

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Urologie
Direktor: Prof. Dr. Felix K.-H. Chun

**Unterscheiden sich die Überlebensraten bei Patienten mit nicht-
metastasiertem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts hinsichtlich
des chirurgischen Zugangs der radikalen Nephroureterektomie
(laparoskopisch versus offen)?**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Nicola Sophie Meister

aus Aschaffenburg

Frankfurt am Main, 2022

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. Luis Kluth
Korreferent: Prof. Dr. Wolf Otto Bechstein
Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1. Zusammenfassung/ Abstract	6
1.1 Zusammenfassung	6
1.2 Abstract	7
2. Einleitung	9
2.1 Epidemiologie und Ätiologie	9
2.2 Risikofaktoren	10
2.2.1 Rauchen	10
2.2.2 Aristolochiasäure	10
2.2.3 Harnblasenkarzinom in der Vorgeschichte	11
2.2.4 Lynch-Syndrom	11
2.3 Histopathologie und Klassifikation	12
2.4 Prognose	13
2.4.1 Patientenspezifische Faktoren	14
2.4.2 Tumorspezifische Faktoren	14
2.4.3 Risikostratifizierung	15
2.5 Klinik und Diagnostik	16
2.5.1 Symptome	16
2.5.2 Klinische Untersuchung und Labor	16
2.5.3 Bildgebung	17
2.5.4 Zytologie und Tumormarker	18
2.5.5 Endoskopie	19
2.6 Therapeutische Ansätze	19
2.6.1 Operative Therapie des Niedrigrisiko-Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts 19	
2.6.2 Operative Therapie des Hochrisiko-Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts	20
2.6.3 Perioperative Chemotherapie	22

2.6.4	Einsatz topischer Wirkstoffe	23
2.6.5	Strahlentherapie.....	23
2.6.6	Therapie bei metastasiertem Urothelkarzinom.....	23
2.7	Eigene Fragestellung.....	24
3.	Material und Methodik	27
3.1	Studiendesign	27
3.2	Studienpopulation	27
3.3	Material/ Software.....	28
3.3.1	Verwendete Datenbanken	28
3.3.2	Datenerfassung.....	29
3.4	Statistische Auswertung	31
4.	Ergebnisteil	33
4.1	Deskriptive Behandlungsmerkmale.....	33
4.2	Deskriptive Patientenmerkmale.....	34
4.3	Gesamt- und rezidivfreies Überleben je nach chirurgischem Ansatz	36
4.4	Gesamt- und rezidivfreies Überleben je nach präoperativem URS-Status	39
5.	Diskussion.....	41
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	41
5.1.1	Ergebnisse bezüglich des Zugangswegs der RNU (laparoskopisch versus offen) 41	
5.1.2	Ergebnisse bezüglich präoperativer URS.....	45
5.2	Limitationen der Studie.....	46
5.2.1	Begrenzte Stichprobengröße	46
5.2.2	Retrospektives Studiendesign.....	47
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick	48
6.	Abbildungsverzeichnis.....	50
7.	Tabellenverzeichnis.....	51
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	52

9.	Literaturverzeichnis.....	53
10.	Danksagung.....	61
	Schriftliche Erklärung.....	62

1. Zusammenfassung/ Abstract

1.1 Zusammenfassung

Diese Promotionsarbeit dient in erster Linie dazu herauszufinden, ob Unterschiede im Gesamt- und rezidivfreien Überleben zwischen dem laparoskopischen und offenen chirurgischen Zugangsweg der radikalen Nephroureterektomie (RNU) bei Patienten mit nicht-metastasiertem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts bestehen. Als sekundäres Ziel soll untersucht werden, ob die Durchführung einer präoperativen Ureterorenoskopie (URS) bei Patienten mit nicht-metastasiertem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts zu Unterschieden im Gesamt- und rezidivfreien Überleben führt.

Zur Untersuchung der Hypothesen wurden die Daten von Patienten, die zwischen 2010 und 2020 wegen eines Urothelkarzinom des oberen Harntrakts behandelt wurden, retrospektiv aus institutionellen Datenbanken erhoben. Die Studienpopulation bestand aus Patienten, die älter als 18 Jahre waren, sich einer offenen oder laparoskopischen RNU unterzogen und bei denen kein Verdacht auf Metastasen bestand (cM0). Patienten mit Verdacht auf Metastasen bei der Diagnose (cM1) oder anderen Therapien als einer RNU wurden ausgeschlossen. Die Daten wurden tabellarisch dargestellt und, mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven, Unterschiede im Gesamt- und rezidivfreien Überleben hinsichtlich des chirurgischen Zugangs (laparoskopisch versus offen) untersucht. In gesonderten Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der Einfluss der präoperativen URS auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben beider Kohorten untersucht (unabhängig vom Zugangsweg).

Von den 59 Patienten, die sich einer RNU unterzogen, wurden 29% (n=17) laparoskopisch und 71% (n=42) offen operiert. Die Patienten- und Tumormerkmale waren in beiden Gruppen gleichmäßig verteilt ($p \geq 0,2$). Das mediane Gesamtüberleben unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Kohorten. Es betrug 93 Monate nach einer laparoskopischen RNU im Vergleich zu 73 Monaten nach einer offenen RNU ($p=0,46$). Das mediane rezidivfreie Überleben wies keine Unterschiede zwischen laparoskopischer und offener RNU auf und betrug für beide Kohorten 73 Monate ($p=0,93$). Auch das mediane Gesamt- und rezidivfreie Überleben unterschied sich nicht zwischen Patienten mit und ohne präoperativer URS ($p=0,1$).

Basierend auf den Ergebnissen einer retrospektiven, unizentrischen Studie zeigten die Gesamt- und rezidivfreien Überlebensraten bei Patienten mit nicht-metastasiertem

Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, die mit laparoskopischer oder offener RNU behandelt wurden, keinen signifikanten Unterschied. Das laparoskopische Verfahren kann dem offenen Verfahren also ebenbürtig angesehen werden. Außerdem führte eine präoperative URS vor der RNU nicht zu verringerten Gesamt- oder rezidivfreien Überlebensraten.

Trotz der nennenswerten Ergebnisse bestehen auch für die vorliegende Studie Einschränkungen. Sie begründen sich einerseits auf dem retrospektiven Studiendesign, was in einer schlechteren Qualität der Daten resultiert sowie andererseits auf der geringen Stichprobengröße, weshalb die Ergebnisse nur eingeschränkt auf die Allgemeinheit anwendbar sind.

Auf der Grundlage dieser Studie sollten multizentrische, randomisierte, prospektive Studien mit einer umfangreicheren Kohortengröße erfolgen, um diese Ergebnisse zu bestätigen und die verbleibenden Unsicherheiten hinsichtlich des onkologisch günstigsten chirurgischen Verfahrens zu klären.

1.2 Abstract

The primary purpose of this dissertation is to determine whether differences in overall and recurrence-free survival exist between the laparoscopic and open surgical approaches to radical nephroureterectomy (RNU) in patients with non-metastatic upper tract urothelial carcinoma (UTUC). Additionally, it should be investigated whether performing preoperative ureterorenoscopy (URS) in patients with non-metastatic UTUC results in differences in overall and recurrence-free survival.

To verify these hypotheses, data on patients treated for UTUC between 2010 and 2020 were retrospectively collected from institutional databases. The study population consisted of patients older than 18 years who underwent open or laparoscopic RNU and being not suspicious of metastases (cM0). Patients with suspected metastases at the time of diagnosis (cM1) or therapies other than RNU were excluded. Data were tabulated and Kaplan-Meier plots were used to examine differences in overall and recurrence-free survival in terms of surgical approach (laparoscopic versus open). Moreover, separate Kaplan-Meier plots were used to examine the impact of preoperative URS on overall and recurrence-free survival in both cohorts (regardless of surgical approach).

Of 59 patients who underwent RNU, 29% (n=17) were treated with laparoscopic surgery and 71% (n=42) underwent open surgery. Patient- and tumor characteristics were equally distributed in both groups ($p \geq 0,2$). Median overall survival was not statistically significantly different between the cohorts. It was 93 months after laparoscopic RNU compared with 73 months after open RNU ($p=0,46$). Median recurrence-free survival showed no differences between laparoscopic and open RNU and was 73 months for both cohorts ($p=0,93$). Median overall and recurrence-free survival also did not differ between patients with and without preoperative URS ($p=0,1$).

Based on the results of a retrospective, single-center study, overall and recurrence-free survival rates showed no significant difference in non-metastatic UTUC patients treated with laparoscopic or open RNU. Thus, the laparoscopic procedure is not inferior to the open procedure. In addition, preoperative URS before RNU did not result in lower overall or recurrence-free survival rates.

Despite the notable results, limitations also exist for this study. On the one hand, they are based on the retrospective study design, which results in poorer quality data. On the other hand, limitations result from the small sample size, which limits the result's generalizability.

Relying on this study, multicenter, randomized, prospective studies with a more extensive cohort size should be performed to confirm these results and to eliminate the remaining uncertainties regarding the most oncological favorable surgical procedure.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Urothelkarzinome sind Neoplasien, die vom Urothel – dem Übergangsepithel der ableitenden Harnwege – ausgehen. Die ableitenden Harnwege und somit auch die Entität des Urothelkarzinoms sind lokalisationsbedingt unterteilbar. So unterscheidet man die Urothelkarzinome des oberen – von denen des unteren Harntrakts. Zum oberen Harntrakt zählen die Nieren, inklusive des Nierenbeckens, sowie die Harnleiter (Ureteren). Der untere Harntrakt umfasst Harnblase und Harnröhre. Gegenstand dieser Dissertation sind die Karzinome des oberen Harntrakts. 90 – 95% der urothelialen Neoplasien befinden sich in der Harnblase beziehungsweise dem unteren Harntrakt, fünf bis zehn Prozent umfassen dementsprechend den oberen Harntrakt. Nierenbeckentumore stellen nur etwa fünf Prozent der Urothelkarzinome und zehn Prozent aller Nierentumoren dar.¹ Urothelkarzinome des Ureters sind sogar noch seltener und liegen mit ihrer Inzidenz bei etwa der Hälfte der Nierenbeckentumoren.²

Aufgrund der Lokalisation im Harntrakt und des gemeinsamen histopathologischen Ursprungs – dem Urothel – weisen die Urothelkarzinome des oberen Harntrakts einen engen Zusammenhang mit den Harnblasenkarzinomen auf. Bei Patienten mit Urothelkarzinom des Nierenbeckens oder Harnleiters liegt in 17% der Fälle zeitgleich ein Harnblasenkarzinom vor.³

Darüber hinaus ergeben sich bei Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts alters-, geschlechts- und herkunftsspezifische Unterschiede. Kaukasier zeigen im Vergleich zu anderen ethnischen Gruppen ein höheres Erkrankungsrisiko. Eine Studie, die Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts aus der USA mit solchen Patienten aus China verglich, stellte fest, dass 41% der Amerikaner im Vorfeld bereits an einem Blasenkarzinom erkrankt waren, während nur vier Prozent der Chinesen ein Blasenkarzinom in der medizinischen Vorgeschichte aufwiesen.⁴ Dies könnte - einhergehend mit genetischen und epigenetischen Faktoren – erklären, warum bei asiatischen Patienten zumeist weiter fortgeschrittene und höhergradige Erkrankungen im Vergleich zu anderen ethnischen Gruppen diagnostiziert werden.⁵ Insgesamt erkranken mehr Männer als Frauen an Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts, etwa zwei Drittel aller Erkrankten sind männlich.¹ Diese Diskrepanz mag unter anderem an den unterschiedlichen Sexualhormonen liegen, aber auch die

geschlechtsabweichende Verteilung der Risikofaktoren spielt eine Rolle. So sind beispielsweise Raucher, besonders in der Vergangenheit, eher männlichen Geschlechts und daher häufiger von tabakassoziierten Neoplasien wie dem Urothelkarzinom betroffen.⁶ Urothelkarzinome des oberen Harntrakts sind eine Erkrankung des höheren Alters, in der Altersgruppe von 75 bis 80 Lebensjahren ist die Inzidenz am höchsten.¹

Im Laufe der letzten Jahre wurde eine Zunahme von Urothelkarzinomen im oberen Harntrakt beobachtet. Hauptursächlich dafür scheint einerseits die Überalterung der Menschen zu sein.¹ Andererseits können die Gründe in einer besseren Erkennung beziehungsweise Diagnostik von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts sowie einer verbesserten Überlebensrate von Patienten mit Blasenkarzinom angeführt werden.⁵

2.2 Risikofaktoren

Verschiedene exogene Risikofaktoren stehen im Verdacht, Urothelkarzinome im oberen Harntrakt zu verursachen. Eine tatsächliche Kausalität konnte bisher nur für Rauchen sowie Aristolochiasäure nachgewiesen werden.⁵

2.2.1 Rauchen

Rauchen wurde bereits vor geraumer Zeit als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung eines Urothelkarzinoms identifiziert. Es führt zu einem 2,5- bis 7-fach erhöhtem Risiko, zu erkranken. Das Risiko nimmt mit der Dauer und dem Umfang des Konsums zu, sinkt im Gegenzug allerdings auch wieder mit Zunahme der Jahre, in denen nicht geraucht wurde.¹

2.2.2 Aristolochiasäure

Aristolochiasäuren sind Pflanzenstoffe, die in vielen Arten der Familie der Aristolochiaceae (Osterluzeigewächse) nachgewiesen wurden. Neben der Assoziation mit Blasen-, Nierenzell-, Hepatozellulären- sowie intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinomen wirken sie sich negativ auf die ableitenden Harnwege aus. Aristolochiasäure kann irreversible Nephropathien und spezifische p53-Mutationen verursachen, die in Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts nachweisbar sind.¹

Aristolochiasäuren sind Bestandteil vieler chinesischer Kräuter, die Verwendung in der traditionellen chinesischen Medizin finden. Demnach wundert es nicht, dass Taiwan die höchste Inzidenz für Urothelkarzinome des oberen Harntrakts weltweit aufweist, wo etwa ein Drittel der Bevölkerung pflanzliche Heilmittel einnimmt, die Aristolochiasäure enthalten.¹ Andererseits sind Kontaminationen landwirtschaftlicher Produkte durch Aristolochiasäure-haltige Samen bekannt. Auf diesen Umstand ist unter anderem die sogenannte Balkan-Nephropathie zurückzuführen.⁷

2.2.3 Harnblasenkarzinom in der Vorgeschichte

Wie im vorherigen Abschnitt bereits erwähnt, erhöht ein Blasenkarzinom in der Vorgeschichte das Risiko für das Auftreten eines Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt. Die Prävalenz eines Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts nach einer Zystektomie liegt zwischen 0,75 und 6,4%.¹ Patienten, die vor der Zystektomie eine Harnableitung mittels Harnleiterschienung erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts. Ist präoperativ eine Urinableitung des oberen Harntrakts nötig, wird eine perkutane Harnableitung empfohlen.¹ Bestimmte Faktoren beim Blasenkarzinom erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts. Dazu zählen schon vor dem Blasenkarzinom aufgetretene Urothelkarzinome des oberen Harntrakts, positive ureterale Absetzungsränder während der Zystektomie, Harnröhrenbeteiligung, Carcinoma in situ (CIS), Hochrisiko-Erkrankungen, Multifokalität, Muskelinvasivität sowie hohe Rezidivraten.¹

2.2.4 Lynch-Syndrom

Das Lynch-Syndrom oder hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom ist eine Erkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang. Sie äußert sich in früh auftretenden, kolorektalen Karzinomen und weiteren Tumorerkrankungen. Ursächlich ist eine Keimbahnmutation, die zu einem Defekt des DNA-Reparatursystems (*DNA mismatch repair*) führt. Hierdurch kommt es zu einer genetischen Instabilität, die sich in der DNA als Veränderung in der Mikrosatellitenregion zeigt. In Lynch-Syndrom-assoziierten Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts konnten immunohistochemische Untersuchungen einen Verlust der Expression des *DNA mismatch repair*-Proteins in 98% der Fälle nachweisen. Am häufigsten findet sich die Mutation im *DNA mismatch repair*-Gen MSH2.⁸

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten extrakolischer Karzinome bei Patienten mit Lynch-Syndrom beschränkt sich nicht nur auf Endometrium-, Magen- und Ovarialkarzinome, sondern auch der Harntrakt kann betroffen sein. Keimbahnmutationen der Lynch-Syndrom-typischen *DNA mismatch repair*-Gene fanden sich beispielsweise bei neun Prozent der Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts im Vergleich zu einem Prozent bei Patienten mit Blasenkarzinom. Dies legt den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts und eines Lynch-Syndroms nahe.⁹

2.3 Histopathologie und Klassifikation

Wie der Name bereits suggeriert, entstammen Urothelkarzinome des oberen Harntrakts dem Urothelgewebe - ein mehrschichtiges Deckgewebe bzw. Übergangsepithel der ableitenden Harnwege, in diesem Fall der Nierenbecken oder Harnleiter. Der Großteil der Tumore wächst exophytisch-papillär, aber auch flach-erhabene (sessile) Tumore können auftreten. Letztere sind mit einem schlechteren Therapieergebnis assoziiert. So liegt das rezidivfreie Überleben zwischen 58% (sessil) und 85% (papillär).¹⁰

Die Einteilung der Urothelkarzinome des oberen Harntrakts erfolgt anhand der TNM-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation, englisch: *World Health Organization* (WHO). Das T-Stadium wird je nach Tumorausbreitung in das umliegende Gewebe festgelegt. Das N-Stadium orientiert sich an der Ausbreitung in die regionären Lymphknoten. Hierzu zählen die hilären- und retroperitonealen sowie im Falle des mittleren oder distalen Ureters die pelvinen Lymphknoten. Die Seitenlokalisation hat keinen Einfluss auf die N-Klassifikation. Das M-Stadium wird je nach Vorliegen von Fernmetastasen vergeben.¹¹ Die aktuelle Version der TNM-Klassifikation von 2016 sieht wie folgt aus.

Tabelle 1: TNM Klassifikation der WHO von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts, Stand 2016, Quelle: EAU⁵

TNM-Stadium	Bedeutung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nichtinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ (CIS)

T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskularis
T3	<u>Nierenbecken</u> : Tumor infiltriert durch die Muskulatur in das peripelvine Fettgewebe oder Nierenparenchym <u>Harnleiter</u> : Tumor infiltriert durch die Muskulatur in das periureterale Fettgewebe
T4	Tumor infiltriert Nachbarorgane oder durch die Niere in das perirenale Fettgewebe
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten, 2 Zentimeter (cm) oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen Lymphknoten
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

2.4 Prognose

Die Prognose von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts variiert stark, je nachdem, wie weit die Erkrankung vorangeschritten ist. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt je nach Quelle bzw. Studie bei 90% für T1-, 78% für T2-, 44% für T3- und 19% für T4-Tumore.¹²

Darüber hinaus gibt es viele Faktoren, welche die Prognose beeinflussen, sowohl den Patienten als auch den Tumor betreffend. Diese präoperativen prognostischen Faktoren helfen bei der Risikostratifizierung in Niedrig- und Hochrisiko-Erkrankung (englisch: low- und high-risk), was wiederum bei der Entscheidungsfindung bezüglich des therapeutischen Vorgehens helfen soll.

2.4.1 Patientenspezifische Faktoren

Bei der Betrachtung der patientenspezifischen Faktoren sei auf die bereits erläuterten Risikofaktoren (siehe S. 10) sowie die ätiologischen Hintergründe (siehe S. 9) verwiesen. Das Gesamt- sowie Tumorfremie Überleben sinkt mit steigendem Alter, wahrscheinlich aufgrund nachlassender Abwehrmechanismen. Trotz dessen sollte Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts eine kurative (chirurgische) Therapie keinesfalls aufgrund ihres Alters verwehrt bleiben.¹³

Ein definitiver Zusammenhang besteht des Weiteren zwischen dem Rauchverhalten und der Prognose. Rauchen ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Rezidivs sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert. Das höchste Risiko tragen dabei aktive Raucher und starke Langzeitraucher (Konsum von ≥ 20 Zigaretten/ Tag und kumulative Exposition von ≥ 20 Jahren). Patienten, die das Rauchen vor ≥ 10 Jahren einstellten, hatten das gleiche Risiko wie Nichtraucher.¹⁴ Keinen Einfluss auf die Prognose hat hingegen das Geschlecht.¹⁵ Ob die Herkunft in Zusammenhang mit der Prognose steht, ist nicht abschließend geklärt. Eine internationale Studie von 2011 wies keine signifikanten herkunftsspezifischen Unterschiede bezogen auf das Therapieergebnis von Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts nach.¹⁶ In einer weiteren Studie von 2016 im Vergleich zwischen China und den USA konnte eine unterschiedliche Verteilung von Risikofaktoren festgestellt werden. Patienten aus der USA zeigten dabei ein schlechteres Gesamtüberleben, während sich das tumorspezifische Überleben sowie das Auftreten von Rezidiven zwischen den beiden Gruppen nicht unterschied.⁴

2.4.2 Tumorspezifische Faktoren

Neben den patientenspezifischen Faktoren wirken sich auch die tumorspezifischen Faktoren auf die Prognose aus. Am wichtigsten sind hierbei Tumorstadium und -grad. Außerdem beeinflussen beispielsweise ein ureterales oder multifokales Auftreten,¹⁷ eine Tumorgöße ≥ 2 cm,¹⁸ eine Hydronephrose,¹⁹ eine Beteiligung von Lymphknoten²⁰ oder ein lymphovaskulärer Befall²¹ die Prognose negativ. Der Nutzen molekularer Marker – wie p53 oder MIB-1 – für die klinische Entscheidungsfindung wurde bis dato noch nicht ausreichend bewiesen. Die Schwierigkeit hierbei liegt in der Seltenheit der Erkrankung und den daraus folgenden retrospektiven Studiendesigns sowie geringen Kohortengrößen.²²

2.4.3 Risikostratifizierung

Die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) empfehlen die nachstehende Risikostratifizierung. Für das Vorliegen einer Niedrigrisiko-Stratifizierung müssen folgende Faktoren allesamt vorliegen: ein unifokales Auftreten, eine Tumorgöße < 2 cm, eine negative *high-grade* Zytologie, eine *low-grade* URS-Biopsie sowie kein invasives Erscheinungsbild in der computertomographischen (CT)-Bildgebung. Für die Bezeichnung als Hochrisiko-Urothelkarzinom reicht es aus, wenn einer der folgenden Faktoren vorliegt: ein multifokales Auftreten, eine Tumorgöße ≥ 2 cm, eine *high-grade* Zytologie, eine *high-grade* URS-Biopsie, eine lokale Invasion in der CT-Bildgebung, eine Hydronephrose, eine vorausgehende Zystektomie bei einem *high-grade* Blasenkarzinom sowie eine histologische Variante in Form eines mikropapillären-, squamösen- oder sarkomatoiden Karzinoms.²³

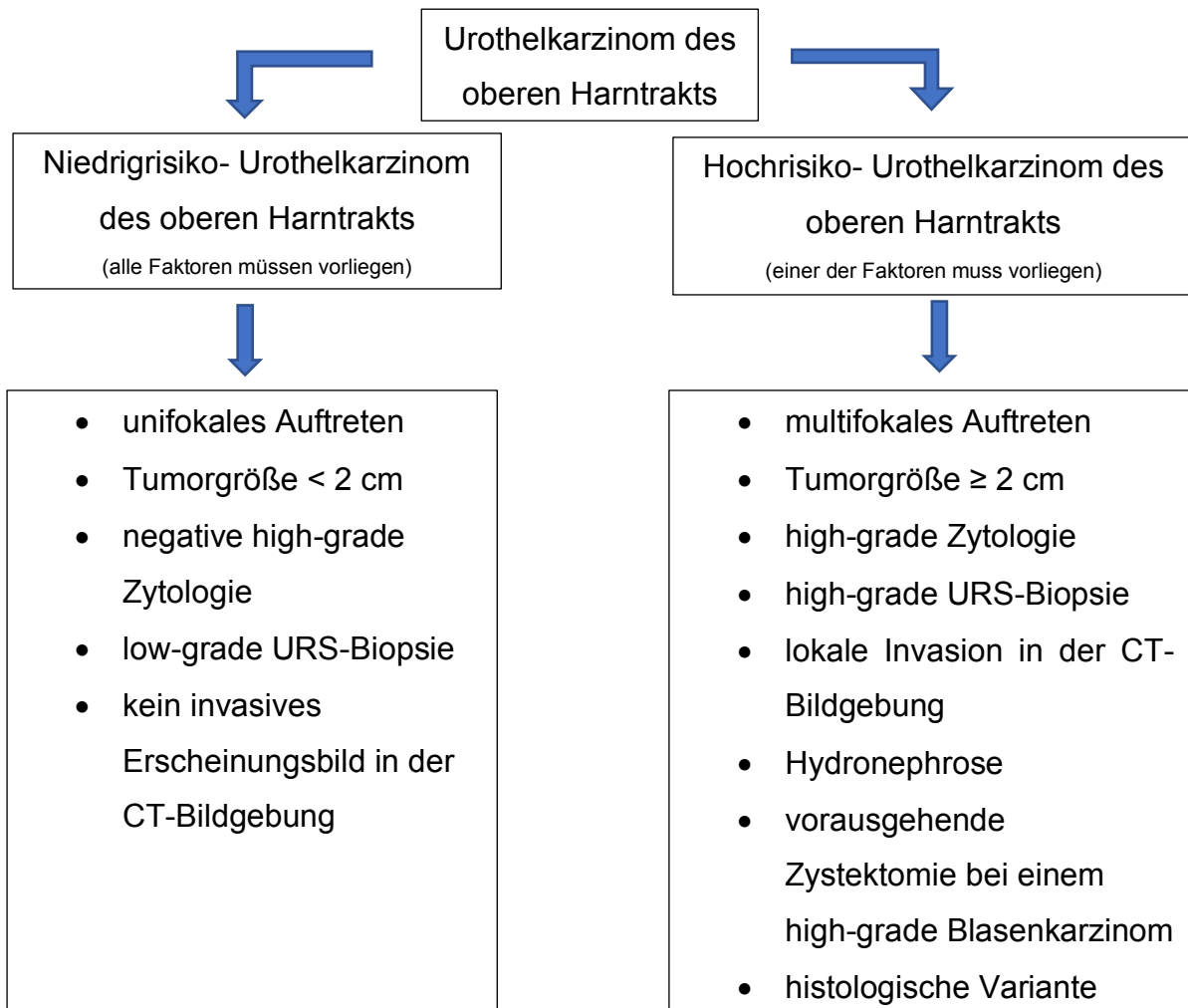


Abbildung 1: Risikostratifizierung für nicht-metastasierte Urothelkarzinome des oberen Harntrakts, Quelle: EAU⁵

2.5 Klinik und Diagnostik

2.5.1 Symptome

Das häufigste Erstsymptom bei Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts ist mit 75 – 82% die schmerzlose Hämaturie, also ein blutiger Urin.¹ Diese kann mit bloßem Auge – makroskopisch – oder lediglich unter dem Mikroskop – mikroskopisch – zu sehen sein. Schmerzen, vor allem im Flankenbereich, sind das zweithäufigste Symptom. Sie entstehen aufgrund einer Obstruktion des Ureters entweder durch Blutkoagel oder seltener den Tumor selbst. Auch eine lokale Ausbreitung des Tumors oder bereits vorhandene Metastasen in anderen Organen können zu Schmerzen führen.²⁴ Andere Symptome wie ein Tastbefund des Tumors, Zeichen eines Harnwegsinfekts (wie häufiger Harndrang) oder eine B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) treten meist erst in fortgeschrittenen Stadien und nicht zu Beginn der Erkrankung auf.²⁴

In zehn bis 15 Prozent der Fälle haben die Patienten keinerlei Symptome. Diese Diagnosen eines Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts sind reine Zufallsbefunde, die beispielsweise in einem Abdomen-CT sichtbar werden. Auch im Rahmen der Nachsorge eines Blasenkarzinoms können Befunde bei asymptomatischen Patienten entdeckt werden.¹

2.5.2 Klinische Untersuchung und Labor

Jeder Diagnosestellung sollte neben apparativen Methoden eine Anamnese sowie körperliche Untersuchung vorausgehen. Hierbei ist auf den Allgemeinzustand, zum Beispiel Tumorkachexie, sowie das Abfragen einer möglichen B-Symptomatik und vorhandener Risikofaktoren wie Rauchgewohnheiten, berufliche Exposition und familiäre Häufung von Tumorerkrankungen zu achten. Im Falle des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts ist darüber hinaus eine urologische Untersuchung vorzunehmen, insbesondere weil eine Beteiligung der Harnblase auszuschließen ist.

Anhand einer Blutprobe sollten im Labor folgende Werte bestimmt werden: ein Blutbild mit den Standardparametern, Gerinnungsparameter vor Therapiebeginn, Elektrolyte, Säure-Basen-Haushalt, Nierenfunktionsparameter wie Kreatinin, Harnstoff, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Akute-Phase-Proteine, z.B. C-reaktives Protein (CRP). Anhand dieser Werte lassen sich erste Aussagen zur Prognose sowie Therapie

treffen. So wirken sich beispielsweise eine schlechte Nierenfunktion, CRP-Erhöhung, Anämie oder Thrombozytose prognostisch ungünstig aus.¹

2.5.3 Bildgebung

Die Ultraschalluntersuchung ist ein schnell durchführbares und kostengünstiges Verfahren, allerdings ist es stark abhängig von der Expertise des durchführenden Untersuchers und daher als alleinige Diagnostik nicht empfohlen. Die Ultraschalluntersuchung eignet sich zum Nachweis größerer intraluminaler Tumore sowie der Bestimmung des Grades einer bestehenden Hydronephrose.¹

Die CT des Abdomens mit urographischer Phase ist der Goldstandard in der Diagnostik des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts. Für Tumoren zwischen fünf und zehn Millimetern liegt die Sensitivität bei 96% und die Spezifität bei 99%, womit das Verfahren so genau wie keine andere Bildgebung ist. Je kleiner der Tumor ist, desto geringer sind Sensitivität und Spezifität. Eine besondere Schwierigkeit stellen flache Läsionen (Carcinoma in situ) dar. Diese hoch aggressiven Tumore werden somit häufig erst im infiltrativen Stadium entdeckt.²⁵ Mit der CT kann nicht nur der Lokalbefund, sondern auch die Ausbreitung des Tumors in andere Regionen detektiert werden (Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen oder Organabsiedlungen). Die Untersuchung wird daher zwingend von Abdomen und Becken sowie dem Thorax durchgeführt. Darüber hinaus können mit der CT prognostische und therapeutische Aussagen getroffen werden. So gilt beispielsweise eine Hydronephrose als prognostisch ungünstiges Zeichen. Mithilfe der CT wird außerdem die Indikation zur RNU gestellt und Patienten, die für eine organerhaltende Therapie in Frage kommen, können detektiert werden.¹

Die Genauigkeit der Magnetresonanztomographie (MRT) ist vergleichsweise schlecht. Tumore unter zwei Zentimetern können nur mit einer Sensitivität von 75% detektiert werden. Auch die Bestimmung der Tumorausbreitung gestaltet sich schwierig, da beispielsweise keine Lungenfiliae dargestellt werden können.²⁶ Die MRT eignet sich also nur dann, wenn eine CT nicht durchgeführt werden kann, zum Beispiel wegen einer Kontrastmittelallergie oder einer eingeschränkten Nierenfunktion. Allerdings ist auch bei der MRT die Gabe von Gadolinium-basiertem Kontrastmittel unter einer GFR von 30 ml/min absolut kontraindiziert.¹

Heutzutage spielt die klassische Ausscheidungsurographie in der Diagnostik eines Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts keine Rolle mehr, da zu häufig falsch-negative Befunde auftreten. Die retrograde Urographie ist hingegen genauer und wird häufig bei Erstabklärung einer Hydronephrose eingesetzt. Mit einer Sensitivität von 75% liegt die Genauigkeit dieser Untersuchung unter jener der schnittbildgebenden Verfahren.^{27,1}

Die Szintigraphie verfolgt in der Diagnostik des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts zwei Ziele. Zum einen kann bei einer organerhaltenden Therapie mithilfe der ^{99m}Tc-MAG-III-Szintigraphie die Seitenfunktion und somit die Erhaltungswürdigkeit bestimmt werden. Zum anderen eignet sich die Ganzkörperszintigraphie für die Ausbreitungsdiagnostik und kann so im fortgeschrittenen Stadium Knochenmetastasen detektieren. Bei Vorliegen eben dieser benötigt es eine weitere Röntgendarstellung der auffälligen Knochengebiete.¹

2.5.4 Zytologie und Tumormarker

Die Urinzytologie hat in der Diagnostik des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts nicht den gleichen Stellenwert wie beim Harnblasenkarzinom. Das Ergebnis ist einerseits stark abhängig von der Expertise des Untersuchers und andererseits anfällig für falsch-positive Befunde bei vorheriger Manipulation des Harntrakts. Vor geraumer Zeit wurde die Ansicht vertreten, zwingend eine ergänzende Biopsie zu benötigen.²⁸ Mittlerweile ist man zu der Erkenntnis gelangt, dass eine abnorme Zytologie auf ein hochgradiges Urothelkarzinom des oberen Harntrakts hinweisen kann, wenn die Blasenzystoskopie unauffällig ist und kein CIS in der Blase und der prostatichen Urethra vorliegt.⁵ In einer Studie (n=45) wurden mit der Barbotage-Zytologie bis zu 91% der Karzinome erkannt. Die Barbotage-Zytologie zeigte somit die gleiche Effizienz wie eine Biopsie bezüglich des Nachweises von Tumorzellen.²⁹ Die Leitlinien der EAU empfehlen die Durchführung einer diagnostischen URS und Biopsie, wenn Bildgebung und Zytologie für die Diagnose und/ oder Risikostratifizierung des Tumors nicht ausreichen.⁵ Die Beurteilung der Zytologie erfolgt wie beim Harnblasenkarzinom anhand der Einteilung nach Papanicolaou in fünf Grade, wobei Grad 4 und 5 als positiv gelten. Die Malignitätskriterien sind eine zunehmende Größe der Zellkerne im Vergleich zum Zytoplasma, eine Entrundung der Zellkerne sowie Nukleolen, eine Hyperchromasie (Transparenzverlust des Zellkerns), Unregelmäßigkeiten in der Kernmembran sowie grobkörnige Klumpen von Chromatin.¹

Molekulare Tumormarker können per se auch für die Diagnostik im oberen Harntrakt eingesetzt werden, allerdings sind sie noch nicht ausreichend untersucht und daher nicht uneingeschränkt zu empfehlen. Bedeutende Marker sind beispielsweise der FISH-Test (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung), die Immunzytologie (Ucyt +), das Nuclear matrix protein (NMP22) und das Bladder tumor antigen (BTA-Stat).¹

2.5.5 Endoskopie

Die Endoskopie kann sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eingesetzt werden. In der Diagnostik wird dabei zumeist der retrograde Zugangsweg gewählt. In der Regel spiegelt der Untersucher bis ins Nierenbecken – man spricht von einer URS. In Kombination mit der CT-Bildgebung ist die URS die beste Methode zur Diagnosestellung und Stadieneinteilung.⁵ Darüber hinaus hilft die URS bei der Entscheidung zwischen RNU und organerhaltenden Verfahren.³⁰

Ziele hierbei sind die Sicherung der Diagnose (maligne versus benigne), die Bestimmung der Tumorlokalisation sowie der Tumoreigenschaften, wie beispielsweise Anzahl, Größe und Form (papillär oder solide). Darüber hinaus werden mithilfe der URS Biopsien und Etagenzytologien gewonnen sowie die Erreichbarkeit des Tumors erhoben, was für bestimmte Techniken eine wichtige Rolle spielt.¹

Ob eine präoperative URS im Nachhinein zu einem vermehrten intravesikalen Wiederauftreten führt, ist umstritten. Es existieren sowohl Studien, die dies belegen³¹ als auch solche, die den Zusammenhang widerlegen.³²

2.6 Therapeutische Ansätze

2.6.1 Operative Therapie des Niedrigrisiko-Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts

Im Falle eines Niedrigrisiko-Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts sollten organerhaltende Verfahren bevorzugt zum Einsatz kommen, da sie mit einer geringeren Morbidität, aber gleichem Therapieergebnis im Vergleich zur RNU einhergehen.³³ Besondere Bedeutung kommt der organerhaltenden Chirurgie bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Einzelniere zu.

Ureterorenoskopie

Wie bereits im Kapitel Endoskopie erwähnt, eignet sich dieses Verfahren nicht nur diagnostisch, sondern auch therapeutisch. Über einen retrograden Zugang in das Hohlsystem wird der Tumor per Resektion oder Laserkoagulation vollständig entfernt.³⁴ Aufgrund der schlechter vorzunehmenden Risikostratifizierung im Vergleich zur RNU und dem somit verbleibenden Risiko einer Progression, sind eine frühe *second-look URS* sowie eng getaktete Kontrollen notwendig.³⁵

Perkutaner Zugang

Der perkutane Zugangsweg eignet sich für Niedrigrisiko-Urothelkarzinome des oberen Harntrakts des Nierenbeckens, die selbst mit dem flexiblen Ureterorenoskop teils schwer zu erreichen sind. Jedoch wird der perkutane Zugang immer weniger genutzt, da er ein Risiko der Verschleppung von Tumorzellen birgt und sich die Technik und Möglichkeiten der Endoskopie stetig verbessern.³⁶

Uretersegmentresektion

Die Uretersegmentresektion unterscheidet sich je nach Lage des Tumors. In den proximalen zwei Dritteln des Ureters weist dieser Eingriff eine höhere Misserfolgsrate auf als im distalen Drittel.³⁷ Distale Tumoren werden mit einer distalen Ureterektomie und Ureterozystoneostomie mittels Psoas-Hitch oder Boari-Flap behandelt. Für Harnleitertumoren im mittleren Drittel wird eine Uretersegmentresektion und Ureteroureterostomie angewandt. Bei proximalen Harnleitertumoren und Nierenbeckentumoren ist der Nierenerhalt technisch schwierig und wird selten durchgeführt. Operative Möglichkeiten sind die Pyelotomie und offene Tumorabtragung, die Teilresektion des Nierenbeckens oder eine Nierenteilresektion, zum Beispiel die Oberpolresektion bei Tumoren des oberen Kelchsystems. Im Falle von multifokalen Harnleitertumoren kommt in seltenen, ausgewählten Fällen eine subtotale Ureterektomie mit Ileumersatz zum Einsatz.³⁸

2.6.2 Operative Therapie des Hochrisiko-Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts

Die radikale Nephroureterektomie ist die Standardtherapie für das Hochrisiko-Urothelkarzinom des oberen Harntrakts – unabhängig von der Lokalisation des Tumors. Im Folgenden soll auf wichtige Prinzipien für eine erfolgreiche RNU eingegangen werden, betreffend den Zugangsweg, die Exzision der Blasenmanschette sowie die Lymphknotendissektion.

Zugangsweg

Die RNU kann sowohl offen als auch laparoskopisch durchgeführt werden. Lange herrschten Diskussionen über die Qualität und Vergleichbarkeit dieser beiden Zugangswege mit Favorisierung des offenen Verfahrens. Mittlerweile ist man zu dem Erkenntnis gelangt, dass der offene, laparoskopische oder roboterassistierte Zugangsweg gleichwertige Therapieergebnisse für organbegrenzte Urothelkarzinome des oberen Harntrakts liefern.⁵ Anlässlich dieser Fragestellung wurden verschiedene Studien durchgeführt, beispielsweise eine multiinternationale, multizentrische Studie von 2012, mit dem Ergebnis, dass der operative Zugangsweg nicht mit dem Überleben der Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts korreliert.³⁹ Für nicht-organbegrenzte Urothelkarzinome des oberen Harntrakts existiert jedoch tatsächlich ein Unterschied. Invasive oder große Tumore (T3/T4 und/oder N+/M+) stellen eine Kontraindikation für die minimal-invasive RNU dar, weil das Therapieergebnis im Vergleich zum offenen Zugang schlechter ist.⁴⁰

Für das unterschiedliche Therapieergebnis der Zugangswege gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Einerseits bietet die minimal-invasive Operation mehrere Vorteile. Die Kamera ermöglicht eine vergrößerte Darstellung der Organe. Anstelle des Flanken- sowie Schnitts im unteren Bauchraum werden über sehr kleine Schnitte die Kamera und Arbeitsinstrumente in den Bauchraum eingeführt. Das Präparat aus Niere und Harnleiter, welches das Tumorgewebe enthält, wird über einen Bergeschnitt entfernt. Insgesamt resultieren beim laparoskopischen Verfahren also geringere Schnittflächen. Dies führt zu einem niedrigeren postoperativen Schmerzmittelverbrauch, einer besseren Wundheilung, einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts sowie einer schnelleren Belastbarkeit und Arbeitsfähigkeit der Patienten.⁴¹ Andererseits untersuchten Studien die retroperitoneale Streuung von Metastasen sowie das Auftreten von Metastasen entlang des Weges des Trokars. Dies kann Folge einer Manipulation von großen Tumoren in einer pneumoperitonealen Umgebung sein, wie sie durch das Einbringen von Gas in den Bauchraum im Rahmen der Laparoskopie entsteht. Zwar wurde kein klinisch signifikantes Risiko für die Streuung von Tumorzellen durch den laparoskopischen Zugang festgestellt, allerdings gab es eine geringe Anzahl von Patienten (n=6 bei 116 untersuchten Fällen), die ein solches Rezidiv zeigten.⁴² Daher gilt es, den direkten Kontakt zwischen Tumor und Instrumenten zu vermeiden, für die Prozedur ein geschlossenes System zu verwenden

(Endobag für die Tumorentnahme), Niere und Ureter en bloc mit Blasenmanschette zu entfernen sowie bei nicht-organbegrenzten Tumoren den offenen Zugangsweg zu wählen.⁵

Blasenmanschette

Die Entfernung des distalen Harnleiters mithilfe einer Blasenmanschette wird durchgeführt, da ansonsten in 30% der Fälle ein Stumpfrezidiv entstehen kann. Dabei wird die Einmündung des Harnleiters in die Blase mit dem umliegenden Blasengewebe entfernt. Die entstandene Öffnung wird im Anschluss mit Blasennähten erneut verschlossen.³⁸

Lymphadenektomie

Abhängig von der Tumorlokalisation wird die Lymphknotendissektion im Lymphabflussgebiet des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts durchgeführt: Bei proximalen und mittleren Ureterkarzinomen findet eine aortale-, interaortocavale- oder cavale- und bei distalen Ureterkarzinomen eine pelvine Lymphadenektomie statt.³⁸ Die Lymphknotendissektion verbessert das tumorspezifische Überleben und verringert das Risiko eines Rezidivs. Insbesondere profitieren Patienten mit einem muskelinvasiven Tumor ($\geq pT2$) davon.⁴³ Obwohl das Risiko für Lymphknotenmetastasen bei Ta, Tis oder T1 Tumoren sehr gering ist, sollte auch bei diesen Patienten eine Lymphadenektomie in Erwägung gezogen werden, da das präoperative Staging fehlerhaft sein kann.⁴⁴ Selbst klinisch⁴⁵ oder pathologisch⁴⁶ Lymphknoten-negative Patienten (cN0 oder pN0) zeigen ein verbessertes Überleben, wenn eine Lymphadenektomie durchgeführt wird.

2.6.3 Perioperative Chemotherapie

Die perioperative Chemotherapie kann vor der OP (neoadjuvant) oder nach der OP (adjuvant) durchgeführt werden. Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie konnten ein gutes Ansprechen der Tumorzellen mit daraus folgender Herunterstufung des pathologischen Stagings nachweisen. Von den 61 geeigneten Patienten erhielten 25 eine neoadjuvante Chemotherapie. Nur 20% von ihnen zeigten einen $\geq pT2$ -Tumor im Vergleich zu 64% der Patienten, die direkt eine RNU erhielten. Außerdem zeigten sich niedrigere Rezidiv- sowie Mortalitätsraten im Vergleich zur alleinigen RNU.⁴⁷ Auch die adjuvante Chemotherapie bestehend aus einer Gemcitabin-Platin-Kombination mit Beginn innerhalb der ersten 90 Tage nach erfolgter RNU weist im

Vergleich zur alleinigen RNU eine deutliche Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens auf. Insbesondere profitieren Patienten mit einem pT2–pT4-, N-positiven- oder LN-positiven- sowie M0-Staging.⁴⁸ Das Problem der adjuvanten Chemotherapie ist die oftmals eingeschränkte Nierenfunktion nach erfolgter RNU. Infolgedessen kann nicht die volle Dosis der Cisplatin-basierten Therapie verabreicht werden.⁴⁹

2.6.4 Einsatz topischer Wirkstoffe

Topische Wirkstoffe kommen vor allem in Form der postoperativen intravesikalen Instillation zum Einsatz. Dabei wird den Patienten zwei bis zehn Tage nach der RNU eine Einzeldosis eines Chemotherapeutikums wie Mitomycin C oder Pirarubicin in die Harnblase appliziert. Studien konnten zeigen, dass somit die Rate für das Auftreten eines Rezidivs in der Harnblase für die ersten Jahre nach der OP deutlich gesenkt werden konnte.⁵⁰ Die Rate an Harnblasenrezidiven liegt bei Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts nach erfolgter RNU bei 22 – 47%.⁵¹

Die Studienlage bezüglich einer adjuvanten Instillationstherapie des oberen Harntrakts nach organerhaltender Chirurgie ist inkongruent, die Wirksamkeit ist fraglich.⁵² Dabei wird Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) – eine Aufbereitung aus lebenden Bakterien – oder Mitomycin antegrad über eine Nephrostomie oder retrograd über eine Mono-J-Schiene appliziert.

2.6.5 Strahlentherapie

Die Datenlage zu einer adjuvanten Strahlentherapie für Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts ist unklar. Weder über die alleinige Wirkung noch einen Nutzen als Ergänzung zur Chemotherapie können zum jetzigen Zeitpunkt klare Empfehlungen formuliert werden.⁵³

2.6.6 Therapie bei metastasiertem Urothelkarzinom

Chirurgische Therapie

Die Durchführung einer RNU bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts scheint eine Verbesserung sowohl des tumorspezifischen- als auch Gesamtüberlebens zu bewirken. Einige Studien haben sich mit diesem Thema beschäftigt, allerdings ist die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert.⁵⁴ Vorteilhaft für den Therapieerfolg ist eine zusätzliche Cisplatin-basierte Chemotherapie⁵⁵ sowie das einseitige Vorhandensein von Metastasen.⁵⁶ Die RNU sollte als palliative Behandlung

symptomatischen Patienten angeboten werden.⁵ Es gibt keine Studien zur Resektion von Metastasen bei Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts. Einzig bei gleichzeitigem Vorliegen von einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts und Harnblasenkarzinom ist eine Metastasenresektion mit einem verbesserten Überleben assoziiert, wenn die erwartete Überlebenszeit bei über sechs Monaten liegt.⁵⁷

Systemische Therapie

Sowohl für Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom als auch Urothelkarzinom des oberen Harntrakts stellt eine platinbasierte Chemotherapie, insbesondere mit Cisplatin, eine wirkungsvolle Erstlinientherapie dar. Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht in Frage kommen, kann eine Immuntherapie in Form von programmed death-1 (PD1) – oder programmed death-ligand 1 (PD-L1) – Inhibitoren angeboten werden. Darunter zählen beispielsweise Avelumab, Atezolizumab und Pembrolizumab.⁵

Patienten mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer platinbasierten Kombinationschemotherapie wird als Zweitlinientherapie die Gabe eines Checkpoint Inhibitors wie Pembrolizumab, Atezolizumab oder Nivolumab empfohlen. Vinflunine kommen zum Einsatz, wenn eine Immuntherapie nicht möglich ist oder alternativ als Drittlinientherapie.⁵

2.7 Eigene Fragestellung

Das Urothelkarzinom des oberen Harntrakts ist eine seltene Entität und macht nur fünf bis zehn Prozent der Urothelkarzinome aus (siehe Kapitel

Epidemiologie und Ätiologie).¹ Es ist von großer Bedeutung, diese Entität weiter zu untersuchen und besser zu verstehen, um auch diesem kleinen Patientenkollektiv eine Diagnostik und Stadien-gerechte Therapie bieten zu können. Obwohl unterschiedliche Studien durchgeführt wurden und teilweise aussagekräftige Ergebnisse erzielen konnten, gibt es noch immer einige ungeklärte Fragen. Angefangen bei der Krankheitsentstehung von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts ist aktuell lediglich für die Risikofaktoren Rauchen und Aristolochiasäure eine starke Evidenz vorhanden (siehe Kapitel Risikofaktoren).⁵ Auch in der Diagnostik herrscht beispielsweise Uneinigkeit darüber, ob die präoperative URS anschließend zu einer erhöhten Rate von intravesikal Rezidiven führt (siehe Kapitel Endoskopie).^{31,32}

Anlass für eine weitere Diskussion bietet die Frage nach der idealen Therapie des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts. Die Leitlinien der EAU empfehlen als Standardtherapie für das nicht-metastasierte Hochrisiko-Urothelkarzinom des oberen Harntrakts die offene RNU mit Blasenmanschette – unabhängig der Lokalisation des Tumors. Darüber hinaus weist die aktuelle Datenlage äquivalente Ergebnisse für die laparoskopische RNU nach und wird daher ebenso empfohlen (siehe Kapitel 0Zugangsweg).⁵ An dieser gespaltenen Empfehlung scheidet sich die Meinung von Experten, die seit Jahren darüber diskutieren, ob bei nicht-metastasierten Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts der laparoskopische- ebenso sicher wie der offene Zugangsweg der RNU ist. Einerseits wird die laparoskopische RNU immer häufiger durchgeführt und liefert somit Daten für die Erstellung neuer Metaanalysen. Diese belegen, dass der laparoskopische- dem offenen Zugangsweg nicht unterlegen ist.³⁹ Andererseits existieren retro- sowie prospektive Daten, die auf eine Unterlegenheit des laparoskopischen- im Vergleich zum offenen Verfahren bezüglich der Überlebensraten hinweisen. Die einzige prospektive Studie, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigte, untersuchte 80 Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, die entweder eine laparoskopische- oder offene RNU erhielten. Dabei wurde festgestellt, dass in der Subgruppe von Patienten mit pT3/4/Hochrisiko-Urothelkarzinom des oberen Harntrakts bessere tumorspezifische- sowie metastasenfreie Überlebensraten resultierten, wenn eine offene- anstelle der laparoskopischen RNU durchgeführt wurde.⁴⁰

Mit mehr als einem Jahrzehnt Erfahrung sowohl in der Durchführung der offenen- als auch laparoskopischen RNU bei Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts erfolgte die Untersuchung folgender Hypothese: Es besteht kein Unterschied der Überlebensraten bei Patienten mit nicht-metastasiertem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts hinsichtlich des Zugangswegs der RNU (laparoskopisch versus offen). Um diese Hypothese zu untersuchen, wurden retrospektive Patientendaten aus institutionsinternen Datenbanken (ORBIS und Gießener Tumor Dokumentationssystem (GTDS)) verwendet (siehe Kapitel Material und Methodik).

Sekundär sollte diese Arbeit untersuchen, in wie weit die Durchführung einer präoperativen URS bei Patienten mit nicht-metastasiertem Urothelkarzinom des

oberen Harntrakts Unterschiede im Gesamtüberleben und dem rezidivfreien Überleben bewirkt.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Für die Untersuchung der Hypothese, es bestehe kein Unterschied der Überlebensraten bei Patienten mit nicht-metastasiertem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts hinsichtlich des Zugangswegs der RNU (laparoskopisch versus offen), erfolgte die Durchführung einer retrospektiven Datenauswertung in Form einer Kohortenstudie. Hierbei wird von einem Faktor ausgegangen, etwa einer bestimmten Therapie – in diesem Fall bezogen auf den Zugangsweg der RNU. Aus den Patientendaten der untersuchten Kohorte wird dann bestimmt, ob erwünschte – oder unerwünschte – Ereignisse nach einer gewissen Zeit aufgetreten sind – in diesem Fall bezogen auf die Überlebensrate. Derartige Ereignisse bzw. Ergebnisse sind geeignet, grundlegende Hypothesen zu (Neben-) Wirkungen von Therapien zu veri- oder falsifizieren, sofern sie innerhalb der Kohorte statistisch signifikant sind. Darüber hinaus können sie zur Entwicklung neuer Hypothesen führen.⁵⁸

Als sekundäres Ziel wurde untersucht, ob die Durchführung einer präoperativen URS bei Patienten mit nicht-metastasiertem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts zu Unterschieden im Gesamtüberleben und dem rezidivfreien Überleben führte.

Einen Zeitraum von zehn Jahren umfassend, wurden Daten von Patienten mit nicht-metastasiertem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts erhoben, die in der Uniklinik Frankfurt in Behandlung sind/ waren. Erhoben wurden verschiedene Informationen zu allgemeinen Patientencharakteristika, Vor- und Begleiterkrankungen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Als Quelle dienten hierbei einerseits die universitätsinterne Datenbank ORBIS und andererseits das GTDS des Universitären Zentrums für Tumorerkrankungen (UCT) (siehe Kapitel Material/ Software).

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Hierin werden die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen vom Weltärztebund festgelegt.⁵⁹ Darüber hinaus wurde die Studie vom lokalen Ethikkomitee der Universitätsklinik Frankfurt (Nummer: SUG-3-2019) bewilligt.

3.2 Studienpopulation

Patienten, die älter als 18 Jahre und wegen eines histologisch gesicherten Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts zwischen 01/2010 und 10/2020 im

Universitätsklinikum Frankfurt in Behandlung waren, wurden retrospektiv identifiziert und in die Studie eingeschlossen (n=122). Patienten mit klinischem Verdacht auf Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose (n=23), keiner/ anderer chirurgischer Therapien als der RNU (n=32) oder fehlenden Daten bezüglich des chirurgischen Zugangswegs (n=8) wurden von der Studie ausgeschlossen. Diese Selektion resultierte in einem Kollektiv von 59 RNU-Patienten.

Die Entscheidung bezüglich des operativen Zugangswegs (laparoskopisch versus offen) erfolgte nach Abwägung der jeweiligen Patientencharakteristika. Präoperativ wurde eine ausführliche Aufklärung und Beratung bezüglich der unterschiedlichen Operationsmethoden vorgenommen. Für die laparoskopische RNU wurde ein transperitonealer oder retroperitonealer Zugangsweg verwendet. Offene RNUs wurden per Flankenschnitt kombiniert mit einem Unterbauchschnitt durchgeführt. Eine regionale oder erweiterte Lymphadenektomie wurde auf Grundlage der klinischen Präsentation sowie der Entscheidung des Operateurs vollzogen.

Als primäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben festgelegt. Ein Lokalrezidiv oder das Auftreten von (Fern-)Metastasen wurden, wenn nicht anders beschrieben, als Rezidiv definiert.

3.3 Material/ Software

3.3.1 Verwendete Datenbanken

Für die Untersuchung der Hypothese wurden Daten von Patienten mit histologisch gesichertem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, die zwischen 01/2010 und 10/2020 im Universitätsklinikum Frankfurt in Behandlung waren, aus zwei unterschiedlichen Programmen bzw. Datenbanken – ORBIS und GTDS – gesichtet. ORBIS ist ein Krankenhausinformationssystem, das von vielen Kliniken verwendet wird. Es soll eine „ganzheitliche Steuerung von Klinikprozessen [und] eine Rundumsicht auf die Patientenbehandlung“ ermöglichen.⁶⁰ Für jeden Patienten wurde eine umfassende Recherche der Arztbriefe, OP-Berichte und Tumorboardbeschlüsse sowie der radiologischen-, pathologischen- und Laborbefunde durchgeführt.

Das Gießener Tumordokumentationssystem widmet sich der Tumordokumentation, welche unerlässlich für eine leitliniengerechte onkologische Betreuung ist. GTDS hat es sich zur Aufgabe gemacht, „den Erkrankungsverlauf einschließlich von

Folgeerkrankungen und langfristigen Nebenwirkungen in Abhängigkeit von zum Beispiel Erkrankungsstand und Primärtherapie abzubilden.“⁶¹ Ein Patient bzw. seine Erkrankung werden anhand verschiedener Masken abgebildet, wodurch sich oftmals sehr komplizierte und langwierige Verläufe übersichtlich darstellen lassen. Es gibt Masken für Diagnose, Therapie (operativ, Bestrahlung, internistisch), Verlauf sowie Abschluss.

3.3.2 Datenerfassung

Allgemeine Patientencharakteristika

Hinsichtlich der Daten wurden zunächst die allgemeinen Patientencharakteristika, wie Geschlecht, Alter (bei Diagnose), Body-Mass-Index (BMI in kg/ m², Einteilung in drei Kategorien: < 25, 25 - 29,9, ≥ 30) oder Rauchstatus (Einteilung in drei Kategorien: aktiv/ ehemalg, nie, unbekannt) betrachtet. Anhand des Karnofsky-Index erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Kategorien: > 80% oder < 80%. Der Karnofsky Index (englisch: Karnofsky Performance Status Scale) ist eine Skala, die dabei hilft, die körperliche Aktivität und Selbstversorgung von Patienten mit bösartigen Tumoren einzuschätzen. Bei keinerlei Einschränkungen können maximal 100% erreicht werden. Null Prozent entsprechen hingegen dem Tod.⁶² Abschließend erfolgte die Datenerhebung hinsichtlich der letzten Statusinformation. Unterschieden wurde zwischen lebenden Patienten ohne bzw. mit Nachweis eines Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts, Tod durch ein Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, Tod anderer Ursache und Tod unbekannter Ursache. Im Todesfall wurden das Todesdatum und die Zeit zwischen Diagnose und Tod vermerkt. Analog dazu wurde im Falle eines Rezidivs die Zeit zwischen Erstdiagnose und Rezidivaufreten vermerkt.

Komorbidityäten und Vorerkrankungen

Zur Erfassung der Komorbidityäten bzw. Vorerkrankungen wurden die medizinischen Unterlagen nach dem Auftreten vorheriger Karzinome, eines vorherigen nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms (NMIBC_a), eines zeitgleich diagnostizierten Blasenkarzinoms oder des Lynch-Syndroms gesichtet.

Die Einschätzung des Sterberisikos des Patienten außerhalb seiner Krebserkrankung erfolgte anhand des Charlson-Komorbidityätsindex, englisch: *Charlson Comorbidity Index* (CCI). Die Patienten wurden anhand des Gesamtwerts in drei Gruppen eingeteilt: ≤ 4, 5 - 6, > 6 Punkte.⁶³ Je mehr Punkte in diesem Score erzielt werden,

desto geringer ist die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Ein Punkt wird jeweils für folgende Krankheiten vergeben: Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, Ulkuskrankheit, leichte Lebererkrankung und Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden). Zu den Erkrankungen, die mit zwei Punkten bewertet sind, gehören eine Hemiplegie, mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung, Tumorerkrankung, Leukämie sowie ein Diabetes mellitus mit Endorganschäden und Lymphom. Drei Punkte werden für eine mäßig schwere sowie schwere Lebererkrankung und sechs Punkte für einen metastasierten soliden Tumor oder AIDS verteilt. Außerdem wird auch das Lebensalter in die Berechnung mit einbezogen.⁶⁴

Diagnostische Merkmale

Mit diagnostischen Verfahren wurden verschiedene Merkmale untersucht, wie das Vorhandensein einer Hydronephrose im Ultraschall, die Angabe des maximalen Tumordurchmessers mit einer präoperativen Bildgebung (CT/ MRT) und ein Tumornachweis mithilfe der Urinzytologie (negativ, *low-* oder *high-grade*). Für die URS im Speziellen wurden folgende Daten erhoben: die Lokalisation des Tumors (Nierenbecken, proximaler- oder distaler Harnleiter), Tumorarchitektur (papillär oder sessil), Multifokalität, Existenz eines begleitenden CIS, Grading (*low-* oder *high-grade*), T-Stadium und lymphovaskuläre Invasion. Klinische Daten umfassten Primärsymptome wie Hämaturie, Schmerzen, positiver Tastbefund sowie ob es sich bei der Diagnose um einen Zufallsbefund handelte.

Therapieverlauf

Für eine korrekte Abbildung des Therapieverlaufs waren zunächst das Therapiedatum und die Art der Therapie entscheidend. Andere Therapien als die RNU umfassten Bestrahlung, nierenerhaltende Chirurgie und Chemotherapie. Das Hauptaugenmerk lag auf der RNU. Hierzu erfolgte die spezifische Datenerhebung folgender Charakteristika: Zugangsweg (offen, laparoskopisch oder roboter-assistiert), Exzision einer Blasenmanschette, Tumorlokalisierung (Nierenbecken, proximaler- oder distaler Harnleiter), OP-Dauer, Blutverlust, Lymphadenektomie (Anzahl der entfernten- und positiven Lymphknoten), Nachweis positiver Absatzränder (R0, R1, R2, RX), Grading (G1-4 bzw. *low-*, *intermediate-* und *high-grade*), TNM-Klassifikation, lymphovaskuläre

Invasion, begleitendes CIS, Multifokalität, Histologie (urothelialer- oder anderer Typ), Tumorarchitektur (papillär oder sessil), Tumornekrose, postoperative intravesikale Instillation (keine, Mitomycin (MMC), Anthrazykline (Doxorubicin oder Rivarubicin), andere) sowie prä- und postoperative Laborwerte. Bei einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie interessierte das Schema (Cisplatin- oder nicht-Cisplatin-basiert), ob eine Antikörpertherapie vorgenommen wurde sowie die prä- und posttherapeutischen Laborwerte.

Rezidivauftreten

Im Falle eines Rezidivs wurde die Zeit zwischen Erstdiagnose und Rezidivauftreten und die Lokalisation (Lokalrezidiv, kontralaterale Seite, Blasenrezidiv, regionäre Lymphknoten, Fernmetastasen: Retroperitoneum, Lymphknoten, Knochen, Leber, Lunge, viszeral, abdominal, andere) dokumentiert. Im Falle einer durchgeführten Therapie wurde auch diese dokumentiert (keine, OP, Chemotherapie, Bestrahlung, Transarterielle Chemoembolisation). Im Falle einer Chemotherapie wurden das Schema (Cisplatin- oder nicht-Cisplatin-basiert), eine mögliche Antikörpertherapie; die Zyklusanzahl sowie die posttherapeutischen Laborwerte dokumentiert. Wurde eine OP durchgeführt, waren neben den prätherapeutischen Laborwerten insbesondere die Daten der neuen Pathologie von Bedeutung: Nachweis positiver Absatzränder (R0, R1, R2, RX), Grading (G1-4 bzw. *low-*, *intermediate-* und *high-grade*), TNM-Klassifikation, Anzahl der entfernten- und positiven Lymphknoten, lymphovaskuläre Invasion, begleitendes CIS, Histologie (urothelialer- oder anderer Typ), Tumorarchitektur (papillär oder sessil) und Tumornekrose.

3.4 Statistische Auswertung

Die deskriptiven Statistiken umfassten Häufigkeiten und Proportionen für kategorische Variablen sowie Mediane und Interquartilsbereiche (IQR) für kontinuierliche Variablen. Das Chi-Quadrat, der t-Test und der Kruskal-Wallis-Test bewerteten die Unterschiede zwischen den Kohorten.

Als erstes wurden die eingeschlossenen Patienten nach der Art des Zugangswegs - laparoskopisch oder offen – tabellarisch erfasst. Zweitens erfolgte die Durchführung von Kaplan-Meier-Analysen, die das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben bezüglich laparoskopischem bzw. offenem chirurgischen Ansatz untersuchten. Drittens wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt, um Unterschiede im

rezidivfreien Überleben je nach präoperativem URS-Status in derselben Kohorte und unabhängig vom chirurgischen Ansatz zu ermitteln.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistikpaket R 3.4.3 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt, wobei ein beidseitiges Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt wurde.⁶⁵

4. Ergebnisteil

4.1 Deskriptive Behandlungsmerkmale

Von den 59 geeigneten Patienten, die sich einer RNU unterzogen, wurden 29% (n=17) laparoskopisch- und 71% (n=42) offen nephroureterektomiert. Ein intraoperativer Wechsel des Operationsverfahrens von laparoskopisch zu offenen fand in keinem der Fälle statt. Eine präoperative URS wurde bei laparoskopierten Patienten nicht signifikant seltener durchgeführt als bei Patienten mit offener RNU (53 versus 67%, $p=0,3$). Zur Exzision der Blasenmanschette kam es bei 82% (n=14) der Patienten mit laparoskopischer- bzw. 79% (n=33) der Patienten mit offener RNU ($p=0,2$). Die histologischen T-Stadien waren zwischen laparoskopischen- und offenen RNU-Patienten vergleichbar verteilt (pT1: 35 versus 38%; pT2: 18 versus 15%; pT3: 29 versus 19%; pT4: 12 versus 12%; $p=0,3$). Vergleichbare Ergebnisse lieferte die Untersuchung der histologischen N0-Stadien (41 versus 43%, $p>0,9$).

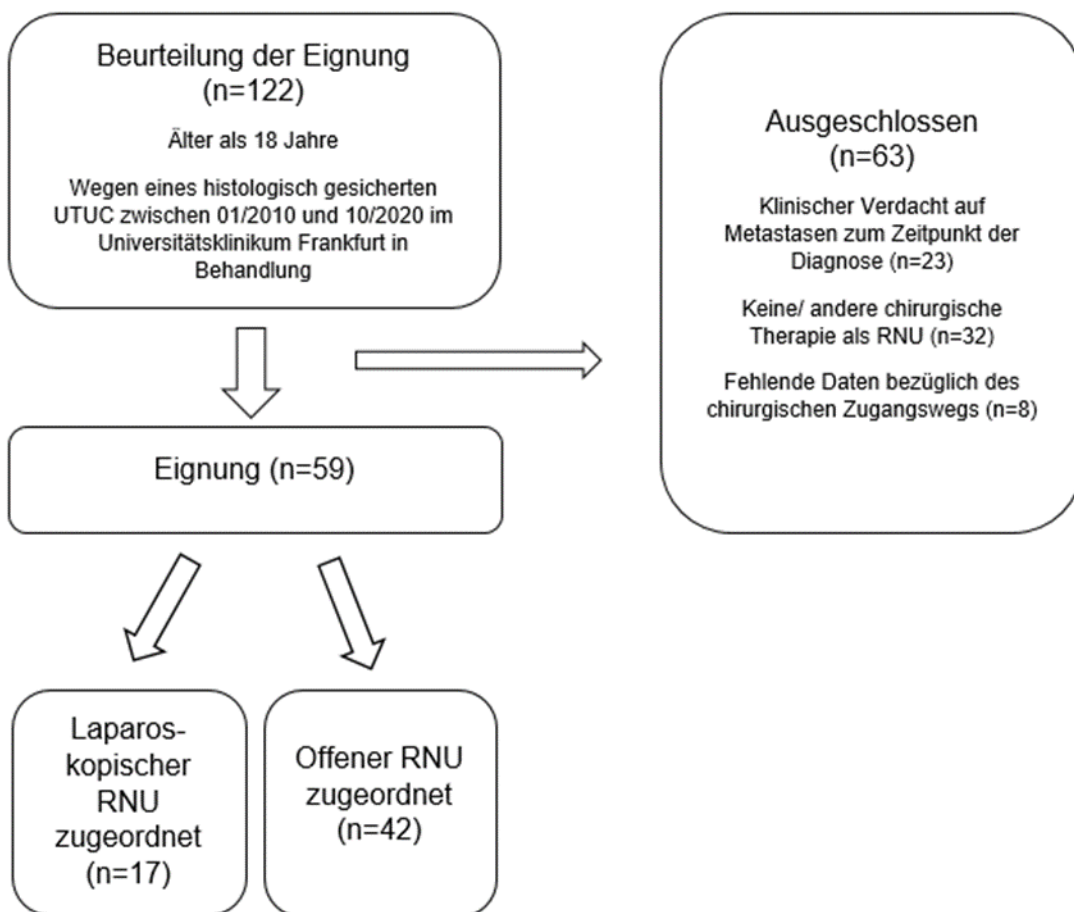


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Studienpopulation

4.2 Deskriptive Patientenmerkmale

Sowohl in der Kohorte der laparoskopischen- als auch der offenen RNU waren mehr Männer als Frauen vertreten (74 versus 59%, $p=0,3$). Folgende Merkmale unterschieden sich nicht zwischen den beiden Kohorten: Alter bei Diagnose (68 versus 68 Jahre, $p>0,9$), BMI (25,0 versus 26,1 kg/ m², $p=0,4$), CCI > 6 (24 versus 24%, $p>0,9$) und Rauchstatus (aktiv/ehemalig: 65 versus 69%, $p>0,9$). Darüber hinaus zeigten die Kohorten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens früherer Tumorgeschehen (47 versus 45%, $p>0,9$). Ebenso konnte kein Unterschied in Bezug auf die Vorgeschichte eines Urothelkarzinoms des unteren Harntrakts festgestellt werden (24 versus 24%, $p>0,9$).

Tabelle 2: Deskriptive Merkmale der 59 Patienten, die zwischen 2010 und 2020 wegen eines Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts mit einer RNU behandelt wurden, aufgeschlüsselt nach Operationsverfahren (laparoskopisch versus offen). Alle Werte sind Mediane (IQR) oder Häufigkeiten (%).

	Gesamt (n=59)	Offener Zugang (n=42) 71,2%	Laparoskopischer Zugang (n=17) 28,8%	P-Wert
Alter bei Diagnose, in Jahren Median (IQR)	68 (62 – 74)	68 (61 – 76)	68 (63 – 74)	>0,9
BMI in kg/ m² Median (IQR)	25,5 (24,1 – 29,5)	26,1 (24,7 – 29,4)	25 (23,4 – 32,9)	0,4
Tumor in der Vorgeschichte n (%)				0,9
Nein	32 (54%)	23 (55%)	9 (53%)	
Ja	27 (46%)	19 (45%)	8 (47%)	
Rauchstatus n (%)				>0,9
Aktiv/ehemalig	40 (68%)	29 (69%)	11 (65%)	
Nie	7 (12%)	5 (12%)	2 (12%)	
Unbekannt	12 (20%)	8 (19%)	4 (24%)	
CCI n (%)				>0,9
≤ 4	22 (37%)	15 (36%)	7 (41%)	
5-6	23 (39%)	17 (40%)	6 (35%)	
> 6	14 (24%)	10 (24%)	4 (24%)	
NMIBCa in der Vorgeschichte n (%)				>0,9
Nein	45 (76%)	32 (76%)	13 (76%)	
Ja	14 (24%)	10 (24%)	4 (24%)	
Geschlecht				0,3
Weiblich	18 (31%)	11 (26%)	7 (41%)	
Männlich	41 (69%)	31 (74%)	10 (59%)	
Präoperative URS n (%)				0,3
Nein	22 (37%)	14 (33%)	8 (47%)	
Ja	37 (63%)	28 (67%)	9 (53%)	
Tumorlokalisation n (%)				0,7
Renal	40 (68%)	29 (69%)	11 (65%)	
Ureter	19 (32%)	13 (31%)	6 (35%)	
Präoperative Urinzytologie n (%)				>0,9

Negativ	17 (29%)	12 (29%)	5 (29%)	
<i>Low-grade</i>	2 (3,4%)	1 (2,4%)	1 (5,9%)	
<i>High-grade</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Atypisch	9 (15%)	7 (17%)	2 (12%)	
Unbekannt	31 (53%)	22 (52%)	9 (53%)	
Resektion einer Blasenmanschette n (%)				0,2
Nein	9 (15%)	8 (19%)	1 (5,9%)	
Ja	47 (80%)	33 (79%)	14 (82%)	
Unbekannt	3 (5,1%)	1 (2,4%)	2 (12%)	
pT-Stadium n (%)				0,3
pTa	7 (12%)	7 (17%)	0 (0%)	
pTis	1 (1,7%)	0 (0)	1 (5,9%)	
pT1	22 (37%)	16 (38%)	6 (35%)	
pT2	9 (15%)	6 (14%)	3 (18%)	
pT3	13 (22%)	8 (19%)	5 (29%)	
pT4	7 (12%)	5 (12%)	2 (12%)	
pN-Stadium n (%)				>0,9
pN0	25 (42%)	18 (43%)	7 (41%)	
pN1	2 (3,4%)	2 (4,8%)	0 (0%)	
pN2	2 (3,4%)	2 (4,8%)	0 (0%)	
pNX	30 (51%)	20 (48%)	10 (59%)	
Instillation intravesikaler Chemotherapie n (%)				>0,9
Nein	55 (93,0%)	39 (93,0%)	16 (94,1%)	
Ja	4 (6,8%)	3 (7,1%)	1 (5,9%)	

4.3 Gesamt- und rezidivfreies Überleben je nach chirurgischem Ansatz

Bei einem Follow-up von 48 Monaten betrug die Gesamtüberlebensrate 80% für Patienten, die mit laparoskopischer RNU behandelt wurden bzw. 70% für Patienten, die eine offene RNU erhielten (p=0,46; Abbildung 3). Das mediane Gesamtüberleben betrug 93 Monate bei Patienten mit laparoskopischer RNU im Vergleich zu 73 Monaten bei Patienten mit offener RNU (p=0,46, Abbildung 3).

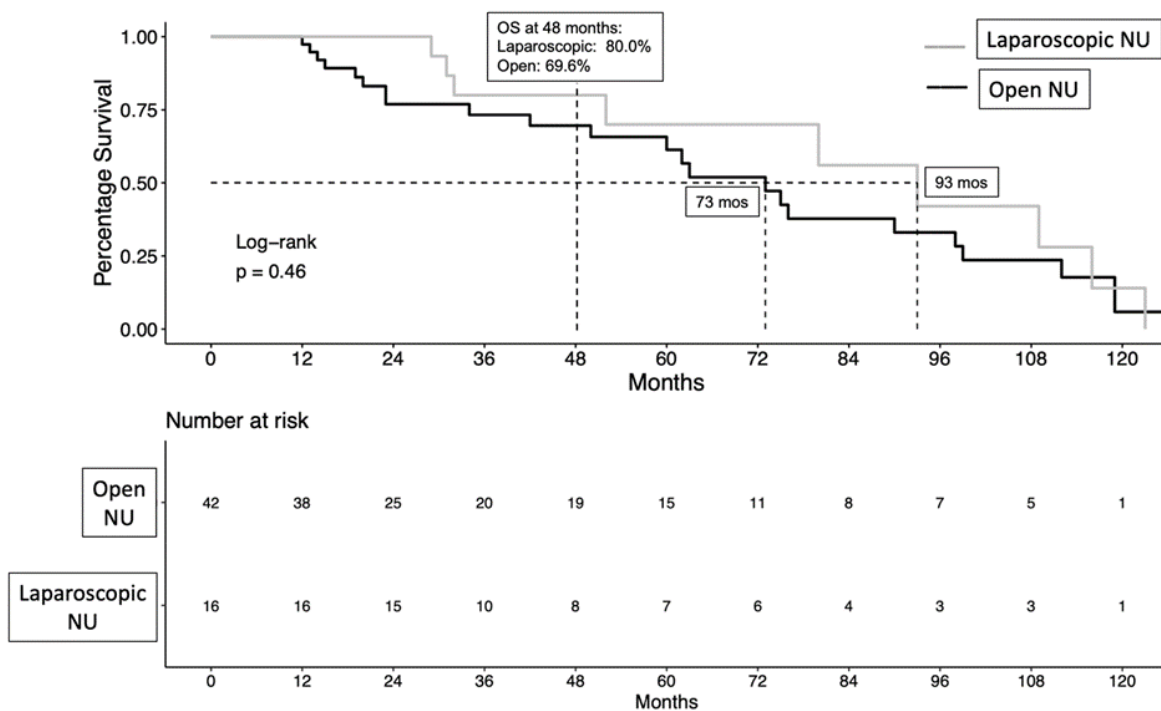


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Diagramm zur Darstellung des Gesamtüberlebens von Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (n=58), die zwischen 2010 und 2020 mit laparoskopischer (n=16) und offener RNU (n=42) behandelt wurden. Bei einem Patienten wurde die Nachbeobachtung abgebrochen und er wurde von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

Abkürzungen: OS = Overall survival; NU = nephroureterectomy

Tabelle 3: Onkologische Ergebnisse der 58 Patienten, die zwischen 2010 und 2020 wegen eines Urothelkarzinom des oberen Harntrakts mit einer RNU behandelt wurden, aufgeschlüsselt nach Operationsverfahren (laparoskopisch versus offen). Alle Werte sind Mediane (IQR) oder Häufigkeiten (%).

		Gesamt (n=59)	Offener Zugang (n=42) 71,2%	Laparoskopischer Zugang (n=17) 28,8%	P -Wert
Follow-up Monaten (IQR)	Dauer in	39 (19 – 75)	39 (19 – 75)	39 (19 – 75)	n.a.
Gesamtüberleben n (%)					>0,9
	Lebend	25 (43%)	18 (43%)	7 (44%)	
	Tod aller Ursachen	33 (57%)	24 (57%)	9 (56%)	
Rezidivauftreten n (%)					0,2
	Nein	26 (45%)	21 (50%)	5 (31%)	
	Ja	32 (55%)	21 (50%)	11 (69%)	
Intravesikal n (%)					0,2
	Nein	41 (71%)	32 (76%)	9 (56%)	
	Ja	17 (29%)	10 (24%)	7 (44%)	
Regionäre Lymphknoten n (%)					0,4
	Nein	31 (53%)	20 (48%)	11 (69%)	
	Ja	1 (1,7%)	1 (2,4%)	0 (0%)	
Lymphknotenmetastasen n (%)					0,3
	Nein	30 (52%)	20 (48%)	10 (62%)	
	Ja	2 (3,4%)	1 (2,4%)	1 (6,2%)	
Kontralaterale Seite n (%)					0,2
	Nein	30 (52%)	19 (45%)	11 (69%)	
	Ja	2 (3,4%)	2 (4,8%)	0 (0%)	
Leber n (%)					0,3
	Nein	28 (48%)	19 (45%)	9 (56%)	
	Ja	4 (6,9%)	2 (4,8%)	2 (12,5%)	
Lunge n (%)					0,3
	Nein	26 (45%)	16 (38%)	10 (62%)	
	Ja	6 (10%)	5 (12%)	1 (6,2%)	
Knochen n (%)					0,4
	Nein	31 (53%)	20 (48%)	11 (69%)	
	Ja	1 (1,7%)	1 (2,4%)	0 (0%)	
Andere Lokalisation n (%)					0,2
	Nein	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (6,2%)	
	Ja	4 (6,9%)	2 (4,8%)	2 (12,5%)	

Bei einem Follow-up von ebenfalls 48 Monaten betrug die rezidivfreie Überlebensrate 61% bei Patienten mit laparoskopischer RNU im Vergleich zu 63% bei Patienten mit offener RNU ($p=0,93$; Abbildung 4). Das mediane rezidivfreie Überleben betrug 73 Monate sowohl für die laparoskopisch als auch für die offen nephroureterektomierten Patienten ($p=0,93$). Ein Patient fiel vorzeitig aus der Nachbeobachtung und wurde von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

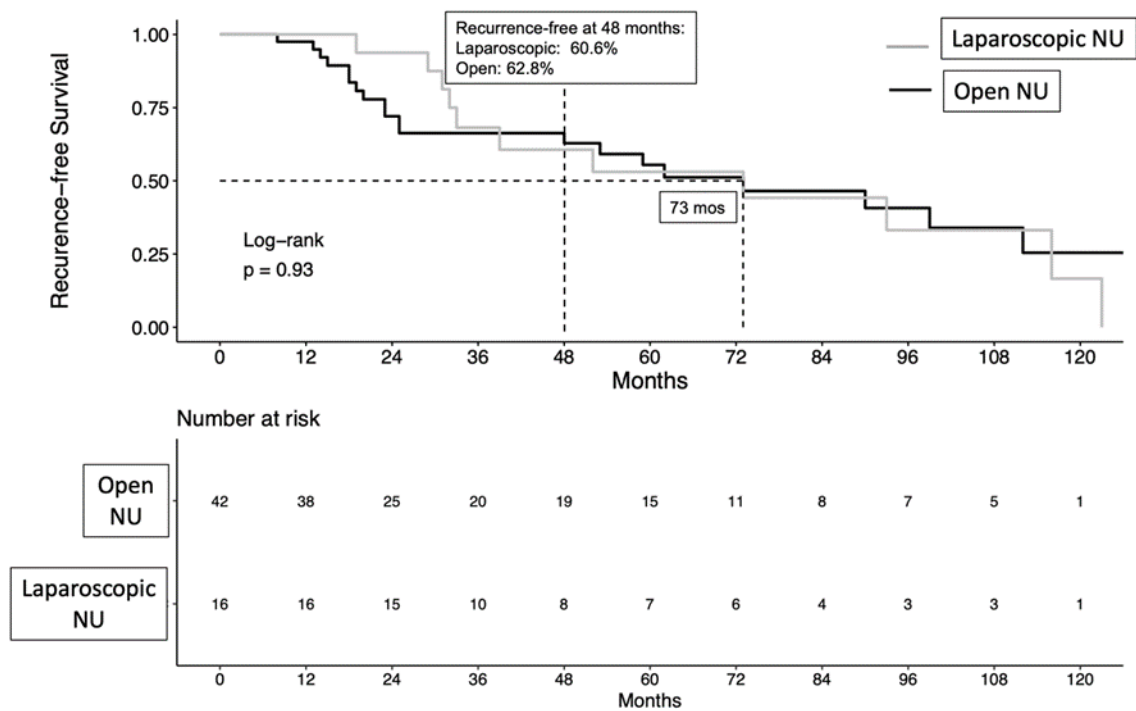


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Diagramm zur Darstellung des rezidivfreien Überlebens von Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts ($n=58$), die zwischen 2010 und 2020 mit laparoskopischer ($n=16$) und offener ($n=42$) RNU behandelt wurden. Ein Patient war nicht mehr Teil der Nachbeobachtung und wurde von weiteren Analysen ausgeschlossen.

4.4 Gesamt- und rezidivfreies Überleben je nach präoperativem URS-Status

Mit einem Follow-up von 48 Monaten betrug die Gesamtüberlebensrate 68% bei Patienten, die sich einer präoperativen URS unterzogen hatten, im Vergleich zu 79% bei Patienten, die sich keiner präoperativen URS unterzogen hatten ($p=0,1$; Abbildung 5). Das mediane Gesamtüberleben betrug 62 bzw. 98 Monate ($p=0,1$).

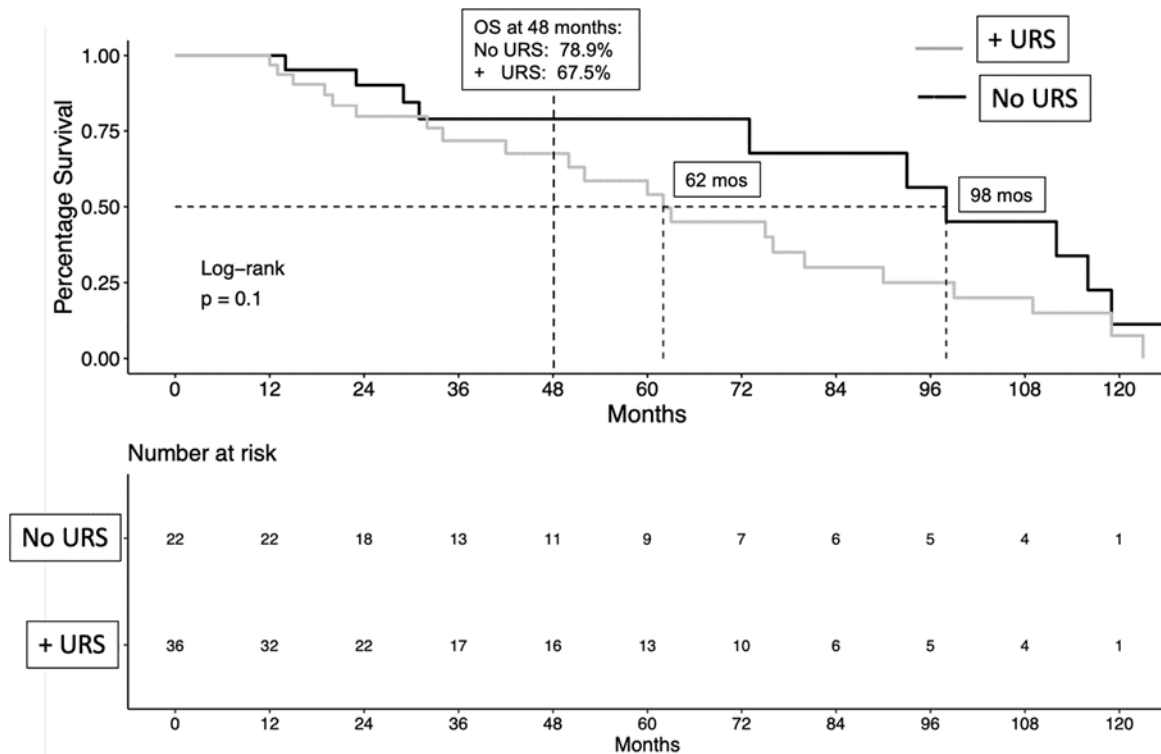


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Diagramm zur Darstellung des Gesamtüberlebens von Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, die zwischen 2010 und 2020 mit einer RNU behandelt wurden ($n=59$), stratifiziert nach dem Status der präoperativen URS. Ein Patient fiel vorzeitig aus der Nachbeobachtung und wurde von weiteren Analysen ausgeschlossen.

Mit einem Follow-up von 48 Monaten betrug die rezidivfreie Überlebensrate 63% bei Patienten, die sich einer präoperativen URS unterzogen hatten im Vergleich zu 61% bei Patienten, die sich keiner präoperativen URS unterzogen hatten ($p=0,96$; Abbildung 6). Das mediane rezidivfreie Überleben betrug 73 Monate bei Patienten, die sich einer präoperativen URS unterzogen, im Vergleich zu 59 Monaten bei Patienten, die sich keiner präoperativen URS unterzogen hatten ($p=0,96$). Ein Patient fiel vorzeitig aus der Nachbeobachtung und wurde von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

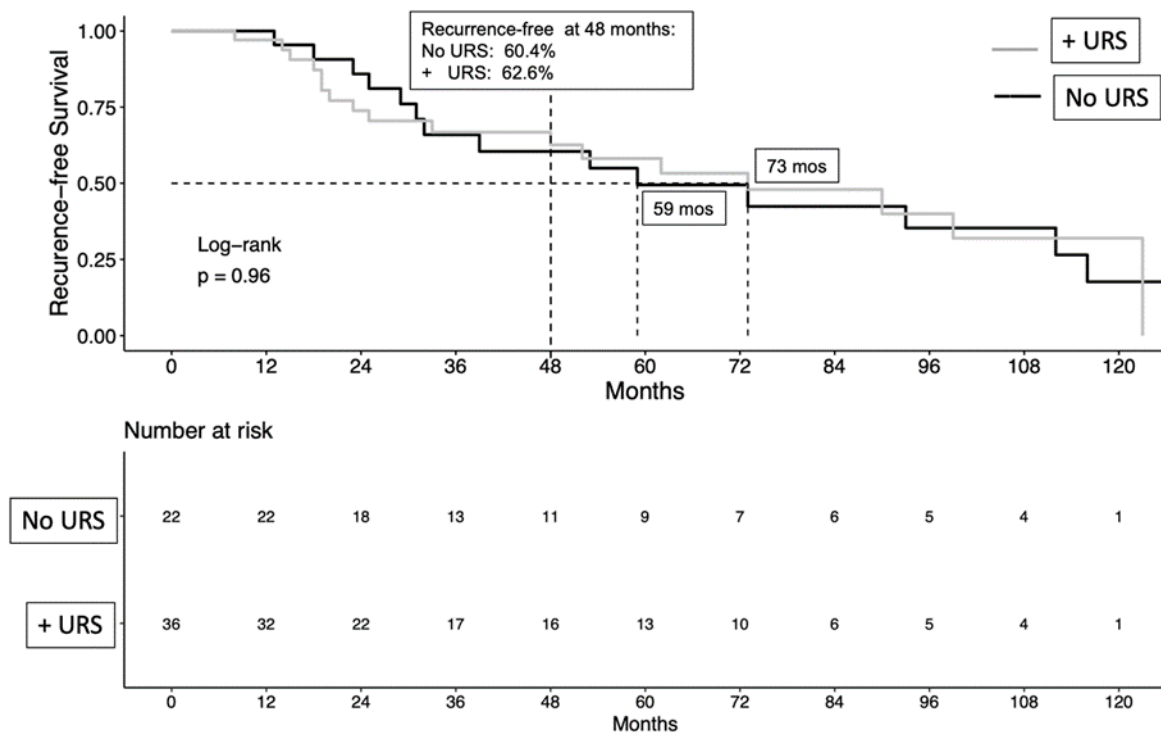


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Diagramm zur Darstellung des rezidivfreien Überlebens von Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, die zwischen 2010 und 2020 mit einer RNU behandelt wurden ($n=58$), stratifiziert nach präoperativem URS-Status. Ein Patient war nicht mehr Teil der Nachbeobachtung und wurde von weiteren Analysen ausgeschlossen.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

5.1.1 Ergebnisse bezüglich des Zugangswegs der RNU (laparoskopisch versus offen)

Die Hypothese lautete, dass keine Unterschiede in den Überlebensraten zwischen nicht-metastasierten nephroureterektomierten Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts in Bezug auf den chirurgischen Zugangsweg (laparoskopisch versus offen) existieren. Für die Untersuchung dieser Hypothese wurden retrospektive Daten einer institutionellen Datenbank von Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, die sich zwischen 2010 und 2020 einer RNU unterzogen, genutzt. Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Gesamtüberleben nach RNU

Bei Patienten, die sich einer laparoskopischen RNU unterzogen, zeigte sich ein verlängertes Gesamtüberleben von 93 Monaten im Vergleich zu 73 Monaten bei Patienten, an denen eine offene RNU durchgeführt wurde (Abbildung 3). Obwohl diese Beobachtung als statistisch nicht signifikant gilt, ist ein Unterschied von 20 Monaten im Gesamtüberleben ein beachtenswertes Merkmal der laparoskopischen Methode. Diese Ergebnisse bestätigen neuere Metaanalysen, die belegen, dass keine Unterlegenheit der laparoskopischen RNU im Vergleich zur offenen RNU bei Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts vorliegt. Piszczek et al. konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen laparoskopischer und offener RNU in Bezug auf jegliche Überlebensparameter feststellen: tumorspezifisches Überleben, Gesamtüberleben, intravesikales rezidivfreies Überleben und rezidivfreies Überleben. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für pT3/T4 und pTalle/N+ Populationen durchgeführt, die ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen laparoskopischer und offener RNU in Bezug auf jegliche Überlebensparameter zeigten. Auch hinsichtlich des jeweiligen chirurgischen Zugangs (retro- versus transperitoneal) wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.⁶⁶ Mit ihrer Metaanalyse von 2018 zeigten Liu et al., dass die laparoskopische RNU mit einer längeren Operationszeit, einem kürzeren Krankenhausaufenthalt, einem geringeren Blutverlust und einer niedrigeren Transfusionsrate einherging. Keine

signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten zeigten sich bezüglich des Auftretens von Komplikationen sowie jeglichen Überlebensparametern: rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben, tumorspezifisches Fünf-Jahres-Überleben, Fünf-Jahres-Gesamtüberleben, Zwei-Jahres-rezidivfreies-Überleben, Zwei-Jahres-tumorspezifisches-Überleben und Zwei-Jahres-Gesamtüberleben.⁶⁷ Diese Ergebnisse konnten mit einer weiteren Metaanalyse 2021 verifiziert werden. Auch hier wiesen Liu et al. nach, dass die laparoskopische RNU bei Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts im Vergleich zur offenen RNU mit einer längeren Operationszeit, einem kürzeren Krankenhausaufenthalt sowie einem geringeren Blutverlust und Transfusionsbedarf einherging. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich weiterhin hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens nach zwei bis fünf Jahren, tumorspezifischen Überlebens nach zwei bis fünf Jahren und Gesamtüberlebens nach zwei bis fünf Jahren. Neu hingegen war, dass Patienten, die sich einer laparoskopischen RNU unterzogen, im Vergleich zu denen mit offener RNU geringere Gesamtkomplikationen aufwiesen.⁶⁸ Eine retrospektive, multizentrische Studie von 2021 verglich gezielt das tumorspezifische Überleben zwischen der offenen und der laparoskopischen RNU bei 723 Patienten mit nicht-metastasiertem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts im Stadium pT3-4 oder Tx/N(+). Die Untersuchungen zeigten, dass sich auch bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts keine signifikanten Unterschiede im tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überleben hinsichtlich des chirurgischen Zugangs zeigten.⁶⁹ Diese Ergebnisse lassen sich nur begrenzt auf unsere Studie übertragen, da der Großteil unserer Patienten eine Histologie \leq pT2 aufwies.

Ältere Studien, die schlechtere onkologische Ergebnisse nach einer laparoskopischen RNU belegten, wurden größtenteils bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (pT3) durchgeführt und sollten dementsprechend interpretiert werden. So beobachteten Simone et al. in einer bereinigten Untergruppe von Patienten mit pT3-Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts signifikante Unterschiede in der Überlebens- und Rezidivrate, die für eine Überlegenheit der offenen RNU sprachen.⁴⁰ Ein systematischer Review von Peyronnet et al. von 2019 berücksichtigte 42 Studien mit insgesamt 7554 Patienten mit zuletzt aktualisierten Daten von 2016. Ziel war der Vergleich der onkologischen Ergebnisse von offener und laparoskopischer RNU. Die meisten eingeschlossenen Studien waren retrospektiv, nur eine randomisierte kontrollierte Studie wurde identifiziert. Die Exzision der Blasenmanschette der

laparoskopischen Kohorten wurde im Großteil der Studien über einen offenen Zugang durchgeführt; lediglich in drei Studien fand eine laparoskopische Entfernung der Blasenmanschette statt. Zwar fanden Peyronnet et al. in den meisten Studien keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse, allerdings berichteten drei Studien, darunter die einzige randomisiert kontrollierte Studie, über signifikant schlechtere onkologische Ergebnisse bei Patienten mit laparoskopischer RNU. Dieses Ergebnis wurde insbesondere beobachtet in den Untergruppen der Patienten mit lokal fortgeschrittenem- (pT3/pT4) oder *high-grade* Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts sowie in Fällen, in denen die Blasenmanschette laparoskopisch entfernt wurde.⁷⁰ Unsere Ergebnisse unterscheiden sich von denen von Simone et al. und Peyronnet et al. Ein Grund hierfür könnte in den unterschiedlichen Patientencharakteristika der jeweiligen Studienkohorte liegen. Die Mehrzahl unserer Patienten wies eine Histologie \leq pT2 auf, so dass ein formaler Vergleich zwischen den Studienkohorten nur mit großer Vorsicht durchgeführt werden sollte.

Rezidivfreies Überleben nach RNU

Zweitens ergaben sich keine Unterschiede in Bezug auf das mediane rezidivfreie Überleben zwischen beiden Gruppen, mit einer medianen rezidivfreien Überlebensrate von 73 Monaten (Abbildung 4). Frühere Studien hinterfragten die onkologische Sicherheit bei der laparoskopischen RNU aufgrund der pneumoperitonealen Umgebung. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Manipulation unter künstlichem intraabdominalem Druck die Verbreitung und Einnistung von Krebszellen in das umgebende Gewebe sowie die Entstehung von Metastasen entlang des Trokarwegs fördern könnten.^{51,71} Shigeta et al. untersuchten retrospektiv 129 Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, die sich zwischen 2004 und 2014 einer laparoskopischen RNU unterzogen in Bezug auf den Einfluss der Dauer des Pneumoperitoneums auf das intravesikale Rezidivaufreten. Die intravesikalen Rezidivraten betragen 27% bei einer Pneumoperitoneumszeit von < 90 Minuten, 36% bei 90 - 150 Minuten, 55% bei 150 - 210 Minuten, 61% bei 210 - 270 Minuten und 86% bei > 270 Minuten. Sie schlussfolgerten, dass eine verlängerte Pneumoperitoneumszeit sowie das Vorhandensein einer lymphovaskulären Invasion mit einem höheren Risiko für ein nachfolgendes intravesikales Rezidiv verbunden sind. Limitiert wird die Aussagekraft dieser Ergebnisse unter anderem durch die geringe Stichprobengröße.⁷²

Im Gegensatz zu dieser Hypothese sind nur wenige Fälle von Trokarmetastasen im Zusammenhang mit der laparoskopischen RNU bei Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts bekannt. Der Nachweis einer definitiven und endgültigen Kausalität aufgrund eines erhöhten intraabdominalen Drucks bleibt bis dato unklar. In Übereinstimmung mit neueren Metaanalysen, die diese Hypothese ablehnen, konnten keine signifikanten Unterschiede der Raten intravesikaler oder anderswo gelegener Rezidive festgestellt werden. Yuan et al. untersuchten in einer Metaanalyse Risikofaktoren für das intravesikale Rezidivaufreten bei Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts nach einer RNU. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich für folgende Faktoren: Geschlecht (männlich versus weiblich), Tumorlokalisierung (Ureter versus Nierenbecken), Histologie (T2-4 versus Tis, Ta und T1), Tumorgöße (größere versus kleinere Tumore) und das Auftreten von Blasenkrebs (früherer/synchroner versus kein Blasenkrebs). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich hingegen für diese Merkmale: Zugangsweg (laparoskopisch versus offen), Alter (jüngere versus ältere Altersgruppen), Multifokalität (multifokale Tumoren versus Einzeltumoren), Grading (G3 versus G1 und G2/ hoher versus niedriger Grad), Lymphknotenstatus (N0 versus N+), CIS (begleitend versus fehlend) und lymphovaskuläre Invasion (positiv versus negativ).⁷³ Dies bestätigt unsere Hypothese, dass die laparoskopische RNU der offenen RNU bei Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts hinsichtlich des Rezidivaufretens nicht unterlegen ist (Tabelle 3).

Patienten- und Tumormerkmale

Drittens wurde kein statistisch signifikanter Unterschied der Patienten- und Tumorcharakteristika zwischen den beiden Kohorten festgestellt (Tabelle 2). Die Patientenmerkmale zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, BMI und CCI. Eine gleiche und vergleichbare Verteilung innerhalb der beiden Gruppen ist in zweierlei Hinsicht zu interpretieren. Einerseits sind Stichprobenverzerrungen in Bezug auf den vom Arzt bevorzugten chirurgischen Zugangsweg in Kohorten, die sich stärker ähneln, weniger wahrscheinlich. Eine solche Stichprobenverzerrung könnte nicht nur die perioperativen Komplikationsraten beeinflussen, sondern auch das Ausmaß der chirurgischen Exposition (zum Beispiel das Ausmaß der Lymphknotendissektion). Andererseits ergibt die Verwendung von umfangreichen Patientenmerkmalen wie BMI und Komorbiditäten, die in dieser Studie durch den CCI

abgebildet wurden, automatisch eine realitätsnähere Abbildung der Studienkohorte. Im Gegensatz zur aktuellen Studie mangelt es den Ergebnissen aus großen bevölkerungsbezogenen Datenbanken (wie dem Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER)) an wichtigen Informationen über Komorbiditäten. Folglich können Ergebnisse aus bevölkerungsbasierten Daten nur mit Vorsicht verglichen werden und lassen sich nicht direkt auf diese Studienkohorte übertragen.

5.1.2 Ergebnisse bezüglich präoperativer URS

Schließlich verfolgte die Studie als sekundäres Ziel die Untersuchung der Auswirkungen einer präoperativen URS auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben bei nephroureterektomierten Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts.

Rezidivfreies Überleben nach präoperativer URS

Die Auswertung der Daten ergab, dass die präoperative Durchführung einer URS vor der RNU nicht zu einer höheren Rezidivrate führte im Vergleich zu Patienten, die sich keiner URS unterzogen (Abbildung 6).

Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Izlo et al., die sich auf gepoolte Daten von 194 Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts stützt, postuliert jedoch, dass eine präoperative URS vor einer RNU bei 39% der Patienten zu (intravesikalen) Rezidiven führt im Vergleich zu 17% bei Patienten ohne präoperative Durchführung einer URS. Die Empfehlung der Autoren lautete daher, die Entscheidung für eine diagnostische URS mit oder ohne Tumorbiopsie den Fällen vorzubehalten, in denen diese Information weitere Therapieentscheidungen beeinflussen könnte.^{51,74} Auch die Metaanalyse von Sharma et al. von 2021 untersuchte den Einfluss diagnostischer Methoden auf das intravesikale Rezidivaufreten bei laparoskopisch nephroureterektomierten Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (n=834). Die intravesikalen Zwei-Jahres-Rezidivraten betragen 15% für Patienten ohne URS oder perkutaner Biopsie, 13% für Patienten mit perkutaner Biopsie, 18% für Patienten mit URS ohne Biopsie und 22% für Patienten mit ureteroskopischer Biopsie. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die ureteroskopische Biopsie vor RNU, nicht aber die perkutane Biopsie oder die reine URS ohne Biopsie mit einem erhöhten intravesikalen Rezidivaufreten assoziiert sind.⁷⁵

Da die Zahl der intravesikalen Rezidive in unserer Studienkohorte gering war, sind endgültige Schlussfolgerungen hinsichtlich der Auswirkungen der URS vor einer RNU auf die Rezidivraten nur unter Berücksichtigung der begrenzten Stichprobengröße zu ziehen. Klinische Studien sollten untersuchen, inwieweit die Durchführung intravesikaler Chemotherapien nach ureterskopischen Biopsien das Auftreten intravesikaler Rezidive reduzieren kann.^{75,76}

Gesamtüberleben nach präoperativer URS

Eine aktuelle noch umfangreichere Metaanalyse (n=5498) untersuchte neben dem intravesikalen rezidivfreien Überleben das tumorspezifische Überleben, das Gesamtüberleben sowie das metastasenfremie Überleben bei Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts mit präoperativ durchgeführter URS. Nowak et al. fanden heraus, dass eine diagnostische URS vor einer RNU signifikant mit einem schlechteren intravesikalen Rezidivaufreten einhergeht. Für Patienten ohne Biopsie während der URS konnte ein solcher Einfluss nicht nachgewiesen werden. Zudem zeigte die präoperative URS keine signifikanten Auswirkungen auf die anderen langfristigen Überlebensparameter: tumorspezifisches Überleben, Gesamtüberleben und metastasenfremies Überleben.⁷⁶

In dieser Hinsicht deckt sich die Metaanalyse mit unserer Studie, in der sich die Gesamtüberlebensrate zwischen Patienten, die sich einer präoperativen URS unterzogen und Patienten, die dies nicht taten, nicht signifikant unterschied (Abbildung 5).

5.2 Limitationen der Studie

5.2.1 Begrenzte Stichprobengröße

Trotz der eben genannten Ergebnisse ist diese Studie nicht frei von Einschränkungen. Vorrangig sind die Ergebnisse durch die geringe Stichprobengröße von 59 Patienten nur eingeschränkt verallgemeinerbar.

Für möglichst vergleichbare Studienkohorten hätten statistische Modelle wie das Propensity Score Matching zum Einsatz kommen können. Aufgrund der oben erwähnten begrenzten Stichprobengröße wurde diese Methoden jedoch nicht angewandt, um die Stichprobengröße nicht weiter zu reduzieren. In Anbetracht der vorrangig homogenen Verteilung zwischen den beiden Studienkohorten wurde

Konsens gefunden, dass die Interpretation der Ergebnisse auch ohne weitere Anpassung/ *Matching* gerechtfertigt ist.

Die Anpassung logistischer Regressionsmodelle, die wichtige Unterschiede zwischen den chirurgischen Merkmalen berücksichtigen und bereinigen, um Risikofaktoren für die Gesamtmortalität und Rezidivraten in den Kohorten vorherzusagen, fand aufgrund von zu geringen Ereignissen aus statistischen Überlegungen nicht statt. Dies gilt insbesondere für die Exzision der Blasenmanschette.^{77,78} Da jedoch bei einem Großteil der Patienten (80%) eine Exzision der Blasenmanschette durchgeführt wurde, scheinen diese Einschränkungen keinen großen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse zu haben.

5.2.2 Retrospektives Studiendesign

Schließlich ergeben sich Limitationen aus dem retrospektiven Studiendesign. So kann nicht mit Sicherheit gewährleistet werden, dass alle Patienten an leitlinienkonformen Nachsorgeuntersuchungen teilgenommen haben, da diese Nachsorgeuntersuchungen in der Regel ambulant geplant und durchgeführt werden. Diese Einschränkungen können zuverlässig nur von prospektiven Studien mit definierten Nachsorgeterminen ausgeschlossen werden. Da in diesem Fall eine retrospektive Studie vorliegt, können diese Einschränkungen zu einem Bias führen und müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Eine weitere Einschränkung aufgrund des retrospektiven Studiendesigns liegt in der Dokumentation der Daten. Diese liegen in einigen Fällen über zehn Jahre zurück und ihre Dokumentation ist teilweise unvollständig. Einerseits befinden sich in beiden Kohorten Patienten, die nicht am Universitätsklinikum Frankfurt selbst nephroureterektomiert wurden, sondern lediglich für eine Zweitmeinung, die Nachsorge oder die Weiterbehandlung bei Auftreten eines Rezidivs die Urologie der Uniklinik Frankfurt aufsuchten. Für diese Patienten fiel die korrekte Datenerhebung oft schwer und erforderte genaueste Nachforschungen. Acht geeignete Patienten konnten wegen dieser Problematik nicht in die Studie eingeschlossen werden, da der Zugangsweg aus den Unterlagen nicht hervorging. Bei einer ohnehin geringen Studienpopulation fällt dies umso mehr ins Gewicht. Darüber hinaus fehlten bei extern operierten Patienten oftmals die Daten bezüglich diagnostischer und klinischer Merkmale (zum Beispiel präoperative Bildgebung oder Frühsymptome) sowie weiterer operativer Daten (zum Beispiel Blutverlust während OP, OP-Dauer oder prä- und

postoperative Laborwerte). Andererseits liegt teilweise auch bei intern operierten Patienten eine lückenhafte Dokumentation vor. Dies begründet sich vorrangig darauf, dass die Dokumentation der länger zurückliegenden Eingriffe nicht digitalisiert wurde. Insbesondere fehlen aus diesen Jahren die Anästhesieprotokolle, welche Daten wie den intraoperativen Blutverlust oder den Karnofsky-Index enthalten. Eine exakte Datenerhebung aller Merkmale kann nur mit einem prospektiven Studiendesign erreicht werden. Die Ergebnisse dieser Studie sind daher nicht in Bezug auf Merkmale wie OP-Zeit, intraoperativen Blutverlust, Transfusionsrate oder Dauer des Krankenhausaufenthalts zu bewerten.

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Basierend auf den Ergebnissen einer retrospektiven, realitätsnahen Studie eines Tertiärzentrums zeigte der laparoskopische RNU-Zugang für Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts eine positive Entwicklung hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate von 20 Monaten im Vergleich zu Patienten, die mit einer offenen RNU behandelt wurden. Darüber hinaus wiesen Patienten, bei denen vor der RNU eine präoperative URS durchgeführt wurde, keine geringeren Gesamtüberlebensraten und rezidivfreien Überlebensraten auf.

Auf der Grundlage dieser Studie sind multizentrische, randomisierte, prospektive Studien mit einer umfangreicheren Kohortengröße erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen und die verbleibenden Unsicherheiten hinsichtlich des onkologisch günstigsten chirurgischen Ansatzes zu klären. Die Untersuchungen sollten einerseits Merkmale wie OP-Zeit, intraoperativen Blutverlust, Transfusionsrate, Dauer des Krankenhausaufenthalts und Komplikationsraten zwischen den beiden Kohorten vergleichen. Andererseits sollten die Überlebensparameter nach offener bzw. laparoskopischer RNU insbesondere verglichen werden bei Patienten mit *high-grade* oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (pT3/pT4) und Patienten, die zwar eine laparoskopische RNU erhielten, die Exzision der Blasenmanschette aber offen durchgeführt wurde. Des Weiteren sollte untersucht werden, welchen Einfluss eine präoperative URS auf das (intravesikale) Rezidivaufreten nimmt und inwieweit die Gabe intravesikaler Chemotherapien nach ureteroskopischen Biopsien das Auftreten intravesikaler Rezidive reduzieren kann.

Gegenstand dieser Arbeit war lediglich der Vergleich zwischen offenem bzw. laparoskopischem Zugang, allerdings sollte an dieser Stelle auch auf das

roboterassistierte Verfahren hingewiesen werden. Veccia et al. veröffentlichten 2019 eine Metaanalyse von über 87.000 Fällen mit dem Ziel, das Therapieergebnis der roboterassistierten RNU mit den anderen RNU-Techniken zu vergleichen. Die roboterassistierte RNU wies eine geringere Rate an intraoperativen Komplikationen, einen geringeren intraoperativen Blutverlust und kürzere Liegedauern, insbesondere im Vergleich zum offenen Verfahren, auf. Die OP-Dauer war bei der offenen RNU am kürzesten und die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate am niedrigsten. Allerdings wurde das roboterassistierte Verfahren häufiger bei Patienten mit multifokaler Tumorlokalisation und hochgradiger Erkrankung durchgeführt. Diese Metaanalyse zeigt, dass die Belege für die roboterassistierte RNU von Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts zunehmen, aber nach wie vor gering und von geminderter Qualität sind. Einerseits steigen Häufigkeit und Beliebtheit dieser Praxis, da sie sicher zu sein scheint und die Vorteile eines minimalinvasiven Ansatzes vorweist, ohne die onkologischen Ergebnisse zu beeinträchtigen. Andererseits bestehen nach wie vor Bedenken hinsichtlich ihrer Anwendung. Es gilt also weiterhin, die beste chirurgische Technik der RNU herauszufinden.⁷⁹

Für den klinischen Alltag ist es von Bedeutung, Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts vor der RNU umfassend über die Vor- und Nachteile sowohl des offenen- als auch laparoskopischen Zugangswegs aufzuklären. Die Kenntnis aktueller Studien ist dafür unabdingbar. Nach umfassender Beleuchtung aller einflussnehmenden Faktoren wie dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Stadium der Erkrankung oder eventuell stattgefundenen abdomineller Voroperationen, sollte gemeinsam mit dem Patienten eine partizipative Entscheidung getroffen werden, welches chirurgische Vorgehen am günstigsten ist.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikostratifizierung für nicht-metastasierte Urothelkarzinome des oberen Harntrakts, Quelle: EAU⁵ 15

Abbildung 2: Flussdiagramm zur Studienpopulation 33

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Diagramm zur Darstellung des Gesamtüberlebens von Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (n=58), die zwischen 2010 und 2020 mit laparoskopischer (n=16) und offener RNU (n=42) behandelt wurden. Bei einem Patienten wurde die Nachbeobachtung abgebrochen und er wurde von den weiteren Analysen ausgeschlossen. 36

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Diagramm zur Darstellung des rezidivfreien Überlebens von Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (n=58), die zwischen 2010 und 2020 mit laparoskopischer (n=16) und offener (n=42) RNU behandelt wurden. Ein Patient war nicht mehr Teil der Nachbeobachtung und wurde von weiteren Analysen ausgeschlossen. 38

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Diagramm zur Darstellung des Gesamtüberlebens von Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, die zwischen 2010 und 2020 mit einer RNU behandelt wurden (n=59), stratifiziert nach dem Status der präoperativen URS. Ein Patient fiel vorzeitig aus der Nachbeobachtung und wurde von weiteren Analysen ausgeschlossen. 39

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Diagramm zur Darstellung des rezidivfreien Überlebens von Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, die zwischen 2010 und 2020 mit einer RNU behandelt wurden (n=58), stratifiziert nach präoperativem URS-Status. Ein Patient war nicht mehr Teil der Nachbeobachtung und wurde von weiteren Analysen ausgeschlossen. 40

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation der WHO von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts, Stand 2016, Quelle: EAU ⁵ 12

Tabelle 2: Deskriptive Merkmale der 59 Patienten, die zwischen 2010 und 2020 wegen eines Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts mit einer RNU behandelt wurden, aufgeschlüsselt nach Operationsverfahren (laparoskopisch versus offen). Alle Werte sind Mediane (IQR) oder Häufigkeiten (%). 34

Tabelle 3: Onkologische Ergebnisse der 58 Patienten, die zwischen 2010 und 2020 wegen eines Urothelkarzinom des oberen Harntrakts mit einer RNU behandelt wurden, aufgeschlüsselt nach Operationsverfahren (laparoskopisch versus offen). Alle Werte sind Mediane (IQR) oder Häufigkeiten (%). 37

8. Abkürzungsverzeichnis

BCG.....	<i>Bacillus-Calmette-Guérin</i>
BMI.....	<i>Body-Mass-Index</i>
BTA.....	<i>Bladder tumor antigen</i>
CCI.....	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
CIS.....	<i>Carcinoma in situ</i>
cm.....	<i>Zentimeter</i>
CRP.....	<i>C-reaktives Protein</i>
CT.....	<i>Computertomographie</i>
EAU.....	<i>European Association of Urology</i>
FISH.....	<i>Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung</i>
GFR.....	<i>Glomeruläre Filtrationsrate</i>
GTDS.....	<i>Gießener Tumor Dokumentationssystem</i>
IQR.....	<i>Interquartilsbereiche</i>
MMC.....	<i>Mitomycin</i>
MRT.....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NMIBCa.....	<i>nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom</i>
NMP.....	<i>Nuclear matrix protein</i>
NU.....	<i>nephroureterectomy</i>
OS.....	<i>Overall survival</i>
PD.....	<i>programmed death</i>
PD-L.....	<i>programmed death-ligand</i>
RNU.....	<i>Radikale Nephroureterektomie</i>
SEER.....	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results Program</i>
UCT.....	<i>Universitäres Zentrum für Tumorerkrankungen</i>
URS.....	<i>Ureterorenoskopie</i>
UTUC.....	<i>upper tract urothelial carcinoma</i>
WHO.....	<i>World Health Organization</i>

9. Literaturverzeichnis

1. Remzi M, Schwentner C, Shariat S, Grubmüller B. Urothelkarzinom der Nieren und Harnleiter. In: *Die Urologie*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016:395-408.
2. Krebs - Startseite Zentrum für Krebsregisterdaten. Published May 22, 2021. Accessed May 22, 2021. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html
3. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*. 2013;31(1):141-145. doi:10.1007/s00345-012-0877-2
4. Singla N, Fang D, Su X, et al. A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States. *J Urol*. 2017;197(5):1208-1213. doi:10.1016/j.juro.2016.11.094
5. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al. EAU Guidelines: Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma | Uroweb. Published May 22, 2021. Accessed May 22, 2021. https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/#note_10
6. Lucca I, Klatter T, Fajkovic H, Martino M de, Shariat SF. Gender differences in incidence and outcomes of urothelial and kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2015;12(10):585-592. doi:10.1038/nrurol.2015.232
7. Jelaković B, Karanović S, Vuković-Lela I, et al. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney Int*. 2012;81(6):559-567. doi:10.1038/ki.2011.371
8. Therkildsen C, Eriksson P, Höglund M, et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol*. 2018;12(8):1286-1295. doi:10.1002/1878-0261.12325
9. Ju JY, Mills AM, Mahadevan MS, et al. Universal Lynch Syndrome Screening Should be Performed in All Upper Tract Urothelial Carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(11):1549-1555. doi:10.1097/PAS.0000000000001141

10. Fritsche H-M, Novara G, Burger M, et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2012;30(5):666-672. doi:10.1016/j.urolonc.2010.07.010
11. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. John Wiley & Sons Inc; 2017.
12. Wang Q, Zhang T, Wu J, et al. Prognosis and risk factors of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma and postoperative recurrence of bladder cancer in central China. *BMC Urol*. 2019;19(1):24. doi:10.1186/s12894-019-0457-5
13. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*. 2017;35(3):379-387. doi:10.1007/s00345-016-1928-x
14. Rink M, Xylinas E, Margulis V, et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2013;63(6):1082-1090. doi:10.1016/j.eururo.2012.06.029
15. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. 2011;29(4):481-486. doi:10.1007/s00345-010-0594-7
16. Matsumoto K, Novara G, Gupta A, et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int*. 2011;108(8 Pt 2):E304-9. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10188.x
17. Yafi FA, Novara G, Shariat SF, et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int*. 2012;110(2 Pt 2):E7-13. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10792.x
18. Foerster B, Abufaraj M, Mari A, et al. The Performance of Tumor Size as Risk Stratification Parameter in Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). *Clin Genitourin Cancer*. 2021;19(3):272.e1-272.e7. doi:10.1016/j.clgc.2020.09.002
19. Messer JC, Terrell JD, Herman MP, et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2013;31(6):904-908. doi:10.1016/j.urolonc.2011.07.011
20. Pelcovits A, Mueller-Leonhard C, Mega A, et al. Outcomes of upper tract urothelial carcinoma with isolated lymph node involvement following surgical resection:

- implications for multi-modal management. *World J Urol.* 2020;38(5):1243-1252. doi:10.1007/s00345-019-02897-2
- 21.Liu W, Sun L, Guan F, Wang F, Zhang G. Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma after Radical Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2019;2019:7386140. doi:10.1155/2019/7386140
- 22.Scarpini S, Rouprêt M, Renard-Penna R, Camparo P, Cussenot O, Compérat E. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Urol Oncol.* 2012;30(2):182-187. doi:10.1016/j.urolonc.2009.12.003
- 23.Zamboni S, Foerster B, Abufaraj M, et al. Incidence and survival outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma diagnosed with variant histology and treated with nephroureterectomy. *BJU Int.* 2019;124(5):738-745. doi:10.1111/bju.14751
- 24.Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol.* 2011;29(6):716-723. doi:10.1016/j.urolonc.2009.11.007
- 25.Sadow CA, Wheeler SC, Kim J, Ohno-Machado L, Silverman SG. Positive predictive value of CT urography in the evaluation of upper tract urothelial cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(5):W337-43. doi:10.2214/AJR.09.4147
- 26.Wu G, Lu Q, Wu L, WenKong, Chen X, Xu J. Imaging of upper urinary tract cancer: using conventional MRI and diffusion-weighted MRI with different b values. *Acta Radiol.* 2014;55(7):882-889. doi:10.1177/0284185113506576
- 27.Murphy DM, Zincke H, Furlow WL. Management of High Grade Transitional Cell Cancer of the Upper Urinary Tract. *J Urol.* 1981;125(1):25-29. doi:10.1016/s0022-5347(17)54881-8
- 28.Messer J, Shariat SF, Brien JC, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int.* 2011;108(5):701-705. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09899.x
- 29.Malm C, Grahn A, Jaremko G, Tribukait B, Brehmer M. Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma: how samples are collected matters. *Scand J Urol.* 2017;51(2):137-145. doi:10.1080/21681805.2017.1295102

30. Brien JC, Shariat SF, Herman MP, et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2010;184(1):69-73. doi:10.1016/j.juro.2010.03.030
31. Guo R-Q, Hong P, Xiong G-Y, et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis. *BJU Int.* 2018;121(2):184-193. doi:10.1111/bju.14053
32. Lee H-Y, Yeh H-C, Wu W-J, et al. The diagnostic ureteroscopy before radical nephroureterectomy in upper urinary tract urothelial carcinoma is not associated with higher intravesical recurrence. *World J Surg Onc.* 2018;16(1):135. doi:10.1186/s12957-018-1411-9
33. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2016;70(6):1052-1068. doi:10.1016/j.eururo.2016.07.014
34. Ho K-LV, Chow GK. Ureteroscopic resection of upper-tract transitional-cell carcinoma. *J Endourol.* 2005;19(7):841-848. doi:10.1089/end.2005.19.841
35. Villa L, Cloutier J, Letendre J, et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World J Urol.* 2016;34(9):1201-1206. doi:10.1007/s00345-015-1753-7
36. Rouprêt M, Traxer O, Tligui M, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol.* 2007;51(3):709-13; discussion 714. doi:10.1016/j.eururo.2006.07.019
37. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol.* 2010;183(4):1324-1329. doi:10.1016/j.juro.2009.12.018
38. Manski D. *Urologielehrbuch.de.* 15., überarb. und erw. Aufl., Dirk Manski, Stadtbergen; 2020.
39. Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter

- collaborative study. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(1):301-308. doi:10.1245/s10434-011-1841-x
40. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol*. 2009;56(3):520-526. doi:10.1016/j.eururo.2009.06.013
41. Jocham D, Miller K, Burger M, Schrader M. 17 Laparoskopie. In: *Praxis der Urologie*, 4. überarb. und erw. Aufl., Thieme, 2020:287.
42. Muntener M, Schaeffer EM, Romero FR, et al. Incidence of local recurrence and port site metastasis after laparoscopic radical nephroureterectomy. *Urology*. 2007;70(5):864-868. doi:10.1016/j.urology.2007.07.027
43. Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, et al. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*. 2019;5(2):224-241. doi:10.1016/j.euf.2017.09.015
44. Xylinas E, Kluth L, Rieken M, et al. External validation of the pathological nodal staging score in upper tract urothelial carcinoma: A population-based study. *Urol Oncol*. 2017;35(1):33.e21-33.e26. doi:10.1016/j.urolonc.2016.07.022
45. Dong F, Xu T, Wang X, et al. Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score-matched study. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(3):296-305. doi:10.1007/s10147-018-1356-6
46. Xylinas E, Rink M, Margulis V, et al. Prediction of true nodal status in patients with pathological lymph node negative upper tract urothelial carcinoma at radical nephroureterectomy. *J Urol*. 2013;189(2):468-473. doi:10.1016/j.juro.2012.09.036
47. Meng X, Chao B, Vijay V, et al. High Response Rates to Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urology*. 2019;129:146-152. doi:10.1016/j.urology.2019.01.058
48. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020;395(10232):1268-1277. doi:10.1016/S0140-6736(20)30415-3

49. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol.* 2010;58(4):581-587. doi:10.1016/j.eururo.2010.06.029
50. Hwang EC, Sathianathan NJ, Jung JH, Kim MH, Dahm P, Risk MC. Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5:CD013160. doi:10.1002/14651858.CD013160.pub2
51. Xylinas E, Kluth L, Passoni N, et al. Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool. *Eur Urol.* 2014;65(3):650-658. doi:10.1016/j.eururo.2013.09.003
52. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol.* 2019;37(7):430-436. doi:10.1016/j.urolonc.2019.02.004
53. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol.* 2019;37(10):659-671. doi:10.1016/j.urolonc.2019.05.021
54. Dong F, Fu H, Shi X, et al. How do organ-specific metastases affect prognosis and surgical treatment for patients with metastatic upper tract urothelial carcinoma: first evidence from population based data. *Clin Exp Metastasis.* 2017;34(8):467-477. doi:10.1007/s10585-018-9884-z
55. Seisen T, Jindal T, Karabon P, et al. Efficacy of Systemic Chemotherapy Plus Radical Nephroureterectomy for Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol.* 2017;71(5):714-718. doi:10.1016/j.eururo.2016.11.012
56. Moschini M, Xylinas E, Zamboni S, et al. Efficacy of Surgery in the Primary Tumor Site for Metastatic Urothelial Cancer: Analysis of an International, Multicenter, Multidisciplinary Database. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(1):94-101. doi:10.1016/j.euo.2019.06.014
57. Faltas BM, Gennarelli RL, Elkin E, Nguyen DP, Hu J, Tagawa ST. Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. *Urol Oncol.* 2018;36(1):9.e11-9.e17. doi:10.1016/j.urolonc.2017.09.009
58. Müllner M, ed. *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik: Evidence based medicine.* 2., überarb. und erw. Aufl., SPRINGER; 2005.
59. World Medical Association, WMA. WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen: 64. WMA–

- Generalversammlung im Oktober 2013, Fortaleza (Brasilien). Accessed September 25, 2021. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration_von_Helsinki_2013_20190905.pdf
60. Dedalus. ORBIS KIS > Dedalus. Published May 28, 2021. Accessed September 26, 2021. <https://www.dedalusgroup.de/hospital-it/>
61. Kurzbeschreibung des GTDS. Published August 7, 2001. Accessed September 26, 2021. <http://imigtgs.med.uni-giessen.de/gtds/gtdskurz.htm>
62. Pschyrembel Online | Karnofsky-Index. Published September 28, 2021. Accessed September 28, 2021. <https://www.pschyrembel.de/Karnofsky-Index/K0BEP/doc/>
63. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(12):1288-1294. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.03.012
64. Pschyrembel Online | Charlson-Komorbidityindex. Published September 28, 2021. Accessed September 28, 2021. <https://www.pschyrembel.de/Charlson-Komorbidityindex/K0PUP>
65. R: The R Project for Statistical Computing. Published August 10, 2021. Accessed September 28, 2021. <https://www.r-project.org/>
66. Piszczek R, Nowak Ł, Krajewski W, et al. Oncological outcomes of laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper tract urothelial carcinoma: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2021;19(1). doi:10.1186/s12957-021-02236-z
67. Liu F, Guo W, Zhou X, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2018;97(35):e11954. doi:10.1097/MD.00000000000011954
68. Liu G, Yao Z, Chen G, Li Y, Liang B. Open Nephroureterectomy Compared to Laparoscopic in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Meta-Analysis. *Front Surg.* 2021;8:729686. doi:10.3389/fsurg.2021.729686
69. Kim SH, Song MK, Ku JH, et al. A retrospective multicenter comparison of conditional cancer-specific survival between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *PLoS One.* 2021;16(10):e0255965. doi:10.1371/journal.pone.0255965
70. Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig J-L, et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for

Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2019;5(2):205-223. doi:10.1016/j.euf.2017.10.003

71. Rouprêt M, Smyth G, Irani J, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol.* 2009;27(1):81-88. doi:10.1007/s00345-008-0349-x
72. Shigeta K, Kikuchi E, Hagiwara M, et al. Prolonged pneumoperitoneum time is an independent risk factor for intravesical recurrence after laparoscopic radical nephroureterectomy in upper tract urothelial carcinoma. *Surg Oncol.* 2017;26(1):73-79. doi:10.1016/j.suronc.2017.01.003
73. Yuan H, Chen X, Liu L, et al. Risk factors for intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Urol Oncol.* 2014;32(7):989-1002. doi:10.1016/j.urolonc.2014.01.022
74. İzol V, Deger M, Ozden E, et al. The Effect of Diagnostic Ureterorenoscopy on Intravesical Recurrence in Patients Undergoing Nephroureterectomy for Primary Upper Tract Urinary Carcinoma. *Urol Int.* 2021;105(3-4):291-297. doi:10.1159/000511650
75. Sharma V, Miest TS, Juvet TS, et al. The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy: A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. *J Urol.* 2021;206(3):558-567. doi:10.1097/JU.0000000000001834
76. Nowak Ł, Krajewski W, Chorbińska J, et al. The Impact of Diagnostic Ureteroscopy Prior to Radical Nephroureterectomy on Oncological Outcomes in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(18). doi:10.3390/jcm10184197
77. Lee S-M, McKay A, Grimes N, Umez-Eronini N, Aboumarzouk OM. Distal Ureter Management During Nephroureterectomy: Evidence from a Systematic Review and Cumulative Analysis. *J Endourol.* 2019;33(4):263-273. doi:10.1089/end.2018.0819
78. Xylinas E, Rink M, Cha EK, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 2014;65(1):210-217. doi:10.1016/j.eururo.2012.04.052
79. Veccia A, Antonelli A, Francavilla S, et al. Robotic versus other nephroureterectomy techniques: a systematic review and meta-analysis of over 87,000 cases. *World J Urol.* 2020;38(4):845-852. doi:10.1007/s00345-019-03020-1

10. Danksagung

Vor zweieinhalb Jahren wurde ich im Rahmen meines Anästhesieblockpraktikums dem urologischen OP-Saal zugeteilt. Wirklich begeistert war ich davon nicht, denn Urologin zu werden, konnte ich mir damals absolut nicht vorstellen. Herr Prof. Dr. Kluth führte eine offene RNU durch. Was auf Seiten der Anästhesie geschah, kann ich heute nicht mehr wiedergeben, da ich die gesamte OP über den Vorhang schauend verbrachte, um nichts zu verpassen. Mein Interesse war geweckt und umso mehr freute ich mich, als Herr Prof. Dr. Kluth mir im Anschluss eine Promotion auf diesem Themengebiet anbot.

An vorrangiger Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Luis Kluth für die hervorragende Betreuung danken. Zu jedem Zeitpunkt meiner Promotion fand ein reger und konstruktiver Austausch statt. Er versteht es, individuell auf seine Doktoranden einzugehen und sie in jeglichen Belangen zu unterstützen.

Auch meinem Betreuer Herrn Dr. Benedikt Höh danke ich von Herzen für seine Hilfe. Er stand mir über die gesamte Zeit mit Rat und Tat bei, hatte stets ein offenes Ohr für meine Anliegen sowie das richtige Verhältnis an entgegengebrachtem Verständnis und geforderter Disziplin.

Beide durfte ich auch außerhalb meiner Promotion – im Rahmen einer Famulatur – als menschlich sowie fachlich ausgesprochene Persönlichkeiten kennenlernen. Unsere Zusammenarbeit war geprägt von gegenseitiger Wertschätzung und Respekt. Ich bedanke mich sowohl für die Betreuung als auch dafür, meine Begeisterung für die Urologie entfacht zu haben.

Des Weiteren möchte ich dem Team des UCTs, insbesondere Frau Gabriele Husmann und Herrn Marcus Batu, für die Einarbeitung in GTDS sowie die Beantwortung aller Fragen danken.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich nicht nur im Rahmen meiner Promotion, sondern während des gesamten Studiums unterstützt haben. Sei es finanziell, mit warmen Worten oder gemeinsamen Unternehmungen.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Unterscheiden sich die Überlebensraten bei Patienten mit nicht-metastasiertem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts hinsichtlich des chirurgischen Zugangs der radikalen Nephroureterektomie (laparoskopisch versus offen)?

in der Klinik für Urologie, am Zentrum der Chirurgie, des Universitätsklinikums Frankfurts, der Goethe-Universität unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Luis Kluth mit Unterstützung durch Dr. Benedikt Höh ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Benedikt Hoeh, Marina Kosiba, Mike Wenzel, Nicola Meister, Felix Preisser, Shahrokh F. Shariat, Jan Lukas Hohenhorst, Andreas Becker, Philipp Mandel, Severine Banek, Frederik Roos, Pierre I. Karakiewicz, Felix K.H. Chun and Luis A. Kluth. Comparison of survival outcomes between laparoscopic versus open radical nephroureterectomy in upper tract urothelial cancer patients: Experiences of a tertiary care single-center. Current Urology, 2022; 01330296-990000000-00049(August 31, 2022):10.1097/CU9.000000000000113. Available from: URL: https://journals.lww.com/cur/Fulltext/9900/Comparison_of_survival_outcomes_betwe en.49.aspx

(Ort, Datum)

(Unterschrift)



Publiziert unter der Creative Commons-Lizenz Namensnennung (CC BY) 4.0 International.
Published under a Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 International License.
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>