

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Das Urothelkarzinom des oberen
Harntrakts: Zum Scheitern
verurteilt?**

Remzi M, Fajkovic H

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2011; 18 (Sonderheft

3) (Ausgabe für Österreich), 26-27

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Das Urothelkarzinom des oberen Harntrakts: Zum Scheitern verurteilt?

M. Remzi, H. Fajkovic

■ Einleitung

Das Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (UKOH) macht ca. 5 % aller Urothelkarzinome aus. Die Standardtherapie besteht darin, eine radikale Nephroureterektomie mit Umschneidung des ipsilateralen Ostiums durchzuführen (RNU). Als Alternative zur offenen RNU kann dieser Eingriff auch laparoskopisch durchgeführt werden. Minimalinvasive, organerhaltende endoskopische Methoden zeigen akzeptable Ergebnisse bei kleinen, gut differenzierten papillären Urothelkarzinomen, haben aber den Nachteil einer hohen Rezidivrate und der Notwendigkeit von multiplen endoskopischen Kontrollen des oberen Harntrakts.

Nach Standardtherapie mittels einer RNU kommt es auch im klinisch nicht-metastasierten Stadium bei ca. 50 % zu Rezidiven. Während das tumorspezifische 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit niedrigem Stadium pTa/1 bei > 90 % liegt, sinkt dieses je nach Stadium ab: pT2 74,7 ± 3,2 %, pT3 54 ± 2,8 % und pT4 12,2 ± 5,8 %. Obwohl derzeit das Konzept einer (neo-) adjuvanten Chemotherapie noch nicht etabliert ist, ist die Identifizierung von Risikopatienten

für das multimodale Therapiemanagement äußerst wichtig (Tab. 1).

Derzeit beruht die klinische Entscheidung v. a. auf Tumorgrad und Stadium. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit nur dieser beiden Parameter ist aber ungenügend. Da das UKOH selten ist, haben internationale Gruppen (Autoren sind Mitglieder) multizentrische Datenbanken kreiert, um validere Daten zu bekommen.

Damit die Therapie des UKOH nicht zum Scheitern verurteilt ist, brauchen wir vor allem bei fortgeschrittenen Tumoren neue Ansätze. Ideal wäre es natürlich, solche zu finden, die diese Art von Tumoren erst gar nicht entstehen lassen. Eine weitere Möglichkeit wäre es, diese Tumoren so früh zu entdecken, dass sie kein invasives Wachstum zeigen. Beide Ansätze sind derzeit noch theoretisch. Wie bei anderen Karzinomen auch ist die Standardtherapie – also eine unreflektierte RNU bei allen Patienten – oft zum Scheitern verurteilt. Wir brauchen mehr individuellere Therapieansätze, wobei sich folgende Fragen ergeben:

- Wer eignet sich für eine organerhaltende Therapie?
- Wer profitiert von einer Lymphadenektomie?
- Wer profitiert von einer (neo-) adjuvanten Chemotherapie?
- Ist eine adjuvante Chemotherapie nach Standardtherapie überhaupt noch effizient möglich (Nierenfunktion)?
- Rolle der Metastasektomie bei Urothelkarzinom?
- Welche Faktoren lassen ein individuelles Konzept überhaupt zu (Prognostikatoren)?
- Wie schafft man es, bei so seltenen Tumoren innerhalb unseres Gesundheitssystems überhaupt valide prospektive, am besten randomisierte Daten zu sammeln?

■ Die Rolle der Lymphadenektomie

Die Lymphovaskuläre Invasion (LVI) ist ein bedeutender prognostischer Faktor, auch bei Patienten mit negativem oder unbekanntem Lymphknotenstatus. Patienten mit einer LVI haben ein schlechteres tumorspezifisches Überleben und eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit. Busby et al. konnten zeigen, dass die Lymphknotendisektion (LND) während einer L-RNU und offenen RNU nicht unterschiedlich ist, allerdings ist die LND chirurgienabhängig. Kondo et al. schlugen bestimmte LND-Templates vor. Diese sind aber nicht validiert. In einer Studie mit 293 Patienten entwickelten 76 ein Rezidiv, wobei das regionale Lymphknotenrezidiv die häufigste Lokalisation war (34 Patienten). Nach neueren Daten scheint die LND einen Einfluss auf das Ergebnis vor allem bei höheren Stadien (pT2–4) nach RNU zu haben. Eine Arbeit, die SEER-Daten von 2824 Patienten analysierte, kam allerdings zu dem Ergebnis, dass die LND keinen Vorteil bei N0-Patienten im Gegensatz zu NX-Patienten bringt.

Die Rolle der LND bleibt daher unklar, es zeigen sich aber Hinweise, dass diese

Tabelle 1: Ausgewählte Arbeiten zur Evaluierung von unabhängigen prognostischen Faktoren für das tumorspezifische 5-Jahres-Überleben (TS 5-J-Ü) nach RNU beim UKOH. m = multizentrisch; s = unizentrisch, TS 5-J-Ü = tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben

Autor (Anzahl der Zentren)	Anzahl der Patienten (Ø Alter/Jahre)	Unabhängige Faktoren in der multivariaten Analyse [Hazard ratio]	TS 5-J-Ü	Ø Follow-up (Monate)
Novara G et al. 2007; m (3)	269 (68)	Blasenkarzinom [1,743] muskelinvasives Blasenkarzinom [4,687] Multifokalität [2,971] Path. Stadium [3,346] N-Stadium [2,978]	76 %	34
Margulis V et al. 2009; m (12)	1363 (70)	Stadium T2 [2,811] Stadium T3 [5,168] Stadium T4 [11,04] N-Stadium [1,713] Grad (hoch vs. niedrig) [1,745] LVI [1,370] Tumorarchitektur (papillär/solide) [1,532]	73 %	51
Li WM et al. 2009; s	145 (65)	Stadium T3 [9,479] Stadium T4 [6,279] Starke Niereninsuffizienz [7,089]	75 %	—

bei höherem Stadium einen Benefit bringt. Weiterhin unklar bleibt, wer der richtige Patient ist, welche Lymphknoten entfernt werden müssen und wie viele.

■ Einfluss der RNU auf die Nierenfunktion

Rezente Daten zeigen eine klare Assoziation zwischen eingeschränkter Nierenfunktion und dem Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben. Kaag et al. zeigten eine signifikante Reduzierung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach RNU, vor allem bei älteren Patienten. Das mediane Alter bei der Diagnose des UKOH beträgt 70 Jahre. Präoperativ hatten nur ungefähr 50 % (80 %) und postoperativ nur noch 20 % (55 %) eine eGFR von ≥ 60 ml/min/1,73 cm² (≥ 45 ml/min/1,73 cm²). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Lane et al. Bei Diagnosestellung eigneten sich nur 48 % der Patienten für eine präoperative Cisplatin-basierte Chemotherapie und nach RNU nur noch 22 %. Diese Daten sind für die Chemotherapieplanung v. a. in einem adjuvanten oder postoperativen Setting besonders zu beachten.

■ Rolle der Metastasenentfernung beim UKOH

Eine Metastasektomie beim UKOH wird selten durchgeführt und somit ist die Datenlage schlecht. Eine deutsche multizentrische, retrospektive Studie analysierte 44 Patienten, die eine komplette Metastasektomie hatten. Folgende Lokalisationen wurden operiert: retroperitoneale LND (56,8 %), distale LND (11,3 %), Lunge (18,2 %), Knochen (4,5 %), Nebenniere (2,3 %), Hirn (2,3 %), Dünndarm (2,3 %) und Haut (2,3 %). Eine systemische Chemotherapie wurde bei 35 Patienten (79,5 %) durchgeführt. Das mediane Überleben nach OP betrug: Gesamtüberleben 35 Monate, tumorspezifisches Überleben 38 Monate und progressionsfreies Überleben 19 Monate. Das Gesamtüberleben 5 Jahre nach Metastasektomie betrug ins-

gesamt 28 %. 7 Patienten ohne Progression innerhalb der ersten 2 Jahre zeigten keine Progression mit einer medianen Nachsorge von 63 Monaten.

■ Rolle der Chemotherapie bei UKOH

Die Daten beruhen in erster Linie auf Expertenmeinungen und erreichen maximal Level-4-Evidenz. Die Chemotherapie-Regimes sind dieselben wie beim Blasenkarzinom (MVAC – Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin und Gemcitabin plus Cisplatin). Kleine Serien zeigten Vorteile der Chemotherapie bei metastatisierten und nicht chirurgisch sanierbaren UKOH. Lee et al. untersuchten in 27 Patienten (16 Chemo, 11 keine Chemo) den Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie bei pT3N0M0-UKOH nach RNU plus LND. Es zeigte sich kein Unterschied im rezidivfreien und tumorspezifischen Überleben. Im Gegensatz dazu zeigten Kwak et al. einen Unterschied nach 30,7 (4,7–98,8) Monaten im rezidivfreien Überleben von 37,5 % (n = 12) mit adjuvanter Chemotherapie und 63,6 % (n = 7) ohne Chemotherapie. In den Arbeiten von Soga et al. (n = 46) und Hellenthal et al. (n = 121) zeigte sich kein Vorteil.

Konzeptionell besteht ein großer Vorteil in der neoadjuvanten Gabe der Chemotherapie, da die Nierenfunktion nach OP meist noch stärker eingeschränkt ist, die Patienten meist sehr alt sind und oft ein längeres postoperatives Intervall benötigen, bis sie wieder fit für die Chemotherapie sind. Außerdem gibt es bei der Blase Level-1-Evidenz für einen onkologischen Vorteil. Igawa et al. behandelten 15 Patienten neoadjuvant. Alle erhielten eine RNU. Zwei zeigten eine komplette, 6 (40 %) eine partielle Remission. Die Ansprechrate lag bei 53 % (95 % CI: 29–77 %). Bei den 2 Patienten hielt die komplette Remission 54 Monate, bei jenen mit partieller Remission 15,5 Monate. Auch andere Studien zeigen eine komplette Remissionsrate von ca. 14 %.

■ Zusammenfassung

Klassische Therapiekonzepte zeigen vor allem bei fortgeschrittenen Tumoren nur durchwachsene Überlebensraten und hohe Progressions- und Rezidivraten. Somit sollten neuere, individualisierte Therapiekonzepte erstellt werden, damit die Therapie des Urothelkarzinom des oberen Harntrakts nicht zum Scheitern verurteilt ist.

Literatur:

1. Remzi M, Shariat S, Huebner W, et al. Upper urinary tract urothelial carcinoma: what have we learned in the last 4 years? *Ther Adv Urol* 2011; 3: 69–80.
2. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008; 53: 720–31.
3. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009; 115: 1224–33.
4. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol* 2009; 182: 900–6.
5. Langner C, Hutterer G, Chromecki T, et al. pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol* 2006; 19: 272–9.
6. Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 3127–34.
7. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, et al. Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *J Urol* 2009; 181: 2482–9.
8. Lehmann J, Suttman H, Albers P, et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the german experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol* 2009; 55: 1293–9.
9. 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: 581–7.
10. Lane BR, Smith AK, Larson BT, et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer* 2010; 116: 2967–73.

Gesamtliteratur beim Verfasser

Korrespondenzadressen:

Priv.-Doz. Dr. Mesut Remzi
Landesklinikum Weinviertel
A-2100 Korneuburg
Wiener Ring 3–5
E-Mail: mremzi@gmx.at

Dr. Harun Fajkovic
Abteilung für Urologie und
Andrologie
Landesklinikum St. Pölten
A-3100 St. Pölten
Probst-Führer-Straße 4
E-Mail: harun.fajkovic@gmail.com

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)