation with the final histopathology: A retrospective study in 275 patients at a Tertiary Urology Institute. *Urol Ann.* 2021;13(4):356.
71. Jinzaki M, Kikuchi E, Akita H, et al. Role of computed tomography urography in the clinical evaluation of upper tract urothelial carcinoma. *International Journal of Urology.* 2016;23(4):284.
72. Yu Q, Li Y, Li G, et al. Prospective evaluation of FISH for detecting upper tract urothelial carcinoma in voided urine specimens. *Oncol Lett.* 2016;12(1):183.
73. Joshi SS, Quast LL, Chang SS, et al. Effects of tumor size and location on survival in upper tract urothelial carcinoma after nephroureterectomy. *Indian J Urol.* 2018;34(1):68.
74. Eismann L, Bohn L, Buchner A, et al. Age and ECOG Performance Status as Predictors of Survival of Patients with Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Nephroureterectomy. *Urologia Internationalis.* 2022.
75. Lin S-Y, Lin C-L, Chang C-H, et al. Risk of acute myocardial infarction in upper tract urothelial carcinoma patients receiving radical nephroureterectomy: a population-based cohort study. *Oncotarget.* 2017;8(45).
76. Levy A, Canes D. Perioperative complications and adverse sequelae of radical nephroureterectomy. *Transl Androl Urol.* 2020;9(4):1853.
77. Collà Ruvolo C, Nocera L, Stolzenbach LF, et al. Incidence and Survival Rates of Contemporary Patients with Invasive Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(5):792.
78. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205.
79. Campi R, Cotte J, Sessa F, et al. Robotic radical nephroureterectomy and segmental ureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional experience. *World J Urol.* 2019;37(11):2303.
80. Rajput MZ, Kamat AM, Clavell-Hernandez J, et al. Perioperative outcomes of laparoscopic radical nephroureterectomy and regional lymphadenectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma after neoadjuvant chemotherapy. *Urology.* 2011;78(1):61.
81. Lin YK, Deliere A, Lehman K, et al. Critical analysis of 30 day complications following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Can J Urol.* 2014;21(4):7369.
82. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, et al. Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;8(5).

83. Syed JS, Nguyen KA, Suarez-Sarmiento A, et al. Survival outcomes for patients with localised upper tract urothelial carcinoma managed with non-definitive treatment. *BJU International*. 2018;121(1):124.
84. Kluth LA, Black PC, Bochner BH, et al. Prognostic and Prediction Tools in Bladder Cancer: A Comprehensive Review of the Literature. *European Urology*. 2015;68(2):238.
85. Moschini M, Mattei A, Cornelius J, et al. Surgical treatment for clinical node-positive bladder cancer patients treated with radical cystectomy without neoadjuvant chemotherapy. *World J Urol*. 2018;36(4):639.
86. Martini A, Afferi L, Zamboni S, et al. Oncologic Surveillance for Variant Histology Bladder Cancer after Radical Cystectomy. *Journal of Urology*. 2021;206(4):885.
87. Rodler S, Eismann L, Schlenker B, et al. Expression of Nectin-4 in Variant Histologies of Bladder Cancer and Its Prognostic Value-Need for Biomarker Testing in High-Risk Patients? *Cancers (Basel)*. 2022;14(18).
88. Ediebah DE, Quinten C, Coens C, et al. Quality of life as a prognostic indicator of survival: A pooled analysis of individual patient data from canadian cancer trials group clinical trials. *Cancer*. 2018;124(16):3409.
89. Soualhi A, Rammant E, George G, et al. The incidence and prevalence of upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *BMC Urology*. 2021;21(1):110.
90. Goyen M, Debatin JF. Healthcare costs for new technologies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36 Suppl 1:S139.

6. Verzeichnis der kommentierten Originalarbeiten der Habilitationsleistung

1. Eismann L, Rodler S, Buchner A, Schulz GB, Volz Y, Bischoff R, Ebner B, Westhofen T, Casuscelli J, Waidelich R, Stief C, Schlenker B, Ledderose S. Identification of the Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) Landscape in Pure Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 18;14(16):3999. doi: 10.3390/cancers14163999. PMID: 36010989; PMCID: PMC9406640.

Impact Factor: 6.575

2. Rodler S, Solyanik O, Ingenerf M, Fabritius M, Schulz GB, Jokisch F, Volz Y, Westhofen T, Ebner B, Casuscelli J, Kretschmer A, Waidelich R, Schlenker B, Stief C, Buchner A, **Eismann L**. Accuracy and prognostic value of radiological lymph node features in variant histologies of bladder cancer. *World J Urol*. 2022 Apr 23. doi: 10.1007/s00345-022-04010-6. Epub ahead of print. PMID: 35460375.

Impact Factor: 4.226

3. Eismann L, Bohn L, Buchner A, Casuscelli J, Volz Y, Weinhold P, Wülfing C, Waidelich R, Stief CG, Schlenker B, Rodler S. Age and ECOG Performance Status as Predictors of Survival of Patients with Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Nephroureterectomy. *Urol Int*. 2022 Mar 11:1-8. doi: 10.1159/000522295. Epub ahead of print. PMID: 35279663.

Impact Factor: 2.089

4. Westhofen T*, **Eismann L***, Buchner A, Schlenker B, Giessen-Jung C, Becker A, Stief CG, Kretschmer A. Baseline Health-related Quality of Life Predicts Bladder Cancer-specific Survival Following Radical Cystectomy. *Eur Urol Focus*. 2022 Feb 17:S2405-4569(22)00045-1. doi: 10.1016/j.euf.2022.02.001. Epub ahead of print. PMID: 35184991.

Impact Factor: 5.996

5. Eismann L, Rodler S, Tamalunas A, Schulz G, Jokisch F, Volz Y, Pfitzinger P, Schlenker B, Stief C, Solyanik O, Buchner A, Grimm T. Computed-tomography based scoring system predicts outcome for clinical lymph node-positive patients undergoing radical cystectomy. *Int Braz J Urol*. 2022 Jan-Feb;48(1):89-98. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0329. PMID: 34528776; PMCID: PMC8691251.

Impact Factor: 1.541

6. Eismann L, Mumm JN, Bohn L, Wülfing C, Knüchel-Clarke R, Casuscelli J, Waidelich R, Stief CG, Schlenker B, Rodler S. The Impact of Fluorescence in situ Hybridization on the Staging of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urol Int*. 2021;105(7-8):631-636. doi: 10.1159/000513459. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33582671.

Impact Factor: 2.089

* geteilte Erstautorenschaft

7. Vollständiges Schriftenverzeichnis

7.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor/in

1. **Eismann L**, Rodler S, Buchner A, Schulz GB, Volz Y, Bischoff R, Ebner B, Westhofen T, Casuscelli J, Waidelich R, Stief C, Schlenker B, Ledderose S. Identification of the Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) Landscape in Pure Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 18;14(16):3999. doi: 10.3390/cancers14163999. PMID: 36010989; PMCID: PMC9406640.

Impact Factor: 6.575

2. Rodler S, Solyanik O, Ingenerf M, Fabritius M, Schulz GB, Jokisch F, Volz Y, Westhofen T, Ebner B, Casuscelli J, Kretschmer A, Waidelich R, Schlenker B, Stief C, Buchner A, **Eismann L**. Accuracy and prognostic value of radiological lymph node features in variant histologies of bladder cancer. *World J Urol*. 2022 Apr 23. doi: 10.1007/s00345-022-04010-6. Epub ahead of print. PMID: 35460375.

Impact Factor: 4.226

3. **Eismann L**, Bohn L, Buchner A, Casuscelli J, Volz Y, Weinhold P, Wülfing C, Waidelich R, Stief CG, Schlenker B, Rodler S. Age and ECOG Performance Status as Predictors of Survival of Patients with Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Nephroureterectomy. *Urol Int*. 2022 Mar 11:1-8. doi: 10.1159/000522295. Epub ahead of print. PMID: 35279663.

Impact Factor: 2.089

4. **Eismann L***, Kretschmer A*, Alghamdi A, Eisel M, Sroka R, Stief CG, Strittmatter F. Clinical Evaluation of Single-Use, Fiber-Optic, and Digital Ureterorenoscopes in the Treatment of Kidney Stones. *Urol Int*. 2022 Mar 11:1-6. doi: 10.1159/000521505. Epub ahead of print. PMID: 35279662.

Impact Factor: 2.089

5. Westhofen T*, **Eismann L***, Buchner A, Schlenker B, Giessen-Jung C, Becker A, Stief CG, Kretschmer A. Baseline Health-related Quality of Life Predicts Bladder Cancer-specific Survival Following Radical Cystectomy. *Eur Urol Focus*. 2022 Feb 17:S2405-4569(22)00045-1. doi: 10.1016/j.euf.2022.02.001. Epub ahead of print. PMID: 35184991.

Impact Factor: 5.996

6. **Eismann L**, Rodler S, Tamalunas A, Schulz G, Jokisch F, Volz Y, Pfitzinger P, Schlenker B, Stief C, Solyanik O, Buchner A, Grimm T. Computed-tomography based scoring system predicts outcome for clinical lymph node-positive patients undergoing radical cystectomy. *Int Braz J Urol*. 2022 Jan-Feb;48(1):89-98. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0329. PMID: 34528776; PMCID: PMC8691251.

Impact Factor: 1.541

7. **Eismann L**, Mumm JN, Bohn L, Wülfing C, Knüchel-Clarke R, Casuscelli J, Waidelich R, Stief CG, Schlenker B, Rodler S. The Impact of Fluorescence in situ Hybridization on the Staging of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urol Int*. 2021;105(7-8):631-636. doi: 10.1159/000513459. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33582671.

Impact Factor: 2.089

8. **Eismann L**, Kretschmer A, Bader MJ, Kess S, Stief CG, Strittmatter F. Adherence to guidelines in the management of urolithiasis: are there differences among distinct patient care settings? *World J Urol*. 2021 Aug;39(8):3079-3087. doi: 10.1007/s00345-020-03562-9. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33388879.

Impact Factor: 4.226

9. Cornelius JF*, **Eismann L***, Ebbert L, Senger B, Petridis AK, Kamp MA, Sorg RV, Steiger HJ. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy of chordoma: In vitro experiments on a human tumor cell line. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017 Dec;20:111-115. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.09.011. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28951177.

Impact Factor: 2.91

* geteilte Erstautorenschaft

7.2. Originalarbeiten als Koautor/In

1: Volz Y, Troost J, **Eismann L**, Jokisch F, Schulz GB, Schlenker B, Kretschmer A, Staehler M, Boeck S, Waidelich R, Buchner A, Stief CG, Rodler S. The Burden of Fear of Cancer Recurrence in Genitourinary Cancers: A Prospective Study (NCT04535921). *Oncol Res Treat*. 2022;45(12):744-751. doi: 10.1159/000527161. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36162380.

2: Rodler S, **Eismann L**, Schlenker B, Casuscelli J, Brinkmann I, Sendelhofert A, Waidelich R, Buchner A, Stief C, Schulz GB, Ledderose S. Expression of Nectin-4 in Variant Histologies of Bladder Cancer and Its Prognostic Value-Need for Biomarker Testing in High-Risk Patients? *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 11;14(18):4411. doi: 10.3390/cancers14184411. PMID: 36139571; PMCID: PMC9497069.

3: Rodler S, Buchner A, **Eismann L**, Schulz GB, Marcon J, Ledderose S, Schlenker B, Stief CG, Karl A, Jokisch JF. Outcomes and Prognostic Factors of Patients with Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Cystectomy and pT0 in the Final Histology Without Neoadjuvant Chemotherapy. *Res Rep Urol*. 2022 Aug 1;14:281-290. doi: 10.2147/RRU.S374068. PMID: 35937307; PMCID: PMC9355019.

4: Ledderose S, Rodler S, **Eismann L**, Ledderose G, Ledderose C. Tumor-infiltrating lymphocytes predict survival in \geq pT2 urothelial bladder cancer. *Pathol Res Pract*. 2022 Sep;237:154037. doi: 10.1016/j.prp.2022.154037. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35908386.

5: Unterrainer LM, Lindner S, **Eismann L**, Casuscelli J, Gildehaus FJ, Bui VN, Albert NL, Holzgreve A, Beyer L, Todica A, Brendel M, Cyran CC, Karl A, Stief CG, Ledderose ST, Unterrainer M, Bartenstein P, Wenter V, Kretschmer A. Feasibility of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT for detection of nodal and hematogenous spread in high-grade urothelial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Aug;49(10):3571-3580. doi: 10.1007/s00259-022-05761-5. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35325283; PMCID: PMC9308618.

6: Volz Y, **Eismann L**, Pfitzinger P, Westhofen T, Ebner B, Jokisch JF, Buchner A, Schulz GB, Schlenker B, Karl A, Stief CG, Kretschmer A. Long-term Health-related Quality of Life (HRQOL) After Radical Cystectomy and Urinary Diversion - A Propensity Score-matched Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2022 Aug;20(4):e283-e290. doi: 10.1016/j.clgc.2022.03.003. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35367155.

7: Volz Y, Pfitzinger PL, **Eismann L**, Ebner B, Jokisch F, Schulz GB, Buchner A, Schlenker B, Stief CG, Rodler S. Prognostic Value of Pretreatment Inflammatory Markers in Patients Receiving Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer: Does Age Matter? *Urol Int*. 2022;106(8):832-839. doi: 10.1159/000521829. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35134803.

8: Hermans J, Jokisch F, Volz Y, **Eismann L**, Pfitzinger P, Ebner B, Weinhold P, Schlenker B, Stief CG, Tritschler S, Schulz GB. Impact of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy on the diagnostic efficacy of The Paris System for Reporting Urinary Cytology in patients with high-grade bladder cancer. *Cancer Cytopathol*. 2022 Apr;130(4):294-302. doi: 10.1002/cncy.22539. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34919338.

9: Mumm JN, **Eismann L**, Rodler S, Vilsmaier T, Zehni AZ, Apfelbeck M, Pfitzinger PL, Volz Y, Chaloupka M, Bauer RM, Stief CG, Staehler M. Listening to Music during Outpatient Cystoscopy Reduces Pain and Anxiety and Increases Satisfaction: Results from a Prospective Randomized Study. *Urol Int*. 2021;105(9-10):792-798. doi: 10.1159/000517275. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34280934.

10: Schulz GB, Todorova R, Braunschweig T, Rodler S, Volz Y, **Eismann L**, Pfitzinger P, Jokisch F, Buchner A, Stief C, Mayr D, Casuscelli J. PD-L1 expression in bladder cancer: Which scoring algorithm in what tissue? *Urol Oncol*. 2021 Oct;39(10):734.e1-734.e10. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.06.001. Epub 2021 Jul 11. PMID: 34261585.

11: Rodler S, Schütz JM, Styn A, Weinhold P, Casucelli J, **Eismann L**, Bauer RM, Staehler M, Stief C, Buchner A, Mumm JN. Mapping Telemedicine in German Private Practice Urological Care: Implications for Transitioning beyond the COVID-19 Pandemic. *Urol Int*. 2021;105(7-8):650-656. doi: 10.1159/000515982. Epub 2021 May 5. PMID: 33951666; PMCID: PMC8247820.

12: Volz Y, **Eismann L**, Pfitzinger PL, Jokisch JF, Schulz G, Rodler S, Buchner A,

Schlenker B, Stief CG, Kretschmer A. Salvage cystectomy and ileal conduit urinary diversion as a last-line option for benign diseases—perioperative safety and postoperative health-related quality of life. *Neurourol Urodyn*. 2021 Jun;40(5):1154-1164. doi: 10.1002/nau.24671. Epub 2021 May 3. PMID: 33939196.

13: Volz Y, Grimm T, Ormanns S, **Eismann L**, Pfitzinger PL, Jokisch JF, Schulz G, Casuscelli J, Schlenker B, Karl A, Stief CG, Kretschmer A. Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival. *Urol Oncol*. 2021 May;39(5):299.e15-299.e21. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.10.076. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33187885.

14: Rodler S, Buchner A, Ledderose ST, **Eismann L**, Volz Y, Pfitzinger P, Kretschmer A, Schulz GB, Karl A, Schlenker B, Stief CG, Jokisch F. Prognostic value of pretreatment inflammatory markers in variant histologies of the bladder: is inflammation linked to survival after radical cystectomy? *World J Urol*. 2021 Jul;39(7):2537-2543. doi: 10.1007/s00345-020-03482-8. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33084922.

15: Tamalunas A, Volz Y, Schlenker BA, Buchner A, Kretschmer A, Jokisch F, Rodler S, Schulz G, **Eismann L**, Pfitzinger P, Stief CG, Grimm T. Is It Safe to Offer Radical Cystectomy to Patients above 85 Years of Age? A Long-Term Follow-Up in a Single-Center Institution. *Urol Int*. 2020;104(11-12):975-981. doi: 10.1159/000510137. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32871580.

16: Tamalunas A, Buchner A, Kretschmer A, Jokisch F, Schulz G, **Eismann L**, Stief CG, Grimm T. Impact of Routine Laboratory Parameters in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Long-Term Follow-Up. *Urol Int*. 2020;104(7-8):551-558. doi: 10.1159/000506263. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32114587.

7.3. Kasuistiken/Case reports

1: Kuntz T, Mitrakos G, Koushk-Jalali B, Oellig F, **Eismann L**, Tigges C, Kreuter A. Diffuse hyperkeratotische Papeln am unteren Abdomen und im Genitalbereich bei einem 38-jährigen Patienten [Diffuse hyperkeratotic papules of the lower abdomen and genital region in a 38-year old male patient]. *Internist (Berl)*. 2020 Jun;61(6):621-625. German. doi: 10.1007/s00108-020-00793-1. PMID: 32367302.

2: **Eismann L**, Kess S, Stief CG, Strittmatter F. Total Penectomy for Recurrent Chordoma of the Corpus Caverosum. *Case Rep Urol*. 2020 Feb 13;2020:5498069. doi: 10.1155/2020/5498069. PMID: 32099713; PMCID: PMC7040421.

7.4. Übersichtsartikel/Reviews

- 1: Posada Calderon L*, **Eismann L***, Reese SW, Reznik E, Hakimi AA. Advances in Imaging-Based Biomarkers in Renal Cell Carcinoma: A Critical Analysis of the Current Literature. *Cancers*. 2023; 15(2):354. <https://doi.org/10.3390/cancers15020354>

- 2: **Eismann L**, Stief CG, Chaloupka M. Notfall: Infizierte Harnstauungsniere [Treatment of infected hydronephrosis]. *MMW Fortschr Med*. 2022 Sep;164(15):38. German. doi: 10.1007/s15006-022-1804-0. PMID: 36064920.

- 3: Pfitzinger PL, **Eismann L**, Lellig K, Becker K, Heinrich M, Zeller C, Lisek K, Clevert DA, Pfluger T, Stief C, Kammer B, Stredle RJF. Spezielle Diagnostik in der Kinderurologie – Nuklearmedizinische Diagnostik, weiterführende Diagnostik bei Blasenentleerungsstörungen und bildgebende Diagnostik im OP : Teil 2: Tipps für die Praxis [Special diagnostics in pediatric urology-Nuclear medicine diagnostics, advanced diagnostics for bladder voiding disorders and imaging diagnostics in the operating room : Tips for the practice part 2]. *Urologie*. 2022 Aug;61(8):869-878. German. doi: 10.1007/s00120-022-01887-4. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35925295.

- 4: Pfitzinger PL, Stredle RJF, **Eismann L**, Lellig K, Becker K, Heinrich M, Zeller C, Lisek K, Clevert DA, Pfluger T, Stief C, Kammer B. Spezielle Diagnostik in der Kinderurologie – konventionelle und spezielle Sonographie, MCU, CT und MRT : Teil 1: Tipps für die Praxis [Special diagnostics in pediatric urology-Ultrasound, VCUG, CT and MRI : Part 1: tips for the practice]. *Urologie*. 2022 Jul;61(7):782-791. German. doi: 10.1007/s00120-022-01869-6. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35925251.

- 5: Ebner B, **Eismann L**, Volz Y, Bischoff R, Stief CG, Schulz GB. Das Wichtigste zur Therapie des Harnblasenkarzinoms [Surgical and systemic therapy of bladder cancer]. *MMW Fortschr Med*. 2022 Jun;164(12):40-42. German. doi: 10.1007/s15006-022-1138-y. PMID: 35731405.

- 6: **Eismann L**, Ebner B, Volz Y, Bischoff R, Stief CG, Schulz GB. Harnblasenkarzinom: Wann daran denken, wie diagnostizieren? [Initial symptoms and diagnostics of bladder cancer]. *MMW Fortschr Med*. 2022 Jun;164(12):36-39. German. doi: 10.1007/s15006-022-1139-x. PMID: 35731404.

- 7: **Eismann L**, Riccabona M, Stief CG, Stredle RJF. Phimose im Kindesalter [Phimosis in children]. *MMW Fortschr Med*. 2021 May;163(10):58-59. German. doi: 10.1007/s15006-021-9902-y. PMID: 34033050.

8. **Eismann L**, Volz Y, Schlenker B, Stief CG, Jokisch JF Das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom – Diagnostik, Therapie und Nachsorge (S. 43–54). *Der Onkologe* 2021 Feb

- 9: **Eismann L**, Stief CG, Chaloupka M. Akute Nierenkolik [Treatment of acute

renal colic]. MMW Fortschr Med. 2021 Feb;163(3):56-57. German. doi: 10.1007/s15006-021-9558-7. PMID: 33591523.

10: Schulz GB, Volz Y, Jokisch F, Casuscelli J, **Eismann L**, Pfitzinger P, Stief CG, Schlenker B. Aktuelle Studienlage der Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) nach radikaler Zystektomie [Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) after radical cystectomy-current data]. Urologe A. 2021 Feb;60(2):162-168. German. doi: 10.1007/s00120-020-01435-y. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33439288.

11: Magistro G, Marcon J, **Eismann L**, Volz Y, Stief CG. Die Rolle des Mikrobioms in der Urologie [The role of the microbiome in urology]. Urologe A. 2020 Dec;59(12):1463-1471. German. doi: 10.1007/s00120-020-01368-6. PMID: 33044634.

12: Volz Y, **Eismann L**, Pfitzinger PL, Jokisch JF, Buchner A, Schlenker B, Stief CG, Schulz GB. Prognostic impact of perioperative blood transfusions on oncological outcomes of patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: A systematic review. Arab J Urol. 2020 Dec 10;19(1):24-30. doi: 10.1080/2090598X.2020.1859055. PMID: 33763245; PMCID: PMC7954477.

13: **Eismann L**, Volz Y, Stief C, Magistro G. Management der Prostatitis und bakteriellen Epididymitis : Urologie. MMW Fortschr Med. 2020 Sep;162(16):48-53. German. doi: 10.1007/s15006-020-1460-1. PMID: 32959302.

14: Volz Y, **Eismann L**, Stief CG, Magistro G. Harnwegsinfekt: kompliziert oder unkompliziert? : Urologie. MMW Fortschr Med. 2020 Sep;162(16):40-43. German. doi: 10.1007/s15006-020-1201-5. PMID: 32959300.

* geteilte Erstautorenschaft

8. Curriculum vitae

Nicht gezeigt aus datenschutzrechtlichen Gründen

9. Danksagung

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Christian G. Stief, der mich als Direktor der Klinik für Urologie sowohl in all meinen wissenschaftlichen Zielen aber ebenso in meiner klinischen Ausbildung stets unterstützt und gefördert hat.

Desweiteren möchte ich mich bei meinen Mentoren bedanken, welche mir fachlich und menschlich jederzeit zur Seite standen: Prof. Dr. Armin Becker, Prof. Dr. Boris Schlenker, Prof. Dr. Alexander Buchner, Prof. Dr. Raphaela Waidelich, PD Dr. Philipp Weinhold, PD Dr. Gerald Schulz, PD Dr. Jozefina Casuscelli und PD Dr. Julian Marcon.

Ein spezieller Dank gilt meinen Freunden, meiner Schwester Sabine Keß und meiner Freundin Charlotte Dahmen für ihre kontinuierliche und unermüdliche Unterstützung auf diesem Weg.

Zuletzt möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern, Marlies und Peter Eismann, bedanken, ohne deren bedingungslosen Rückhalt all dies nicht möglich gewesen wäre.

10. Eidstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst habe und das verwendete und zitierte Material ordnungsgemäß kenntlich gemacht worden ist.

Ich erkläre weiterhin, dass ich nicht schon einmal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe, mir kein akademischer Grad entzogen worden ist und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

New York, den 02.02.2023

Lennert Eismann

11. Faksimilie der kommentierten Originalarbeiten