



Chirurgische Behandlung des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes

Originalpublikation

Rai BP, Shelley M, Coles B, Biyani CS, El-Mokadem I, Nabi G (2011) Surgical management for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD007349

Übersetzung

von S. Schmidt¹ und A. Spek²

¹ UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin

² Klinikum der Universität München, Großhadern, Urologische Klinik, München

Hintergrund

Urothelkarzinome des oberen Harntrakts sind seltene und aggressive Tumoren. Zur Behandlung gibt es eine Reihe von chirurgischen Verfahren, einschließlich offener radikaler Nephroureterektomie sowie laparoskopische Verfahren.

Ziele

Die beste chirurgische Behandlungsoption für das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes soll ermittelt werden.

Suchmethodik

Eine sensitive Suchstrategie wurde entwickelt, um relevante Studien für dieses Review zu identifizieren. Folgende Datenbanken wurden nach randomisierten Studien durchsucht, die chirurgische Ansät-

ze zur Behandlung des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts untersuchten: MEDLINE, EMBASE, „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL), CINAHL, „British Nursing Index“, AMED, LILACS, Web of Science®, Scopus, Biosis, TRIP, Biomed Central, Dissertation Abstracts und ISI Konferenzbeiträge.

Auswahlkriterien

Folgende Kriterien wurden in diesem Review berücksichtigt.

- Studiendesigns: Alle randomisierten oder quasirandomisierten kontrollierten Studien, die einen Vergleich der verschiedenen chirurgischen Methoden und Verfahren zur Behandlung des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts beinhalten.
- Patienten: Alle erwachsenen Patienten mit lokalisiertem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts.
- Lokalisierte Erkrankung wurde definiert als Tumor, welcher auf Niere oder Harnleiter beschränkt ist und in der Bildgebung keine regionale Lymphknotenvergrößerung aufweist.
- Intervention: Jede chirurgische Methode oder jedes Verfahren zur Behandlung des lokalisierten Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts.
- Endpunkte: Gesamt- und krebsspezifisches Überleben waren primäre Endpunkte.
- Operationsbedingte Morbidität, Lebensqualität und gesundheitsöko-

nomische Aspekte waren sekundäre Endpunkte.

Datensammlung und Analyse

Zwei Reviewautoren untersuchten die Suchergebnisse unabhängig voneinander und prüften den Einschluss der Studien für das Review.

Hauptergebnisse

Wir identifizierten eine randomisierte kontrollierte Studie, die unsere Einschlusskriterien erfüllte. Die Studie zeigte, dass das laparoskopische Verfahren im Vergleich zum offenen Zugangsweg bessere perioperative Endpunkte zeigte. Die Laparoskopie war überlegen und statistisch signifikant für die Endpunkte Blutverlust (104 ml vs. 430 ml, $p < 0,001$) und Durchschnittszeit bis zur Entlassung (2,3 vs. 3,7 Tage, $p < 0,001$). Die onkologischen Endpunkte (blasentumorfreies Überleben, metastasenfreies Überleben, krebspezifische Überlebenskurven) waren bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 44 Monaten und bei einer organbegrenzten Krankheit in beiden Gruppen vergleichbar.

Schlussfolgerung der Autoren

Es gibt keine hochwertige Evidenz aus angemessen kontrollierten Studien, um die

Bei der Zusammenfassung handelt es sich um eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

beste chirurgische Behandlung des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts zu bestimmen. Allerdings gibt es eine kleine randomisierte Studie und Daten aus Beobachtungsstudien, die darauf hindeuten, dass das laparoskopische Verfahren mit weniger Blutverlust und früherer Restitution nach Operation assoziiert ist und ähnliche krebsbezogene Endpunkten aufweist als der offene Zugangsweg.

Kommentar

von S. Schmidt¹ und A. Spek²

¹ UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin

² Klinikum der Universität München, Großhadern, Urologische Klinik, München

In dieser vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit wurde versucht, die kontrovers diskutierte Frage nach dem besten operativen Zugang aus onkologischer, operationstechnischer sowie aus Patientensicht zu beantworten [1]. Dies sollte die Grundlage bilden, um eine evidenzbasierte Empfehlung für den klinischen Alltag in der Therapie des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts auszusprechen.

Das Urothelkarzinom des oberen Harntrakts macht etwa 5% aller urothelialen Karzinome aus. Trotz verbesserter Therapieoptionen tritt nach Ersttherapie bei 2–4% der Patienten nach 70 Monaten ein Rezidiv in den oberen Harnwegen auf. Ein Rezidiv in der Harnblase tritt bei immerhin 22–47% auf [2]. Der Tumor neigt zu multifokalem und sehr aggressivem Wachstum; bereits 60% der Tumoren weisen zum Zeitpunkt der Diagnose ein invasives Wachstum auf [3]. Nierenbecken- und Harnleitertumoren haben einen Erkrankungsgipfel im Alter von 70–90 Jahren, wobei Männer dreimal so häufig erkranken wie Frauen. Ganz selten tritt auch eine hereditäre Form des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts – bevorzugt bei jüngeren Patienten – in Zusammenhang mit einem hereditären nicht-polyposen Kolonkarzinom (HNPCC), dem Lynch-Syndrom, auf. Behandelt wird das invasive Urothelkarzinom des oberen Harntrakts mittels Nephroureterektomie [4]. Diese beinhaltet das Entfernen von Niere, Ureter und die Resektion

einer Blasenmanschette zur Vorbeugung eines Rezidivs am distalen Ureterstumpf. In Deutschland werden verschiedene operative Zugangswege für eine Nephroureterektomie angewendet, weshalb es für den Patient sowie den Arzt von hohem Interesse ist, welche Art des Zugangsweges die therapeutisch sicherste, die ökonomisch effizienteste und für den Patienten die relevanteste ist.

Die Autoren des Reviews protokollierten eine sehr umfangreiche Untersuchung des Themas. Folgende Vergleiche sollten untersucht werden: Zum einen, ob die offene radikale Nephroureterektomie besser ist als die laparoskopische. Zum anderen, ob die Nephroureterektomie besser ist als eine konservative lokale Resektion des Ureters, wenn diese von der Indikationsstellung her prinzipiell durchführbar war. Zudem wurde die chirurgische Resektion (lokal oder Nephroureterektomie) einer endoskopischen bzw. einer Active-surveillance-Strategie, falls indiziert, gegenübergestellt. Als letzten Punkt sahen die Autoren die Handhabung des distalen Ureters als wichtig an: hier sollte die offen durchgeführte Resektion mit endoskopischen bzw. laparoskopisch assistierten Methoden verglichen werden [5]. Als primäre Endpunkte wurden das Gesamt- sowie das krebspezifische Überleben definiert. Insgesamt wurden 16 verschiedene sekundäre Endpunkte aus vier Bereichen gewählt: diese beinhalten frühe perioperative und krebsbezogene Endpunkte sowie Endpunkte zur Lebensqualität des Patienten und zu gesundheitsökonomischen Aspekten.

Die Literatursuche ergab 400 potenziell relevante Publikationen, doch nur eine einzige randomisierte Studie („randomized, controlled trials“, RCT), die die laparoskopische Nephroureterektomie mit der offen durchgeführten Nephroureterektomie verglich, entsprach den vorab definierten Einschlusskriterien [6]. In dieser Studie (n=80) wurden folgende Endpunkte betrachtet: Operationsdauer, intraoperativer Blutverlust, stationäre Aufenthaltsdauer, blasentumorfreies Überleben, metastasenfreies sowie krebspezifisches Überleben. Die Daten dieser Studie deuten darauf hin, dass das laparoskopische Verfahren mit weniger Blutverlust und früherer Restitution der Patienten

nach Operation assoziiert ist und ähnliche onkologische Ergebnisse aufweist wie der offene Zugangsweg.

Obwohl die Autoren explizit nach RCT suchten, listen sie 19 Beobachtungsstudien auf, welche die im Review vordefinierten Ziele untersuchten, aber aufgrund des Studiendesigns ausgeschlossen wurden. Obwohl die Daten dieser retrospektiven Beobachtungsstudien Limitationen aufweisen, werden die Hauptergebnisse im Review als Ergänzung zur RCT-Studie aufgeführt. Das Ergebnis der Auswertung, dass der laparoskopische Zugang tendenziell ein besseres onkologisches sowie perioperatives Ergebnis aufzeigt, änderte sich praktisch nicht.

Zusammenfassend legt dieses Review sehr schön die fehlende Studienlage zur Therapie des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts dar. Dies ist für die Reviewautoren ein unbefriedigendes Ergebnis aufgrund der in den letzten Jahrzehnten neu entwickelten operativen Möglichkeiten, zu denen es bisher keine qualitativ hochwertigen evidenzbasierten Studien gibt. Vor allem durch die verschiedenen minimal-invasiven Operationstechniken hat der offene Zugangsweg seine Stellung als alleinige Therapieoption eingebüßt. Die roboterassistierten Techniken finden in diesem Review noch keine Erwähnung, welche jedoch im operativen Alltag immer mehr an Bedeutung gewinnen. Ein Update des Reviews unter Berücksichtigung der neuen Techniken ist daher dringend nötig.

Beurteilung der methodischen Qualität

Die Methodik der vorgestellten Arbeit orientiert sich an den geforderten Vorgaben der Cochrane Collaboration. Die Autoren haben eine umfassende und sensitive Literaturrecherche durchgeführt, die alle gängigen und relevanten Datenbanken umfasst. Die Arbeit ist methodisch sauber durchgeführt und somit in ihrer Qualität gut, jedoch spiegelt sie aufgrund einer einzigen eingeschlossenen und ausgewerteten Studie nur einen sehr kleinen Ausschnitt mit einer geringen Fallzahl von nur 80 Personen (je 40 pro Interventionsarm) wider. Die Studie lässt unklar, inwiefern die Verblindung sowie die Zu-

teilung der Patientenpopulation in die jeweiligen Studiengruppen geschehen sind. Ein hohes Risiko für Bias sehen die Autoren in der sehr selektiven Auswertung der Daten. Es gibt ebenso keine Darstellung der Überlebensrate ohne das Auftreten eines Blasen Tumors beim Follow-up innerhalb der beiden benannten Gruppen. Ferner wurde diese Studie nur an einer Klinik mit immer demselben Operateur durchgeführt. Das Follow-up der Studie beträgt im Durchschnitt 41 Monate. Ein längeres Follow-up zur Verifizierung der Ergebnisse ist wünschenswert. Daher wagen es die Autoren nicht, auf der Basis ihres Cochrane Reviews eine spezifische Empfehlung zu diesem Thema auszusprechen.

Die Aktualität der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit ist nicht ausreichend, da die Literaturrecherche nur die Publikationen bis Ende September 2011 einschließt. Unsere Updatesuche in MEDLINE identifizierte für den Zeitraum von 2012 bis heute weitere relevante Studien zu dem Thema [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16], die auch neue Techniken, wie die roboterassistierte Chirurgie untersuchen. Deren Schlussfolgerungen ähneln denen des vorliegenden Reviews, nämlich dass ein laparoskopischer oder roboterassistierter Zugang bei günstigeren perioperativen Endpunkten onkologisch ebenso sicher ist wie die offenen Verfahren. Lediglich in einer Studie wird über einen besseren Endpunkt beim offenen Operationszugang berichtet [12]. Bisher gibt es jedoch keine prospektive randomisierte Studie zu der Fragestellung. Dies und die jeweils kleinen Fallzahlen bei relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten bemängeln die Reviewautoren. Hierfür sind weitere Studien dringend notwendig.

Fazit

Eine onkologisch sichere und für den Patienten günstige Therapie des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts spielt eine große Rolle und wird es auch weiterhin bei steigender Inzidenz spielen. Ebenso wichtig ist auch das Bewusstsein dafür, dass 44% der Patienten, welche erfolgreich therapiert wurden, im Verlauf einen weiteren Tumor in der Harnblase entwickeln. Diese Tumoren zeigen

meist ein multifokales und aggressives Wachstum [17]. Zum jetzigen Zeitpunkt kann kein operatives Verfahren gegenüber einem anderen empfohlen werden, da die Datenlage bisher noch sehr dürftig ist. Es sollten zukünftig mehr qualitativ hochwertige Studien zu diesem Themenfeld erfolgen, um genau diese von den Autoren des Reviews im Voraus definierten Vergleiche zu beantworten. Derzeit zeichnet sich ein Trend ab hin zu laparoskopischen oder nierenerhaltenden Verfahren, die an den meisten Institutionen bereits standardmäßig durchgeführt werden.

Korrespondenzadresse

Dr. S. Schmidt
UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin
schmidt@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Spek u. S. Schmidt sind Mitglieder von UroEvidence. Es besteht kein Interessenkonflikt.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Rai BP, Shelley M, Coles B et al (2011) Surgical management for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 13(4):Cd007349
2. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O et al (2008) Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 101(11):1368–1374
3. Margulis V, Shariat SF, Matin SF et al (2009) Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the upper tract urothelial carcinoma collaboration. *Cancer* 115(6):1224–1233
4. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J et al (2011) European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 Update. *Eur Urol* 59(4):584–594
5. Li WM, Shen JT, Li CC et al (2010) Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 57(6):963–969
6. Simone G, Papalia R, Guaglianone S et al (2009) Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 56(3):520–526

7. Yakoubi R, Colin P, Seisen T et al (2014) Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol* 40(12):1629–1634
8. Trudeau V, Gandaglia G, Shiffman J et al (2014) Robot-assisted versus laparoscopic nephroureterectomy for upper-tract urothelial cancer: a population-based assessment of costs and perioperative outcomes. *Can Urol Assoc J* 8(9–10):695–701
9. Ni S, Tao W, Chen Q et al (2012) Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 61(6):1142–1153
10. Hanna N, Sun M, Trinh QD et al (2012) Propensity-score-matched comparison of perioperative outcomes between open and laparoscopic nephroureterectomy: a national series. *Eur Urol* 61:715–721
11. Simhan N, Smaldone MC, Egleston BL et al (2014) Nephron-sparing management vs radical nephroureterectomy for low- or moderate-grade, low-stage upper tract urothelial carcinoma. *BJU International* 114(2):216–220
12. Fairey AS, Kassouf W, Estey E et al (2013) Comparison of oncological outcomes for open and laparoscopic radical nephroureterectomy: results from the Canadian Upper Tract Collaboration. *BJU Int* 112(6):791–797
13. Adibi M, Youssef R, Shariat SF et al (2012) Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: comparison over the three decades. *Int J Urol* 19(12):1060–1066
14. Colin P, Ouazzane A, Pignot G et al (2012) Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int* 110(8):1134–1141
15. Ribal MJ, Huguet J, Alcaraz A (2013) Oncologic outcomes obtained after laparoscopic, robotic and/or single port nephroureterectomy for upper urinary tract tumours. *World J Urol* 31(1):93–107
16. Zou L, Zhang L, Zhang H et al (2014) Comparison of post-operative intravesical recurrence and oncological outcomes after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 32(2):565–570
17. Fradet V, Mauermann J, Kassouf W et al (2014) Risk factors for bladder cancer recurrence after nephroureterectomy for upper tract urothelial tumors: results from the Canadian Upper Tract Collaboration. *Urol Oncol* 32(6):839–845

1. Solsona E, Madero R, Chantada V, Fernandez JM, Zabala JA, Portillo JA, Alonso JM, Astobieta A, Unda M, Martinez-Piñero L, Rabadan M, Ojea A, Rodriguez-Molina J, Beardo P, Muntañola P, Gomez M, Montesinos M, Martinez Piñero JA; Members of Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guérin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol.* 2015 Mar;67(3):508-16.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

- Relevanz für die Praxis: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
- Ist das neu?: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

2. Moreno G, Corbalán J, Peñaloza B, Pantoja T. Topical corticosteroids for treating phimosis in boys. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 2;9:CD008973.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

- Relevanz für die Praxis: ■ ■ ■ ■ ■ □ □ □ □ □
- Ist das neu?: ■ ■ ■ ■ ■ □ □ □ □ □

3. Clement KD, Burden H, Warren K, Lapitan MC, Omar MI, Drake MJ. Invasive urodynamic studies for the management of lower urinary tract symptoms (LUTS) in men with voiding dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 28;4:CD011179.

Schwerpunkt: Surgery - Urology

- Relevanz für die Praxis: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ □ □
- Ist das neu?: ■ ■ ■ ■ ■ □ □ □ □ □

* Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)