

Aus der Klinik für Urologie
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Berlin

DISSERTATION

Primär endoskopische Versorgung oberflächlicher
Urothelkarzinome des oberen Harntraktes durch Laserchirurgie
und endoskopische Nachsorge

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anke Morgner

aus Chemnitz

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. R. M. Kuntz
 2. Prof. Dr. med. D. Fahlenkamp
 3. Priv. Doz. Dr. med. Diederichs

Datum der Promotion: 04.02.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	<i>Tumorstadium (Staging) und Tumorgrad (Grading)</i>	5
1.2	<i>Urothelkarzinom der Harnblase</i>	7
1.3	<i>Nichtinvasives Urothelkarzinom des oberen Harntraktes</i>	8
2	Ziel der Arbeit	11
3	Historischer Überblick	12
3.1	<i>Organerhaltende Therapieverfahren zur Behandlung von oberflächlichen Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes</i>	12
3.1.1	Offenes chirurgisches Vorgehen	12
3.1.2	Endoskopische Therapieverfahren	13
3.1.2.1	Perkutane Verfahren	13
3.1.2.2	Transurethrale ureterorenoskopische Behandlung	14
3.2	<i>Lasertherapie</i>	14
4	Patienten und Ergebnisdarstellung	17
5	Methoden	18
5.1	<i>Operation</i>	18
5.1.1	Instrumente	20
5.1.2	Retrograde Darstellung des oberen Harntraktes	20
5.1.3	Ureterorenoskopie (URS)	20
5.1.4	Getrennte Spülzytologien	21
5.1.5	Biopsie	21
5.1.6	Laseroperation	22
5.1.6.1	Papilläre gestielte Läsion	22
5.1.6.2	Breitbasige Tumorerläsionen	22
5.1.6.3	Mehrzeitige Operation	22
5.1.7	Abschließende retrograde Röntgendarstellung	23
5.1.8	Doppel-J-Katheter	23
5.1.9	Blasentumorresektion (TUR-B)	23
5.2	<i>Nachsorge</i>	24
6	Ergebnisse	25
6.1	<i>Patientendaten</i>	25
6.1.1	Basisdaten	25
6.1.2	Klinische Symptome und Diagnosestellung	25
6.1.3	Sonografie	26
6.1.4	i.v.-Urographie	26
6.1.5	Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen	27
6.2	<i>Ureterorenoskopie</i>	29
6.2.1	Endoskope, Operationsdauer, Doppel-J-Katheter	30
6.2.2	Antibiotikagabe und Thromboseprophylaxe	31
6.2.3	Dauer des stationären Aufenthaltes	31
6.2.4	Komplikationen	31
6.2.4.1	Schwere Komplikationen	31
6.2.4.2	Blutungen	32
6.2.4.3	Harnleiterstrikturen	33

6.3	<i>Tumorcharakteristik</i>	35
6.3.1	Tumorstadium (Staging) und Tumorgrad (Grading)	35
6.3.2	Unilateraler bzw. bilateraler Tumorbefall	35
6.3.3	Zusammenhang zwischen Uni- und Multifokalität, uni- und bilateraler Erkrankung und Tumor-Grad 35	
6.3.4	Tumorgröße, Wachstumsform und Grading.....	37
6.3.5	Assoziiertes Blasenkarzinom	38
6.4	<i>Behandlungsergebnisse</i>	39
6.4.1	Behandlungsergebnisse im Überblick	39
6.4.2	Patienten ohne Tumor im oberen Harntrakt in der ersten Nachsorgeuntersuchung (n = 11; RU = 12) 42	
6.4.2.1	Dauerhafte Rezidivfreiheit.....	42
6.4.2.2	Rezidive nach längerem tumorfreiem Intervall	43
6.4.2.3	Metastasierung bei Patienten nach längerem tumorfreiem Intervall.....	44
6.4.3	Patienten mit persistierendem Urothelkarzinom (n = 11, RU = 12).....	44
6.4.3.1	Längerfristige palliative endoskopische Therapie	45
6.4.3.2	Patienten mit frühzeitiger Nephroureterektomie.....	48
6.4.4	Verlauf der Patienten nach Nephroureterektomie	50
6.4.5	Tumornachweis/Nachweis von dysplastischen Urothelien in der Spülzytologie und Follow-up.....	51
6.4.6	Patienten mit zusätzlichem Blasenkarzinom	53
7	Diskussion	57
7.1	<i>Ureterorenoskopie</i>	57
7.1.1	Perioperative Komplikationen.....	57
7.1.2	Postoperative Komplikationen	58
7.1.3	Operationsdauer und Doppel-J-Katheter	60
7.1.4	Vergleich Komplikationsraten von Ureterorenoskopie und Nephroureterektomie	60
7.1.5	Diagnostische Treffsicherheit der ureteroskopischen Biopsien	61
7.2	<i>Tumorcharakteristik</i>	63
7.2.1	Bilaterale Erkrankung	63
7.2.2	Assoziiertes Blasenkarzinom	63
7.2.3	Multifokales Auftreten und Tumorgröße	64
7.2.4	Tumornachweis und Urotheldysplasie in der Spülzytologie	65
7.3	<i>Behandlungsergebnisse</i>	66
7.3.1	Rezidivierende Erkrankung.....	66
7.3.2	Endoskopische Rezidivoperationen	68
7.3.3	Nephroureterektomie nach Erstbehandlung mit dem Holmiumlaser	69
7.3.4	Entwicklung von Blasenkarzinomen.....	70
7.3.5	Nachsorge.....	70
7.4	<i>Schlussfolgerungen</i>	74
8	Zusammenfassung	78
9	Literaturverzeichnis	82
10	Anhang	91
10.1	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	91
10.2	<i>Danksagung</i>	92
10.3	<i>Lebenslauf</i>	93
10.4	<i>Erklärung</i>	94

1 Einleitung

Mit Ausnahme der distalen Harnröhre ist der gesamte Harntrakt mit Urothel ausgekleidet. Somit kommen auch Urothelkarzinome im gesamten Harntrakt vor, sowohl im oberen Harntrakt, also im Nierenbeckenkelchsystem und Harnleiter, als auch im unteren Harntrakt, vornehmlich in der Blase, nur in geringer Zahl in der Harnröhre. Urothelkarzinome des oberen Harntraktes sind sehr viel seltener als Urothelkarzinome des unteren Harntraktes und machen nur etwa 5% aller urothelialen Tumore und etwa 10% aller renalen Tumore aus (Huben et al., 1988).

1.1 Tumorstadium (Staging) und Tumorgrad (Grading)

Die Stadieneinteilung der Urothelkarzinome des oberen Harntraktes entspricht der der Blasenkarzinome. Die 1973 etablierte WHO-Klassifikation stellte lange Zeit die gebräuchlichste Klassifikation der urothelialen Tumore dar.

1998 und 2004 wurde das Klassifikationssystem der Urothelkarzinome reformiert (Lopez-Beltran et al., 2004; Epstein et al., 1998). Diese reformierten Klassifikationen konnten in der vorliegenden Dissertationsarbeit noch nicht berücksichtigt werden.

Ta-Tumore sind als nichtinvasive papilläre Karzinome auf das Urothel beschränkt. T1-Karzinome dagegen durchbrechen die Basalmembran und infiltrieren das subepitheliale Bindegewebe, die so genannte Lamina propria. Tis- (Carcinoma in situ) Tumore sind nicht papillär, sondern meistens flach wachsend. Ihre Zellen liegen innerhalb des Urothelverbandes und besitzen große unregelmäßige hyperchromatische Kerne. Sie haben im Vergleich zu den papillären Tumoren eine ungünstigere Prognose und sind charakterisiert als Precursor-Läsion invasiver Karzinome. T2-Karzinome infiltrieren die Muscularis, T3 Karzinome erreichen durch die Muscularis das periureterale bzw. das peripelvine Fettgewebe oder das Nierenparenchym. T4-Karzinome infiltrieren Nachbarorgane oder das perirenale Fettgewebe.

Der Differenzierungsgrad (Grading) eines Urothelkarzinoms wird anhand zellulärer Merkmale wie der Kern-Plasma-Relation, nukleärer Polymorphismen, Anzahl von Mitosen etc. bestimmt. Hochdifferenzierte Karzinomzellen ähneln bezüglich Zellmorphologie den nicht entarteten Zellen sehr viel mehr als mäßig oder sogar

schlecht differenzierte bzw. entdifferenzierte Karzinomzellen. Grad 1 Karzinome zeigen eine Vermehrung der Zelllagen, die Oberflächenzellen sind vorhanden, aber klein, Kernanomalien sind gering ausgeprägt, eine Hyperchromasie der Kerne findet sich nur in einigen Zellen. Bei den Grad 2 Karzinomen ist der Charakter des Übergangsepithels meist noch erkennbar, die Kerne sind jedoch größer, die Zellen dichter gedrängt, Mitosen und eine Hyperchromasie der Kerne sind häufiger. Die Zellkerne der Grad 3 Karzinome zeigen eine extreme Variabilität ihrer Gestalt, eine Hyperchromasie findet sich in 50 % der Kerne oder mehr. Wie bei den Grad 2 Tumoren kann die Zahl der Zelllagen deutlich vermehrt sein.

Wie beim Urothelkarzinom der Blase werden die Prognose und der Verlauf des Urothelkarzinom des oberen Harntraktes vornehmlich vom T-Stadium (Staging) bestimmt (Hall et al., 1998). Der histopathologische Differenzierungsgrad (Grading) stellte in multivariaten Analysen keinen unabhängigen Prognosefaktor dar (Langner et al., 2005; Hall et al., 1998), wobei vielfach nachgewiesen werden konnte, dass mit abnehmendem Differenzierungsgrad die Wahrscheinlichkeit des invasiven Wachstums eines Urothelkarzinoms hoch ist (Guinan et al., 1992; Terrell et al., 1995; Huben et al., 1988; Charbit et al., 1991).

Oberflächliche Tumore sind in der Regel G1-Karzinome. Ausnahme ist das Carinoma in situ (Tis), das per definitionem ein G3-Karzinom ist.

T2, T3- oder T4-Tumore sind zunehmend häufig nur noch mäßig oder sogar schlecht differenziert.

Oberflächliche Ta- und T1-Tumore rezidivieren häufig und metastasieren selten (Mazemann, 1976; Huben et al., 1988; Munoz and Ellison, 2000).

T3-Tumore dagegen metastasieren häufig, die 5-Jahresüberlebensrate wird von Hall et al. (1998) mit 41 % angegeben. In neueren Serien betrug das ereignisfreie Fünfjahres- bzw. Zweijahresüberleben für die pT3-Tumore 60 bis 77 % (El Fettouh et al., 2002; Schattemann et al., 2007; Berger et al., 2008). T4 Tumore hatten in der Studie von Hall et al. ein medianes Überleben von 6 Monaten (1998), ähnlich schlechte Überlebensraten für pT4 fanden sich bei Schattemann et al. (2007), Berger et al. (2008) und El Fettouh et al. (2002).

Die seit 2004 gültige WHO-Klassifizierung reformierte das Grading der Urotheltumore, indem sie eine papilläre urotheliale Neoplasie niedrig malignen Potentials (PUN-LMP)

abgrenzt und dieser Gruppe einen Teil der früheren pTa, G1 Tumore zuordnet. Der andere Teil der pTaG1 Tumore und ein Teil der früheren G2 Tumore bilden die Low grade Karzinome, die übrigen G2 und G3 Tumore bilden die Gruppe der High grade Karzinome.

1.2 Urothelkarzinom der Harnblase

Seit Jahrzehnten richtet sich die Therapie des Urothelkarzinoms der Harnblase nach dem Tumorstadium. Oberflächliche Tumore, d.h. pTa und T1 Tumore werden organerhaltend transurethral reseziert und postoperativ endoskopisch überwacht (Smith et al., 1999; Vögeli, 2005). Die problemlose Möglichkeit zur endoskopischen Nachsorge ist Voraussetzung für die organerhaltende Therapie oberflächlicher Blasentumore. Durch regelmäßige Zystoskopien lassen sich Rezidivtumore schon im Frühstadium diagnostizieren und rechtzeitig therapieren. Rezidivtumore werden erneut reseziert. Durch eine zusätzliche schematisierte intravesikale Instillationstherapie mit BCG (Bacille Calmette-Guerin-Suspensionen attenuierter Mycobacterium bovis -Stämme) oder mit Zytostatika wird versucht, die Rezidivrate zu senken. (Lamm, 1992; Frank and Müller, 2004; Okeke et al., 2005). Oberflächliche Blasenkarzinome haben eine Rezidivrate von 70 %, die 10-Jahresüberlebenszeit von pTa-Blasenkarzinomen liegt bei 85 %, von pT1 Tumoren bei 70 % (Parekh et al., 2006). Allerdings umfasst der Begriff oberflächliche oder auch nicht muskelinvasive Blasenkarzinome ein Spektrum von Tumoren mit unterschiedlichem klinischem Verlauf, denn 10 bis 15 % der bei Erstdiagnose oberflächlich wachsenden Karzinome zeigen ein Fortschreiten zu muskelinvasiven Karzinomen (Konety and Williams, 2004).

Muskelinvasive T2-, T3- und T4-Tumore dagegen werden nicht reseziert, sondern mit kurativer Zielsetzung radikal zystektomiert. Das tumorfreie Überleben der radikalen Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie hat sich in den letzten Jahren verbessert, Patienten mit pT2-Tumor der Blase hatten in neueren monozentrischen Studien ein rezidivfreies 5-Jahresüberleben nach radikaler Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie zwischen 70 und 76 % (Ghoneim et al., 1997; Madersbacher et al., 2003), bei den T3- und T4-Tumoren war dieses mit 45 bzw. 54 und 20% bzw. 36 % deutlich schlechter (Ghoneim et al., 1997; Madersbacher et al., 2003).

1.3 Nichtinvasives Urothelkarzinom des oberen Harntraktes

Nichtinvasive Ta-Tumore und T1-Urothelkarzinome werden im oberen Harntrakt seltener gefunden als in der Harnblase, denn etwa 60 % der Tumore des oberen Harntraktes sind nach Messing et al. (2002) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon invasiv wachsend. Auch Grant et al. (2005) fanden im oberen Harntrakt eine signifikant höhere Rate an T2-T4 –Karzinomen im Vergleich zum unteren Harntrakt.

Die Inzidenz von Blasenkarzinomen nach Therapie eines Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes (Nephroureterektomie, konservative Therapie) ist höher als die der Urothelkarzinome des oberen Harntraktes nach Therapie des oberflächlichen Blasenkarzinoms (Sakamoto et al., 1991; Hisataki et al., 2000; Krogh et al., 1991).

Einige Autoren definieren das oberflächliche Urothelkarzinom als eine panurotheliale Erkrankung, wenn es durch regelhaft wiederkehrende Rezidive sowohl in der Harnblase als auch im oberen Harntrakt und z. T. auch in der prostatichen Harnröhre gekennzeichnet ist (Solsona et al., 2002). Bei diesen Patienten ist die Prognose besonders ungünstig, wenn zusätzlich ein Carcinoma in situ vorliegt (Solsona et al., 2002).

Da die Karzinome des oberen Harntraktes bei Diagnosestellung ganz überwiegend einseitig nachweisbar sind, galt die Nephroureterektomie mit Resektion einer Blasenmanschette im Bereich des intravesikalen Harnleiters und des Ureterostiums als Standardtherapie des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes (Kimball and Ferris; 1934; Strong et al., 1976). Im Gegensatz zur Behandlung des Urothelkarzinom der Blase fand bei dieser Art der Therapie das Tumorstadium und der Differenzierungsgrad keine Berücksichtigung, d.h. eine Organerhaltung wurde auch bei oberflächlich wachsenden, selten infiltrierenden und selten metastasierten Tumoren in der Regel nicht versucht. Auch gegenwärtig wird die Frage der Standardtherapie beim oberflächlichen Urothelkarzinom des oberen Harntraktes kontrovers und relativ unabhängig vom Stadium und Differenzierungsgrad beurteilt. Als imperative Indikation zur nierenerhaltenden Behandlung werden dabei allgemein nur anerkannt:

1. Patienten, die nur (noch) eine Niere haben oder
2. Patienten, bei denen die Nephroureterektomie zur terminalen Niereninsuffizienz wegen schwerwiegender Funktionsstörung der anderen Niere führen würde und
3. der seltene bilaterale Tumorbefall beider oberer Harntrakte.

Ziel ist es in diesem Falle, die chronische Hämodialyse zu vermeiden. Viele Autoren aktueller Studien und Übersichtsarbeiten betonen jedoch, dass ansonsten die Standardtherapie des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes nach wie vor die Nephroureterektomie mit Blasenmanschette ist (Matsuoka et al., 2003; Ho and Chow, 2005).

Die Nephroureterektomie ist jedoch mit einigen schwerwiegenden Problemen behaftet.

1. Urothelkarzinome können bilateral auftreten. Dabei wird die Gesamthäufigkeit von bilateralen Erkrankungen mit 2% (Krogh et al., 1991) bis 9% (Hatch et al., 1988) angegeben. Bei 6 bis 8% der Patienten entwickelt sich eine bilaterale Erkrankung asynchron (Wallace et al., 1981).

2. Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntraktes sind in der Regel älter als 55 Jahre (Guinan et al., 1991) und leiden somit häufig an Begleiterkrankungen, die die Nierenfunktion kompromittieren, wie z. B. Diabetes mellitus und arterieller Hypertension. Somit birgt auch die einseitige Nephroureterektomie ein nicht zu vernachlässigendes Risiko der chronischen Hämodialyse in sich. Die chronische Hämodialyse ihrerseits führt nachgewiesenermaßen zu einer Verminderung des Fünf- Jahresüberlebens z.B. bei den 55- bis 64-jährigen auf 32% (National Institutes of Health, 2004).

3. Bei der klassischen Nephroureterektomie mit Blasenmanschette handelt es sich um eine Operation, welche eine erhebliche Operationszeit erfordert und infolge einer entweder langen abdominalen Inzision oder zweier Inzisionen (lumbal sowie im Unterbauchbereich) mit einer Begleitmorbidität einschließlich Krankenhausverweildauer (7-10 d) sowie einer Rekonvaleszenz bis zum Erreichen der normalen körperlichen Aktivität im Alltag verbunden ist. Neuere Zahlen zur Operationsmortalität fehlen weitgehend, 1991 wurde sie mit 4,6% angegeben (Charbit et al., 1991). Neuere Studien befassen sich mit der laparoskopischen Nephroureterektomie, welche möglicherweise eine Durchführung der Nephroureterektomie auch bei Patienten mit Kontraindikationen gegen die klassische offene Nephroureterektomie mit Blasenmanschette ermöglicht.

Aus diesen Gründen erscheint eine organerhaltende Therapie wünschenswert, und schon seit mindestens 1945 (Vest, 1945) wurden neben der radikalen Organentfernung verschiedene organerhaltende Operationsverfahren entwickelt. Diese zum Teil anspruchsvollen und aufwendigen Operationen konnten in den letzten Jahren zunehmend durch wesentlich schonendere endoskopische Methoden ersetzt werden, vornehmlich die transurethralen ureterorenoskopischen Verfahren, und seltener, vor

allem zur Behandlung des Nierenbeckenkelchsystems, die perkutanen endoskopischen Techniken.

Die Erfolge, die mit diesen Methoden bei Patienten mit absoluter Indikation zur organerhaltenden Therapie erzielt wurden, waren vielversprechend, und seit 1985 (Huffmann et al., 1985) wurden zunehmend auch Patienten mit lokalisierten einseitigen Urothelkarzinomen bei unauffälligem kontralateralen oberen Harntrakt und uneingeschränkter Nierenfunktion endoskopisch lokal und organerhaltend behandelt. Dabei beschränkt sich allerdings die Empfehlung bei kurativer Zielstellung in Anlehnung an die Therapie der Blasenkarzinome ausschließlich auf die oberflächlichen pTa- und T1-Tumoren mit hohem Differenzierungsgrad (G1, seltener G2) (Mugiya et al., 2003), wobei die Tumorablationen heutzutage zunehmend mit dem auch in unserer Studie verwendeten Holmium-YAG Laser (Chen and Bagley, 2000; Yamada et al., 2003, Matsuoka et al., 2003) durchgeführt werden.

Aussagen über den Erfolg der endoskopischen Behandlungsmethoden und die Risiken der Nachsorge sind bisher nur bedingt möglich. Denn wegen der relativen Seltenheit der Erkrankung sind bisher nur vergleichsweise kleine Patientenkollektive untersucht worden. Darüber hinaus gingen in die Studien vorwiegend Patienten mit unilokulären Tumoren ein (Elliott et al., 1996), und in einigen Studien war die zusätzliche Erkrankung an einem Blasenkarzinom ein Ausschlusskriterium (Plancke et al., 1995; Jarrett et al., 1995; Mugiya et al., 2003). In anderen Studien wurden oberflächliche und invasive Karzinome bzw. Low-grade und High-Grade Tumore gemeinsam betrachtet (Goel et al., 2003; Roupret et al., 2006; Iborra et al., 2003). Langzeitergebnisse sind naturgemäß noch seltener. Randomisierte Studien, die die endoskopische organerhaltende Therapie mit der Nephroureterektomie vergleichen, fehlen vollständig.

2 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es deshalb zu untersuchen, ob auch auf das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes, ähnlich wie auf das Urothelkarzinom der Harnblase, ein stadienadaptiertes Therapiekonzept anwendbar ist, ob also oberflächliche Tumore primär durch organerhaltende ureterorenoskopische Resektion mit standardisierter endoskopischer (= ureterorenoskopischer) Nachsorge behandelt werden können und nur muskelinvasive und entdifferenzierte Tumore einer Nephroureterektomie unterzogen werden sollten, genauso wie oberflächliche Blasentumore primär durch transurethrale Resektion mit zystoskopischen Kontrollen therapiert werden und die Zystektomie nur bei fortgeschrittenen Tumorstadien empfohlen wird.

Im Wesentlichen sollte versucht werden, folgende Fragen zu klären:

1. Ist das Konzept der primär endoskopischen Versorgung von oberflächlichen Tumoren des oberen Harntraktes mit endoskopischen Kontrolluntersuchungen des oberen Harntraktes in der klinischen Praxis durchführbar?
2. Ist die ureterorenoskopische Tumorbehandlung eine sichere Methode? Wie hoch sind die therapieassoziierte Morbidität, Mortalität und Komplikationsraten?
3. Wie kann anhand von Langzeitergebnissen die Effektivität der organerhaltenden ureterorenoskopischen Therapie oberflächlicher gut differenzierter Tumore des oberen Harntraktes eingeschätzt werden, insbesondere unter Berücksichtigung
 - der Radikalität der Tumorentfernung,
 - der Rezidivrate des oberflächlichen Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes,
 - des Tumorprogresses und der Notwendigkeit zur Nephroureterektomie, also der Eignung zur kurativen oder palliativen Therapie?

Dazu sollten die Daten von insgesamt 22 Patienten mit oberflächlichem Urothelkarzinom des oberen Harntraktes mit insgesamt 186 therapeutischen und diagnostischen Ureterorenoskopien und einem postoperativen Follow-up von bis zu fast 10 Jahren ausgewertet werden.

3 Historischer Überblick

3.1 Organerhaltende Therapieverfahren zur Behandlung von oberflächlichen Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes

3.1.1 Offenes chirurgisches Vorgehen

Aus den oben dargestellten Problemen der Nephroureterektomie resultierten seit langem Bemühungen, eine die Nierenfunktion erhaltende Behandlung des oberflächlichen Urothelkarzinom des oberen Harntraktes (Vest, 1945; Kimball and Ferris, 1934) zu etablieren.

Je nach Lokalisation der Tumoren erfolgten z.B. Nierenteilresektionen, Nierenbeckenteilresektionen (Zincke and Neves, 1984) und Exzisionen bzw. Elektrofulgurationen nach Pyelotomie bzw. Ureterotomie (Ziegelbaum et al., 1987), Harnleiterteilresektionen mit End-zu-End-Anastomose und Harnleiterersatz durch Dünndarm oder Autotransplantation der Niere mit pyelovesikaler Anastomose (Ziegelbaum et al., 1987; Zungri et al., 1990) bei ausgedehntem Tumorbefall des Harnleiters. Bei distalen Tumormanifestationen wurde eine Ureterteilresektion mit Resektion einer Blasenmanschette und Ureterneuimplantation durchgeführt (Zungri et al., 1990).

Bei einer sehr kleinen Gruppe von Patienten mit Nierenbeckentumoren betrug die Rezidivrate 58 % (Zincke and Neves, 1984). Aber auch in einer Gruppe mit distal lokalisierten Harnleiterläsionen mussten sich im weiteren Verlauf 60 % der Patienten wegen Rezidivtumoren einer Nephroureterektomie unterziehen (Mazeman; 1976). In wiederum einer anderen Untersuchung von 14 Patienten mit Urothelkarzinom des distalen Ureter waren nur 6 Patienten für den organerhaltenden offen-chirurgischen Eingriff geeignet. Von diesen 6 Patienten mit einem Follow-up von 2-96 Monaten musste 1 Patient wegen Rezidiv später nephroureterektomiert und seitdem chronisch hämodialysiert werden. Die Autoren empfahlen auf der Grundlage ihrer Behandlungsergebnisse die organerhaltende Therapie nur für die im distalen Drittel lokalisierten Tumore (Johnson and Babaian, 1979).

Die Neuimplantation des Ureters in eine Hörnerblase (psoas bladder hitch procedure) erlaubte dabei die ausgedehnteste Entfernung des distalen Ureters bei spannungsfreier Ureterneuimplantation (Turner-Warwick et al., 1969). Insgesamt zeigte sich bei den

offen operierten Patienten eine hohe Rezidivrate, auch bei den oberflächlichen Urothelkarzinomen.

In der Untersuchung von Ziegelbaum (1987) ist die hohe perioperative Morbidität von 42,8% bemerkenswert, die dann bei einigen Patienten letztlich doch zur chronischen Hämodialyse (14.3%) führte und in 28% auch für den letalen Ausgang einer terminalen Niereninsuffizienz verantwortlich war.

Aufgrund der Ergebnisse dieser zum Teil sehr ausgedehnten Operationen erschien das organerhaltende, offen-chirurgische Vorgehen keine optimale Alternative zur Nephroureterektomie zu sein, zumal eine organerhaltende Rezidivoperation nur in Ausnahmefällen möglich war. Zudem beschränkten sich die organerhaltenden offenen Operationen überwiegend auf kleine unilokuläre Tumore (Mufty et al., 1989).

3.1.2 Endoskopische Therapieverfahren

3.1.2.1 Perkutane Verfahren

Parallel zur Entwicklung der transurethralen ureterorenoskopischen Operationsverfahren im oberen Harntrakt Anfang der 80er Jahre etablierten Segura (1984) und Strem und Pontes (1986) die perkutane intrarenale Elektrochirurgie zur Behandlung von Urothelkarzinomen im Nierenbeckenkelchsystem (NBKS). Dabei wurden in der Regel Nephroskope mit einem Durchmesser von 22-26 F benutzt. Durch die Verwendung des sogenannten Amplatzschafes wird ein Schutz der Wandung des perkutanen Kanals gewährleistet, und das verhältnismäßig große Lumen des Nephroskops gestattet neben einer exzellenten Übersicht und einem sehr guten Bewegungsspielraum im NBKS die Nulldruckableitung der Spülflüssigkeit aus dem Nierenbecken. Ein weiterer Vorteil des perkutanen Vorgehens ist das sehr niedrige Risiko von Harnleiterstrikturen (Clark et al., 1999).

Nach Entdeckung der therapeutischen Möglichkeiten von Lasern in der Urologie (Hofstetter et al., 1983) wurden über den perkutanen Zugangsweg neben der Elektrofulguration auch lasergestützte Tumorablationsverfahren eingesetzt, zunächst der Neodymium:YAG-Laser: (Blute et al., 1989; Martinez-Pineiro et al., 1996), seit den 90-ziger Jahren zunehmend in Kombination oder ausschließlich der Holmium:YAG Laser (Keeley et al., 1997).

Bei großen Tumoren und speziellen Tumorlokalisationen wurde vielfach der perkutane Zugang auch zusätzlich zum transurethralen ureterorenoskopischen Vorgehen verwendet (Smith et al., 1987; Elliott et al., 1996, Martinez-Pineiro et al., 1996; Jabbour et al., 2000).

Wiederholte Rezidivoperationen sind allerdings limitiert wegen zunehmender Nierenparenchymschädigungen und perirenaler Verwachsungen. Gefürchtet ist eine Tumoraussaat entlang des Punktionskanals (Huang et al., 1995).

3.1.2.2 Transurethrale ureterorenoskopische Behandlung

Die transurethrale ureterorenoskopische Therapie erfolgt ausschließlich über anatomisch vorhandene Zugangswege. Die endoskopische Behandlung mittels transurethralem Zugang wurde zunächst im distalen Ureter vorgenommen (Hofstetter et al., 1983). Möglich wurde dies durch die Entwicklung der Ureterorenoskopie (Perez-Castro und Martinez-Pineiro, 1980) einerseits und die ständige technische Verbesserung der Endoskope auf der anderen Seite. Längere Ureterorenoskope ermöglichten den Zugang zum NBKS. Die Verwendung von Führungsdrähten, Harnleiterdilatatoren und Führungshilfen erleichterten die Entrierung der Ostien (Takayasu and Aso, 1974). Eine weitere Verbesserung der transurethralen Endoskopie stellte die Entwicklung von aktiv ablenkbaren Endoskopspitzen dar. Diese gewährleisteten eine zusätzliche Verbesserung der Überwindung von anatomischen Besonderheiten des Ureters (Bagley, 1987; Grasso and Bagley, 1993). Flexible Ureterorenoskope ermöglichten den Zugang zu allen Kelchgruppen und verbesserten die Überwindung von Ureterabknickungen (Aso et al., 1988).

3.2 Lasertherapie

Das Wort **Laser** ist ein Akronym für **L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation.

Seit der Entwicklung der Lasertechnik in den sechziger Jahren wurde intensiv an der Anwendung der Laserenergie als Alternative oder Ergänzung zur Elektrochirurgie in der Medizin gearbeitet. Eigenschaften der Laser, die diese Technik für die Anwendung in der Endoskopie qualifizieren, sind unter anderem die Möglichkeit der sehr genauen

Dosierung der Energie und des Energietransportes über Laserfasern unter optischer Kontrolle unmittelbar zum erkrankten Gewebe.

In den 70-iger Jahren wurde zunächst der Neodymium:Yttrium-Aluminium-Granat (Nd:YAG)-Laser bei verschiedenen urologischen Krankheitsbildern wie zum Beispiel der endoskopischen Behandlung von Blasentumoren (Staeher et al., 1977) sowie der benignen Prostatahyperplasie (Costello et al., 1992) angewandt. Erst später wurde der Nd:YAG Laser auch zur Therapie von Tumoren des oberen Harntraktes verwendet (Schilling et al., 1986; Schmeller et al., 1989). In den 90-iger Jahren konnte sich bei den obengenannten urologischen Krankheitsbildern der Holmium:YAG (Ho:YAG)-Laser etablieren. Zunächst wurde er überwiegend zur endoskopischen Lithotripsie von Blasen-, Nieren- und Ureterkonkrementen (Sayer et al., 1993; Bagley und Erhard, 1995) genutzt, aber auch zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie (Johnson et al., 1992), später dann zur Behandlung oberflächlicher Blasenkarzinome (Johnson et al., 1994) und Tumoren des oberen Harntraktes (Bagley und Erhard, 1995).

Nd:YAG- und Ho:YAG-Laser gehören zu den Feststofflasern, welche optisch gepumpt werden, d.h. die Energie, die dem aktiven Medium zugeführt wird, stammt aus einer Lichtquelle, z.B. einer Blitzlichtlampe. Die anregbaren Atome des Neodymium- und Holmiumlaser sind in Yttrium-Aluminium-Granat($Y_3Al_5O_{12}$) (YAG) Wirtskristalle eingebracht. Die Energie wird gepulst, also in zeitlich begrenzter Lichtemission, abgegeben.

Die Energiezufuhr beider Laser führt am biologischen Gewebe zur Hitzeentwicklung.

Die unterschiedlichen Eigenschaften von Neodymium –und Holmiumlaser resultieren aus ihrer unterschiedlichen Wellenlänge. Das Licht des Neodymium-Lasers mit einer Wellenlänge von 1064 nm wird nur wenig von Wasser absorbiert und penetriert dadurch tief in stark wasserhaltiges Gewebe, wie z.B. Prostata- oder Urothelkarzinom-Gewebe. In der Tiefe des bestrahlten Gewebes entsteht eine hitzeinduzierte Koagulationsnekrose. Da die Energie auf ein größeres Areal einwirkt, ist die Energiedichte des Neodymium-YAG-Lasers relativ niedrig und wasserhaltiges Gewebe wird nur auf eine Temperatur von unter 100°C erhitzt. Eine Gewebeverdampfung (Vaporisation), die erst bei einer Erhitzung des wasserhaltigen Gewebes auf über 100°C eintritt, ist deshalb nicht möglich.

Insbesondere die höhere Eindringtiefe der Energie des Neodymium-YAG-Lasers von bis zu 10 mm ist ein wesentlicher Nachteil des Neodymiumlasers im Vergleich zum Holmiumlaser bei der Anwendung im oberen Harntrakt, da die Dicke der Ureter- und Nierenbeckenwand deutlich geringer ist und endoskopisch unsichtbare Gewebnekrosen in der unmittelbaren Umgebung, also außerhalb, des Harnleiters und Nierenbeckens entstehen können. Daraus ergab sich die Notwendigkeit der tangentialen Laserapplikation mit niedriger Energie und kurzen Intervallen der Energieeinwirkung von maximal 3 Sekunden. Eine Anwendung des Neodymiumlaser in Höhe der Gefäßkreuzung ist kontraindiziert.

Der Ho:YAG-Laser ist ebenfalls ein gepulster Feststofflaser. Er erzeugt allerdings Licht mit einer Wellenlänge von 2100 nm. Diese Wellenlänge wird stark von Wasser absorbiert, in wasserhaltigem Gewebe schon nach einer Eindringtiefe von weniger als 0,5 mm. Die Eindringtiefe in stark wasserhaltigem Gewebe ist also etwa 10-20-mal geringer als beim Nd:YAG-Laser. Wegen der geringen Eindringtiefe und in Verbindung mit einer geringeren Streuung der Strahlung resultiert eine hohe Energiedichte im bestrahlten Gewebeareal. Es wird auf über 100°C erhitzt und damit verdampft. Bei Bewegung der Faser durch das Gewebe resultiert ein Schnitt per vaporisationem, Gefäße im angrenzenden Gewebe werden durch Gewebeerwärmung auf weniger als 100°C infolge der abstrahlenden Hitze simultan koag uliert.

Die geringere Eindringtiefe der Energie ermöglicht vor allem eine gute lokale Kontrolle bei der Vaporisation und Resektion von Tumoren des oberen Harntraktes, wie zum Beispiel bei Tumoren in unmittelbarer Nähe der Iliacalgefäße. Die Verletzung derartiger Strukturen kann dadurch vermieden werden.

Je nach Gerät kann die Energie eines jeden Pulses zwischen 0,2 und 2,8 Joule variiert werden, die Frequenz zwischen 5 und 50 Hertz. Der Durchmesser der das Licht leitenden Faser beträgt zwischen 200 und 1000 µm, die Fasern sind biegsam. Während zum Beispiel bei der Vaporisation, Resektion oder Enukleation der Prostata Maximalenergien von 100 Watt (2.0 Joule, 50 Hertz) erwünscht sind, werden bei der Vaporisation oder Resektion von Urothelkarzinomen nur Energien von etwa 10 Watt benötigt (0.5-1.0 Joule, 5-15 Hertz).

Johnson et al. (1992) demonstrierten die Gewebseffekte des Holmium-YAG-Lasers am Urogenitaltrakt in verschiedenen Tiermodellen und etablierten 1994 die

Holmiumlaserbehandlung von Rezidiven des oberflächlichen Urothelkarzinoms der Harnblase beim Menschen.

Größere Studien an Patienten mit Tumoren des oberen Harntraktes und ausschließlicher bzw. vordergründiger Tumorablation mit dem Ho:YAG-Laser wurden von Keeley et al. (1997) und Matsuoka et al. (2003) publiziert. Häufig erfolgte auch die kombinierte Anwendung des Ho:YAG-Laser und des Neodymium:YAG-Laser wie bei Boorjahn et al. (2004), Johnson et al. (2005), Roupret et al. (2007) und Sowter et al. (2007).

4 Patienten und Ergebnisdarstellung

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden die Operationsergebnisse und Nachsorgeuntersuchungen von 22 Patienten der Klinik für Urologie des Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikums ausgewertet, welche von Mai 1995 bis Juli 2001 erstmals wegen eines oberflächlichen Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes mit dem Holmium-YAG-Laser organerhaltend endoskopisch operiert wurden. Erfasst wurden die Ergebnisse der Erstoperationen, der Nachsorge, die Rezidive und ihre Behandlung. Die Patienten wurden bis Januar 2007 nachbeobachtet.

Allen Patienten, welche sich wegen Verdacht auf ein oberflächliches Urothelkarzinom einer Ureterorenoskopie unterzogen, war für den Fall der endoskopischen Bestätigung der Verdachtsdiagnose als Alternative zur Nephroureterektomie die Laseroperation in gleicher Sitzung mit der diagnostischen Ureterorenoskopie angeboten worden.

Bis auf einen Patienten wurden primär alle Patienten von niedergelassenen Urologen zur Abklärung und/oder Therapie eingewiesen. Alle Patienten wurden sowohl über die Nephroureterektomie als auch über die ureterorenoskopische Operation aufgeklärt und entschieden sich für das endoskopische organerhaltende Vorgehen.

Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand von sonografischen und radiologischen Befunden, die meistens im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer schmerzlosen Hämaturie erhoben wurden. Bei einzelnen Patienten wurde eine CT-Untersuchung des Abdomen durchgeführt, um Kontrastmittelfüllungsdefekte im ambulanten iv-Urogramm weiter abzuklären. Vor der Ureterorenoskopie erfolgten bei allen Patienten die Renosonografie und die Zystoskopie mit retrograder röntgenologischer Darstellung des

oberen Harntraktes. Die endgültige Diagnose wurde endoskopisch gestellt. Sie erfasste die Lokalisation des Urothelkarzinoms, das eventuelle multilokuläre Auftreten und die Tumorgöße.

Es erfolgte eine deskriptive Analyse mit Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Ergebnisse werden in Häufigkeitstabellen dargestellt. Die Prüfung auf Vorliegen statistischer Korrelationen zwischen den untersuchten Parametern wurde mittels Software STATISTICA 6.0 für Microsoft Windows (StatSoft, Inc., Tulsa, USA) vorgenommen. Die Daten wurden mit dem Test nach Shapiro Wilk auf Normalverteilung geprüft. Die Ergebnisse der Nachbeobachtung wurden mit Hilfe des nichtparametrischen Friedmann-Tests analysiert. Als Maß der Korrelation zwischen den Ausgangsbefunden und den Untersuchungsergebnissen der Follow-ups diente der Pearsonsche Korrelationskoeffizient. Dieser wurde anhand des Spearman Ranglistentest bestimmt. Statistische Signifikanz wurde für p-Werte $< 0,5$ angenommen.

5 Methoden

5.1 Operation

Die Operation bestand aus mehreren Schritten. Zunächst erfolgte die retrograde röntgenologische Darstellung des oberen Harntraktes. Bei einseitigem Tumorbefall wurde in der Regel auch der kontralaterale obere Harntrakt retrograd röntgenologisch dargestellt. Danach wurden Biopsien sämtlicher Tumorlokalisationen und getrennte Spülzytologien aus Harnleiter und Nierenbecken entnommen. Die Operation erfolgte bei den Patienten, bei denen sich makroskopisch ein oberflächliches Urothelkarzinom darstellte, bereits bei der ersten Ureterorenoskopie, d.h. die Operation wurde einzeitig im Rahmen der initialen Endoskopie durchgeführt.

Die pathologische T- und G-Klassifizierung wurde anhand der per Biopsie entnommenen Materialien vorgenommen. Denn die eigentliche Tumorentfernung erlaubte wegen der weitgehenden Vaporisation des Tumorgewebes oft nur eine unzureichende Materialgewinnung. Deshalb war naturgemäß die Entnahme von tatsächlich repräsentativem Tumormaterial von entscheidender Bedeutung.

Der Verlauf und die Dauer der Operation wurden protokolliert. Das Operationsergebnis einschließlich des Befundes der abschließenden retrograden Pyelografie wurde dokumentiert.

Wenn die Patienten zum Zeitpunkt der Erstoperation bzw. einer Nachsorgeuntersuchung ein zusätzliches Urothelkarzinom der Harnblase zeigten, wurde eine transurethrale Blasentumorresektion in gleicher Sitzung mit der Ureterorenoskopie durchgeführt.

Die Blasentumoroperationen wurden ebenfalls dokumentiert (Lokalisation und Anzahl der Tumore).

Erfasst wurden zudem peri- und postoperative Komplikationen, der Einsatz von Antibiotika, die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Dauer des Verbleibes des Doppel-J-Katheters. Vor Entlassung der Patienten erfolgte die abschließende sonografische Kontrolle zum Ausschluss einer Harnstauung.

Die einzelnen Operationsschritte sollen im Folgenden ausführlich dargestellt werden.

5.1.1 Instrumente

Bei den verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Eingriffen wurden folgende Instrumente eingesetzt:

17, 19, 21 F Zystoskope: (Karl Storz, Tuttlingen, BRD)

24 F Mauermayer-Resektoskop, 26 F Iglesias Rückspül-Resektoskop (Karl Storz, Tuttlingen, BRD)

Semirigide 7,5 F und 8,5 F Ureterorenoskope (Richard Wolf, Tuttlingen, BRD)

Flexibles 7,5 F Ureterorenoskop (Karl Storz, Tuttlingen, BRD)

Biopsiezangen (Richard Wolf, Tuttlingen, BRD)

Holmium YAG Lasergerät (Versa Pulse Select, Dual wavelength (Lumenis, Palo Alto, Ca., USA)

Flexible Laserfasern 220, 365 nm (Slim Line, Lumenis, Palo Alto, Ca., USA)

Doppel J-Katheter, 4,7 F, 6 F, Tumorstent

Führungsdrähte (Terumo)

5.1.2 Retrograde Darstellung des oberen Harntraktes

Während der Urethrozystoskopie wurde das Ostium des zu untersuchenden oberen Harntraktes mit einem Stirnlochkatheter mit gebogener Spitze intubiert und Kontrastmittel zur retrograden Darstellung appliziert. Nach Durchleuchtung und Anfertigen repräsentativer Röntgenbilder wurden über den Ureterkatheter ein flexibler Führungsdraht bis in das Nierenbecken vorgeschoben und der Ureterkatheter und das Urethrozystoskop entfernt.

5.1.3 Ureterorenoskopie (URS)

Über den flexiblen Führungsdraht wurde das Ureterostium mit dem Ureterorenoskop entriert, bei Bedarf erfolgte zuvor die Bougierung des Harnleiterostiums. Unter Sicht erfolgte die vorsichtige Ureterpassage bis ins Nierenhohlssystem. Bei bekannten Tumoren des Harnleiters, Nierenbeckens und oberen Kelches wurde primär ein semirigides Endoskop benutzt, bei Harnleiterkinking, verzweigtem Kelchsystem oder zur Inspektion der unteren Kelchgruppe ein flexibles Ureterorenoskop.

Die Inspektion des harnableitenden Systems erfolgte sowohl beim Vorschieben als auch beim Zurückziehen des Endoskops von der Blase ins NBKS und zurück.

5.1.4 Getrennte Spülzytologien

Bei der Mehrzahl der Operationen wurden getrennte Spülzytologien aus dem Ureter und dem Nierenbecken entnommen. Die Entnahme der Spülzytologien erfolgte nach der retrograden Röntgendarstellung. Bei nicht dilatierendem oberem Harntrakt war die Entnahme von Spülzytologien gelegentlich nicht möglich.

5.1.5 Biopsie

Biopsien aus den tumorverdächtigen papillären Läsionen erfolgten möglichst bereits beim Vorschub des Ureterorenoskopes, um Traumatisierungen des Tumors durch die Instrumentenpassage zu vermeiden. Zur Biopsie einer tumorverdächtigen papillären Läsion wurde das Endoskop zunächst an die Läsion herangeführt und die spezielle Biopsiezange in den Arbeitskanal des Endoskops gebracht und soweit vorgeschoben, bis das Ende der Biopsiezange endoskopisch sichtbar wurde. Mit geöffneten Branchen wurde die Biopsiezange mit leichtem Druck in das Tumorgewebe geführt. Nachdem die Branchen der Zange geschlossen wurden, erfolgte bei Endoskopen mit großem Durchmesser und kleinem Biopsat unter vorsichtigem Zug die Entfernung der Biopsiezange durch den Arbeitskanal des Endoskops. Bei dünnlumigen Instrumenten oder großem Biopsat wurde die geschlossene Spitze der Biopsiezange mitsamt dem Biopsat außerhalb des Endoskopes belassen, und das Endoskop dann unter Sicht mitsamt der Biopsie in der Biopsiezange aus dem Harntrakt entfernt, um ein Zerreißen des biopsierten Gewebes beim Rückzug der Zange durch den Arbeitskanal zu vermeiden und die histologische Aussagekraft des Materials nicht zu beeinträchtigen. Je nach Tumorgröße, -konfiguration und -aufbau wurden mehrere Biopsien entnommen, bis makroskopisch ausreichend repräsentatives Tumormaterial entfernt worden war.

5.1.6 Laseroperation

Die Tumorsektion bzw. –vaporisation erfolgte bei Verwendung semirigider Instrumente mit 360 nm dicken Laserfasern, bei Verwendung flexibler Endoskope mit den flexibleren dünneren 220 nm Fasern. Es wurde mit 0,5-1,0 Joule, 5-15 Hertz und somit 2,5-15 Watt gearbeitet, je nach Tumorgröße und –lokalisierung.

5.1.6.1 Papilläre gestielte Läsion

Zunächst wurde der Tumorstiel mit dem Holmiumlaser entfernt. Der so abgetrennte Tumor wurde mit der Biopsiezange gefasst und das Gerät wie oben beschrieben mit dem Tumor in der geschlossenen Biopsiezange aus dem harnableitenden System in toto entfernt. Anschließend wurde der Tumorgrund biopsiert und dann mit dem Holmiumlaser vaporisiert und koaguliert.

5.1.6.2 Breitbasige Tumorerläsionen

Hier wurde die gesamte Läsion nach ausgiebiger Biopsie mit dem Laser vaporisiert und koaguliert, da eine Tumorsektion im eigentlichen Sinne bei derart konfigurierten Tumoren nicht möglich ist. Hier kam der vorherigen kalten Biopsie eine entscheidende diagnostische Bedeutung zu.

Die Vaporisation erfolgte dabei durch direkten Kontakt der Laserfaser mit dem Tumor, die Koagulation durch Rückzug der Laserfaser um 1 bis 2 mm von der Tumoroberfläche weg (Defokussierung). Ziel war es, den gesamten Tumorgrund einer Koagulationsnekrose zu unterziehen, wobei der Erfolg des Vorgehens an der typischen Weißverfärbung des Gewebes erkennbar war (hitzebedingte Eiweiß-Denaturierung).

5.1.6.3 Mehrzeitige Operation

Mehrzeitige Operationen waren bei ausgedehnten und zirkulär wachsenden Tumoren des Harnleiters sowie stark blutenden Tumoren erforderlich. Eine Behandlung der gesamten Zirkumferenz des Ureters kann zu einem erheblichen Ödem führen, was das Zurückziehen des Ureterorenoskopes erschweren und dann bei entsprechend starkem

Zug wegen der vaporisationsbedingten zirkumferenten Harnleiterwandtraumatisierung zu einem Harnleiterabriss führen könnte.

5.1.7 Abschließende retrograde Röntgendarstellung

Die abschließende retrograde Röntgendarstellung des NBKS und Harnleiters diene der Therapiekontrolle, dem Ausschluss von Paravasaten, bei inkompletter Resektion der Planung des zweiten operativen Eingriffes oder der Planung der Nachsorge.

5.1.8 Doppel-J-Katheter

Nach Beendigung der ureterorenoskopischen Therapie bzw. Inspektion wurde über das Endoskop ein Terumo-Draht in das Nierenbecken vorgeschoben und nach Entfernung des Ureterorenoskopes über ein Zystoskop unter röntgenologischer Kontrolle ein Doppel-J-Katheter über den Draht in das Nierenbecken vorgeschoben. Eine Harnleiterschiene wurde immer dann verwendet, wenn der Harnleiter bougiert oder das Endoskop mehrfach eingeführt werden musste oder der Eingriff lange dauerte. Bei einer kurzen, wenig traumatisierenden Kontroll-URS ohne Gewebeentnahme wurde auf die Einlage eines Doppel-J-Katheters verzichtet.

5.1.9 Blasentumorresektion (TUR-B)

Die TUR-B wurde ebenfalls in gleicher Sitzung auf dem entsprechend ausgerüsteten Röntgentisch im urologischen Röntgen-Eingriffsraum durchgeführt.

Fragliche Läsionen wurden mit der Biopsiezange kalt biopsiert, makroskopisch eindeutige Blasentumoren wurden reseziert. Die Tumorresektion erfolgte bei allen Patienten makroskopisch im Gesunden.

Bei Patienten mit rezidivierenden oder multilokulären Urothelcarciomen der Blase wurde die Behandlung durch präoperative Blasen-Instillationen mit 5-Amino-Lävulinsäure (ALA) als Photosensitizer zur zusätzlichen photodynamischen Fluoreszenz-Zystoskopie unterstützt.

5.2 Nachsorge

In Abhängigkeit vom Operationsergebnis und vom pathologischen Befund erfolgte die Planung der kombinierten radiologischen, zytologischen und endoskopischen Nachsorge. Folgendes Schema war geplant:

1. Bei makroskopisch vollständiger Resektion und unauffälliger Darstellung des harnableitenden Systems in der retrograden Kontrollpyelografie am Ende der Operation sollten die Patienten in einem Intervall von 3 Monaten zur endoskopischen Nachsorge stationär aufgenommen werden.
 2. Bei Patienten mit unauffälligem ureterorenoskopischen Kontrollbefunden in der ersten und in zwei bis drei weiteren Nachsorgeuntersuchungen sollte die erneute Kontrollureterorenoskopie in 6-monatigem Abstand durchgeführt werden.
 3. Bei Patienten, die in der Kontroll-URS ein Tumorrezidiv zeigten, sollte die erneute endoskopische Operation und entsprechende Nachsorge wie bei Patienten mit primärer Tumorthherapie erfolgen.
 4. Bei Patienten mit makroskopisch inkompletter Resektion war eine erneute URS mit endoskopischer Nachresektion im Abstand von 4-6 Wochen geplant.
 5. Patienten mit endoskopisch nicht beherrschbarem Urothelkarzinom des oberen Harntraktes oder Progress des T- oder G-Stadium zu T2-, T3- und/oder G3-Tumoren wurden nephroureterektomiert.
 6. Bei einigen Patienten mit deutlich reduzierter allgemeiner Operabilität oder Patienten mit Einzelniere oder bilateralem Tumorbefall wurden wiederholt rezidivierende Tumoren nach ausführlicher Diskussion mit dem Patienten palliativ endoskopisch behandelt.
- Vor jeder URS wurden beide Harntrakte retrograd röntgenologisch dargestellt und aus dem befallenen Harntrakt Spülzytologien entnommen.

6 Ergebnisse

6.1 Patientendaten

6.1.1 Basisdaten

Zehn Patienten (45,5%) waren Frauen und zwölf Patienten (54,5%) Männer. Das mittlere Alter betrug 71 ± 9.2 (55-87) Jahre.

Ein Patient hatte eine nicht-tumorbedingte Restniere (ein Patient mit Nephrektomie bei Hydronephrose), sieben Patienten hatten eine Restniere bei Zustand nach Nephroureterektomie wegen Urothelkarzinom des kontralateralen oberen Harntraktes, zwei Patienten ein bilaterales Urothelkarzinom des oberen Harntraktes. Die restlichen zwölf Patienten zeigten einen einseitigen Tumorbefall des oberen Harntraktes, wobei bei einem Patient die tumorfreie Niere so hochgradig insuffizient war, dass de facto die tumorbefallene Niere eine funktionelle Restniere war.

Tabelle 1 Basisdaten Tumorbefall des oberen Harntraktes

	n	Anteil in %
Restniere (nicht tumorbedingte Nephrektomie kontralateral)	1	4,5
Restniere nach UrothelCA des kontralateralen oberen Harntraktes	7	31,8
Bilaterales UrothelCA des oberen Harntraktes	2	9
Insuffizienz der tumorfreien Niere	1	4,5
Einseitiger Tumorbefall bei intaktem kontralateralen oberen Harntrakt	11	50

6.1.2 Klinische Symptome und Diagnosestellung

Eine Makrohämaturie war bei zehn Patienten wegweisend zur Diagnose, Flankenschmerzen hingegen bei zwei Patienten. Bei drei Patienten wurde die Diagnose im Rahmen der Nachsorge eines Urothelkarzinoms der kontralateralen Niere gestellt.

Bei sieben Patienten erfolgte die Diagnose im Rahmen der Nachsorge wegen Blasenkarzinom bzw. ergab sich aus auffälligen Befunden während der TUR-B (Eine Blutung aus einem Ureterostium während der TUR Blase wurde bei drei Patienten beobachtet).

Tabelle 2 Klinische Präsentation/ Diagnosestellung

	n	Anteil in %
Flankenschmerz	2	9,1
i.v. -Urografie i. R. Nachsorge von kontralateralem Urothelkarzinom	3	13,6
Nachsorge bei rezidiviertem Blasenkarzinom bzw. i. R. TUR-B	7	31,8
Makrohämaturie	10	45,4

n Anzahl der Patienten

6.1.3 Sonografie

Bei 14 von 22 Patienten (63,6%) mit 16 von 24 (66,7%) erkrankten oberen Harntrakten war die Renosonografie unauffällig. Von den restlichen Patienten wurde bei vier Patienten eine Dilatation des jeweiligen Nierenbeckenkelchsystems bzw. eine Harnstauung gefunden. Lediglich bei zwei Patienten wurde eine tumorverdächtige Veränderung im Bereich der jeweiligen Kelchgruppe beschrieben und bei zwei weiteren Patienten aufgrund des Sonografiebefundes der Verdacht auf einen Nierenbeckentumor erhoben.

6.1.4 i.v.-Urographie

Bei 17 Patienten lagen ambulante i.v.-Urografiebefunde vor. Bei 14 Patienten waren tumor-typische Füllungsdefekte nachweisbar, bei zwei Patienten fand sich eine Erweiterung des Ureters bzw. des Nierenbeckenkelchsystems, bei zwei Patienten war der i.v.-Urografiebefund unauffällig.

6.1.5 Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen

Die meisten Patienten hatten entsprechend ihrem hohen Durchschnittsalter von über 70 Jahren vielfältige, zum Teil schwerwiegende Vorerkrankungen bzw. Begleiterkrankungen (s. Tab. 3). Mehr als die Hälfte der Patienten litt unter einer Niereninsuffizienz, mehr als ein Drittel an einer koronaren Herzkrankheit (s. Tab. 4). Lediglich fünf (Pat. 4, 5, 7, 15, 22) von 22 Patienten (22,7%) hatten neben dem Urothelkarzinom keine weiteren aktuellen oder vorangegangenen Erkrankungen.

Tabelle 3 Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen

Patient	Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen
1	Kardiomyopathie mit supraventrikulärer Tachykardie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz (kompensierte Retention), Adipositas, Kehlkopfteilresektion wg. Leiomyosarkom 1991
2	Zustand nach Nephrektomie wegen Hydronephrose
3	Niereninsuffizienz
6	koronare Herzkrankheit, diabetische Nephropathie, insulinpflichtiger Diabetes mellitus
8	koronare Herzkrankheit, Adipositas, Fettstoffwechselstörung
9	Hochgradige Herzinsuffizienz bei koronarer Herzkrankheit, chronische respiratorische Insuffizienz
10	Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Vorderwandaneurysma
11	Chronische Linksherzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
12	Diabetes mellitus
13	Niereninsuffizienz, Linksherzinsuffizienz bei koronarer Herzkrankheit und Hypertension, Zustand nach Hemikolektomie bei Kolonkarzinom
14	Kardiomyopathie mit intermittierender absoluter Tachyarrhythmie bei arterieller Hypertension, Zustand nach Hirninfarkt, Hyperthyreose
16	Multiinfarktdemenz, Zustand nach beidseitiger Karotisoperation, koronare Herzkrankheit
17	Koronare Herzkrankheit mit Zustand nach Herzinfarkt, Aorteninsuffizienz, Hypertonie mit hypertoner Herzkrankheit, Zustand nach Hirninfarkt

18	Arterielle Hypertension, Fettstoffwechselstörung
19	Arterielle Verschlusskrankheit , arterielle Hypertension, Niereninsuffizienz(kompensierte Retention), Zustand nach Rektumkarzinom, Zustand nach Kolonkarzinom
20	Koronare Herzkrankheit mit Zustand nach Herzinfarkt und koronarem Stenting, Zustand nach Aortenklappenersatz, Zustand nach Billroth II -Resektion
21	Arterielle Hypertension, chronische Hepatitis mit Leberzirrhose, Zustand nach Adenokarzinom der Prostata

Tabelle 4 Häufigkeit der Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen

Vorerkrankungen *	n	%
Niereninsuffizienz	12	54,5
Koronare Herzkrankheit	8	36,4
Arterielle Hypertension	5	22,7
Kardiomyopathie und/oder chronische Linksherzinsuffizienz	2	9
Myokardinfarkt	3	13,6
Malignom in der Anamnese (2 kolorektale Karzinome, 1 Adenokarzinom der Prostata)	3	13,6
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronisch respiratorische Insuffizienz	3	13,6
Diabetes mellitus	2	9
Schwere cerebrovasculäre Insuffizienz	2	9
Aortenklappenersatz	1	4,5
Keine signifikanten Vorerkrankungen	5	22,7

n Anzahl der Patienten

* Der prozentuale Anteil an Vorerkrankungen überschreitet 100 %, da einige Patienten an mehreren Vorerkrankungen litten.

6.2 Ureterorenoskopie

22 Patienten mit primär oberflächlichem Urothelkarzinom des oberen Harntraktes in insgesamt 24 oberen Harntrakten wurden behandelt und ausgewertet. Insgesamt 186 Ureterorenoskopien wurden durchgeführt. Bei 107 der 186 Ureterorenoskopien (57,5%) erfolgte die Abtragung einer oder mehrerer Läsionen eines oberflächlichen Urothelkarzinoms, wovon bei 80 Ureterorenoskopien (43%) Rezidive bzw. persistierende Urothelkarzinome behandelt wurden. Nur eine Ureterorenoskopie erfolgte lediglich zur präoperativen Diagnostik eines Tumors, und die Laserbehandlung des Tumors erfolgte dann in einer zweiten Sitzung. Bei drei Endoskopien war die komplette Laserresektion aufgrund des ausgedehnten Lokalbefundes nicht möglich. Hier wurde eine zweizeitige Behandlung mit dann letztlich kompletter Tumorresektion durchgeführt. Alle anderen Laserresektionen konnten einzeitig zusammen mit der diagnostischen Ureterorenoskopie durchgeführt werden. 76 der 186 Ureterorenoskopien (40,8%) wurden als endoskopische Nachsorge mit tumorfreiem Lokalbefund im oberen Harntrakt beendet. Bei zwei Ureterorenoskopien konnte aufgrund eines ausgedehnten Lokalrezidivs keine Laser-OP durchgeführt werden.

Tabelle 5 Anzahl der Ureterorenoskopien (URS)

Gesamtzahl URS	186
URS mit Tumor-OP	107
- Primärtumor	27
- Rezidiv-, persistierender Tumor	80
Diagnostische URS	79
- ohne Tumornachweis	76
- mit Tumornachweis	3
URS Ureterorenoskopie	

6.2.1 Endoskope, Operationsdauer, Doppel-J-Katheter

Wie in Tabelle 6 aufgelistet, erfolgte die Endoskopie überwiegend mit semirigiden Endoskopen. Bei fünf Patienten fand sich bei der Erstbehandlung bzw. im Verlauf eine Beteiligung der unteren Kelchgruppe. Bei diesen Patienten wurde die URS kombiniert semirigide und flexibel durchgeführt, die Endoskopie im Bereich der unteren Kelchgruppe erfolgte überwiegend als flexible Endoskopie mit 7,5 French Endoskopen, sowohl bei der Laseroperation als auch in der Nachsorge.

Tabelle 6 Verwendete Endoskope bei OP und Nachsorge

	n	Anteil in %
Gesamt	186	
Semirigide Endoskopie	147	79
Semirigide und flexible Endoskopie	33	17,7
Flexible Endoskopie	5	2,7
Perkutane Endoskopie	1	0,5

n Anzahl der Ureterorenoskopien

Die durchschnittliche Operationsdauer aller Laseroperationen mit und ohne TUR der Blase betrug $98 \pm 45,7$ (30-260) min, ohne gleichzeitige TUR der Blase $83,5 \pm 25,2$ (30-150) min, mit gleichzeitiger TUR der Blase $122 \pm 60,8$ (55-260) min.

Bis auf wenige Ausnahmen wurde bei allen Ureterorenoskopien, sowohl bei den diagnostischen als auch bei den therapeutischen, ein Doppel-J-Katheter eingelegt. Die mittlere Liegedauer betrug 22,8 (4-56) Tage. Bei zwei Patienten (Pat. 18, Pat. 21) erfolgte die Einlage eines permanenten Tumorstents. Die Anlage des Stents wurde im siebten bzw. elften Follow-up nach wiederholter Harnleiterbougieung (s. Kapitel 6.3.3) erforderlich. Beide Patienten gehörten zur Gruppe der Patienten mit persistierendem Tumor und waren einnierig (Zustand nach Nephroureterektomie wegen Urothelkarzinom des kontralateralen oberen Harntraktes bzw. funktionelle Einzelniere).

6.2.2 Antibiotikagabe und Thromboseprophylaxe

Bei allen Ureterorenoskopien erfolgte eine prophylaktische Antibiotikagabe. Vor jeder Endoskopie wurde im Urinstatus nach Harnwegsinfekten gesucht und bei entsprechendem Infektverdacht eine Urinkultur angelegt. Bei 37 Eingriffen war vor der URS die Sanierung von Harnwegsinfekten erforderlich, welche antibiogramm-gerecht erfolgte.

Bei allen Patienten erfolgte eine Thromboseprophylaxe mit Tinzaparin.

6.2.3 Dauer des stationären Aufenthaltes

Die mittlere Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes betrug $8,3 \pm 6,6$ (3-54) Tage, postoperativ $5,6 \pm 5$ (1-44) Tage. Bei einigen Patienten wurde der postoperative Aufenthalt durch Komplikationen deutlich verlängert (s. 6.2.4).

6.2.4 Komplikationen

Kein Patient verstarb während der ersten 3 Monate nach der ersten Operation.

Sämtliche peri- und postoperativen Komplikationen waren beherrschbar. Neben drei schwereren Komplikationen (s. 6.2.4.1) handelte es sich im Wesentlichen um intra- und postoperative Blutungen, Harnwegsinfekte und Harnleiterstrikturen.

6.2.4.1 Schwere Komplikationen

Als schwere Komplikationen traten ein Harnleiterabriss, eine Klebsiellensepsis und eine passagere Urämie bei vorbestehender Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention auf.

Zu dem Harnleiterabriss kam es nach zirkulärer Lasertherapie eines zirkulär gewachsenen Tumors im Ureterabgangsbereich und anschließender lange dauernder Inspektion des Nierenbeckenkelchsystems mit dem starren Endoskop. Beim Zurückziehen des Instrumentes riss der Harnleiter im Ureterabgangsbereich ab und wurde in seiner gesamten Länge aus dem Retroperitoneum gezogen. Es erfolgte der komplette Harnleiterersatz durch ein Ileuminterponat zwischen Nierenbecken und Harnblase. Diese Operation verlief komplikationslos.

In der Nachsorge konnte von 5 Ureterorenoskopien bei den beiden letzten aufgrund einer zunehmenden Elongation und Knickbildung des Ileum-Interponates das Nierenbeckenkelchsystem endoskopisch nicht mehr erreicht werden, und die Beurteilung des Nierenbeckenkelchsystems erfolgte durch i.v.-Pyelographie und Abdomen-CT. Nach einem tumorfreien Follow-up von 48 Monaten wurde im CT eine Metastase im rechten Unterbauch diagnostiziert, bei der es sich histologisch um die Absiedlung eines Urothelkarzinoms handelte. Der Patient verstarb letztendlich aber an einem metastasierenden Rektumkarzinom.

Die Klebsiellensepsis ging mit einer Atem- und Kreislaufinsuffizienz einher und erforderte die intensivmedizinische Betreuung des Patienten mit Intubation und Beatmung sowie die kreislaufstützende Therapie durch Katecholamine und die systemische antibiotische Therapie. Eine Hämodialyse war nicht erforderlich.

Die Patientin mit dem akuten postoperativen Nierenversagen bedurfte einer passageren Hämodialyse.

Die postoperative Liegezeit der 3 Patienten mit schweren Komplikationen ist in Tab.7 aufgeführt.

Tabelle 7 Schwere Komplikationen und Dauer des postop. stat. Aufenthaltes

Komplikation	Postoperativer Aufenthalt
Harnleiterabriss	28 Tage
Klebsiellensepsis	44 Tage
Nierenversagen	18 Tage

6.2.4.2 Blutungen

Bei drei Patienten (Pat. 2; Pat. 6; Pat. 13) wurden insgesamt zehn intraoperative Blutungen und eine postoperative Nachblutung dokumentiert. Alle drei Patienten mit Blutungen hatten papilläre oder rasenförmige Tumorerläsionen über 1,5 cm Durchmesser.

Betroffen waren bei allen die obere Kelchgruppe und praktisch alle Abschnitte des Harnleiters. Zwei der Blutungen erforderten den Abbruch der Operation wegen Beeinträchtigung der Sicht (Pat. 6; Pat. 13). Bei Patient 6 wurde vier Wochen später der Resttumor makroskopisch komplett entfernt. Bei Pat. 13 war die Zielstellung der endoskopischen Laserbehandlung bereits primär palliativ, so dass das Intervall der Nachsorge auch bei den unvollständigen Laserbehandlungen nicht wesentlich verkürzt wurde. Die Tumoraläsionen dieses Patienten zeigten eine ausgesprochene Vulnerabilität und Blutungsneigung. Dieser Patient war auch der einzige, bei welchem postoperativ Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden mussten, und zwar nach sieben der neun Ureterorenoskopien. Dabei wurden zwischen zwei und acht, insgesamt 29 Erythrozytenkonzentrate, transfundiert. Somit betrug die Transfusionsrate bezogen auf die Anzahl aller 186 Ureterorenoskopien 3,8%, bezogen auf die Anzahl der Patienten 4,5%.

6.2.4.3 Harnleiterstrikturen

Harnleiterstrikturen entstanden bei insgesamt fünf harnableitenden Systemen, d.h. bei 22,7% aller Patienten bzw. 20,8% aller behandelten Harntrakte. Bei keinem dieser Patienten war bei der Erstuntersuchung eine Harnleiterenge erkennbar gewesen. Die Ureterstrikturen traten bei drei Patienten schon nach der Erstoperation auf, bei einem Patienten nach dem ersten Follow-up, und bei einem Patienten nach dem zweiten Follow-up (s. Tab. 8).

Bei zwei Patienten entstanden die Harnleiterengen im Bereich der Tumormanifestation (Pat. 7b: Harnleitertumor und Harnleiterenge im proximalen Ureter; Pat. 21: Harnleitertumor und Ureterenge im mittleren Ureter).

Bei den übrigen Patienten entwickelten sie sich unabhängig von der Karzinomlokalisierung.

Die Therapie der Ureterstrikturen ist in Tab. 9 dargestellt. Vier Patienten wurden durch wiederholte Harnleiter-Bougierungen über einen Draht behandelt, zwei davon mit zusätzlichen Tumorstents als Dauertherapie, da beide im ambulanten Intervall zwischen zwei Ureterorenoskopien Harnstauungsnieren entwickelten und stationär aufgenommen werden mussten. Bei einem der Stent-Patienten war auch eine Holmiumlaserschlitzen der Striktur erfolglos.

Bei einem weiteren Patienten konnte allerdings durch alleinige Schlitzung des Ureters mit dem Holmiumlaser eine dauerhafte Sanierung erzielt werden (s.Tab 9).

Tabelle 8 Patienten mit Harnleiterstriktur: Anzahl der Eingriffe und Tumorlokalisation

Patient	Anzahl der URS mit und ohne gleichzeitige Lasertumor- therapie			Anzahl der nachfolgenden Laser-OP`s	Lokalisation des Tumors	Größe
	Gesamt- zahl	URS, nach der die Striktur auftrat	folgende			
2	14	EE	13	1	Obere Kelchgruppe	Rasen, >1,5cm
3	19	3	16	10	Obere Kelchgruppe	<1,5cm
7b	6	EE	5	1	Proximaler Ureter, Obere Kelchgruppe	>1,5cm
18	10	EE	9	9	Obere Kelchgruppe	>1,5cm
21	16	2	14	9	Mittlerer Ureter	<1,5cm

EE Ersteingriff
URS Ureterorenoskopie

Tabelle 9 Patienten mit Harnleiterstriktur: Lokalisation und Therapie der Harnleiterstrikturen

Patient	Therapie	Lokalisation der Striktur
2	Holmiumlaserschlitung	Distaler Ureter
3	1 x Bougierung	Proximaler Ureter
7b	3 x Bougierung	Distaler Ureter
18	3 x Bougierung, 2 x Holmiumlaser- schlitung, Tumorstent	Distaler Ureter
21	3 x Bougierung, Tumorstent	Mittlerer Ureter

6.3 Tumorcharakteristik

6.3.1 Tumorstadium (Staging) und Tumorgrad (Grading)

Bei allen 24 ureterorenoskopischen Ersteingriffen zeigten sich uni- oder multilokuläre oberflächliche Urothelkarzinome. 22-mal waren die Tumore auf das Urothel begrenzt, entsprachen also einem Ta-Stadium, zweimal waren sie in die Lamina propria eingewachsen und entsprachen somit einem T1-Stadium.

Tabelle 10 fasst die pathologischen T- und G-Klassifizierungen der Tumore zusammen. Je ein Patient hatte ein pT1G1-2 Karzinom und ein pT1G2 Karzinom, alle anderen hatten pTa-Tumore.

Tabelle 10 Gesamtübersicht der behandelten T- und G-Stadien (Anzahl der oberen Harntrakte)

	G1	G1-2	G2
pTa	10	5	7
pT1	0	1	1

6.3.2 Unilateraler bzw. bilateraler Tumorbefall

Von den in die Studie eingegangenen Patienten war bei sieben Patienten (31,8%) schon vorher eine Niere wegen eines Urothelkarzinoms entfernt worden. Diese Patienten gingen mit einem oberflächlichen Urothelkarzinom im oberen Harntrakt der Restniere in die Studie ein. Zwei (9,1%) Patienten hatten bei Aufnahme in die Studie ein bilaterales Urothelkarzinom des oberen Harntraktes. Alle anderen 13 Patienten (59,5%) zeigten einen unilateralen Tumorbefall bei tumorfreiem kontralateralem oberem Harntrakt.

6.3.3 Zusammenhang zwischen Uni- und Multifokalität, uni- und bilateraler Erkrankung und Tumor-Grad

Tabelle 11 zeigt die Verteilung von Grading, Uni- und Multifokalität der Tumore sowie uni- und bilateralem Befall der Harntrakte. Es zeigte sich weder ein Zusammenhang

zwischen Grading und uni- oder multifokalem Auftreten noch ein Zusammenhang zwischen Grading und uni- oder bilateralem Auftreten der Urothelkarzinome.

Nur bei zwei Patienten mit Restniere wurde ein G2 diagnostiziert. Alle sieben anderen Patienten mit Restniere nach Urothelkarzinom bzw. bilateraler Erkrankung hatten ein G1 bzw. G1-2.

Zehn Patienten (45,5%) hatten bei Beginn der Studie einen multilokulären Befall im erkrankten harnableitenden System. Sechs Patienten hatten zwei Läsionen und vier Patienten mehr als zwei Läsionen (2 Patienten mit 3 Läsionen und 2 Patienten mit 5 Läsionen). Von diesen zehn Patienten gehörten sechs in die Gruppe derer, die bilateral (zum Zeitpunkt der Diagnose oder anamnestisch) an einem Urothelkarzinom erkrankt waren. Von den sieben Patienten mit G2-Tumoren hatten zwei Patienten einen multifokalen Tumor (vgl. Tab. 11).

77.8% der Patienten (sieben von neun) mit bilateraler Erkrankung hatten multilokuläre Tumore im Vergleich zu 30,7% der Patienten (vier von 13) mit unilateralem Tumorbefall (vgl. Tab. 11), so dass sich am vorliegenden Patientenkollektiv auch zwischen bilateralem und multifokalem Befall keine Korrelation nachweisen ließ ($p = 0,123$).

Tabelle 11 Grading, Uni-, Multifokalität, uni-, bilaterale Erkrankung

	n	G1, G1-2	G2
Unilokulär, unilateral	9	5	4
Unilokulär, bilateral bzw. Restniere nach UrothelCA	3	2	1
Multilokulär, unilateral	4	3	1
multilokulär, bilateral bzw. Restniere nach UrothelCA	6	5	1
Total	22	15	7

n Anzahl der Patienten

6.3.4 Tumorgröße, Wachstumsform und Grading

In Anlehnung an F. Keeley und D. Bagley (1997) wurde eine Einteilung nach der Tumorgröße und Wuchsform in insgesamt drei Gruppen vorgenommen, nämlich in papilläre Tumore mit einem Durchmesser kleiner 1,5 cm und in papilläre Tumore mit einem Durchmesser größer 1,5 cm. Davon wurden noch jene Tumore abgegrenzt, welche sich als rasenförmige Läsionen über eine Fläche >1,5 cm präsentierten.

In den 24 initial behandelten harnableitenden Systemen fanden sich nur in sechs renalen Einheiten Tumoren <1,5 cm. Dagegen stellten sich in 13 renalen Einheiten die Tumore als papilläre, einzeln stehende Läsion >1,5 cm dar, und bei fünf fanden sich rasenartige wachsende Urothelkarzinome >1,5 cm. Die Größe der Tumoren in Relation zur unilateralen vs. bilateralen und zur unifokalen vs. multifokalen Auftreten ist in Tab. 12. und 13 dargestellt, das Grading in Tab. 14.

Tabelle 12 Tumorgröße und Wachstumsform bei unilateralen vs. multifokalen Läsionen

	n	<1,5 cm	>1,5 cm papillärer Tumor	>1,5 cm Tumor-Rasen
Patienten mit unifokaler Läsion	12	4	6	2
Patienten mit multifokalen Läsionen	10	2	6	2
n	Anzahl der Patienten			

Tabelle 13 Tumorgröße und Wachstumsform bei unilateralen vs. bilateralem Tumorbefall

	n	<1,5 cm	>1,5 cm papillärer Tumor	>1,5 cm Tumor-Rasen
Patienten mit unilateraler Erkrankung	13	3	8	2
Patienten mit bilateraler Erkrankung	2(4)	(2)	1	1
Patienten mit Restniere nach UrothelCA	7	1	4	2
n	Anzahl der Patienten (Anzahl der oberen Harntrakte)			

Tabelle 14 Grading, Tumorgröße und Wachstum

	n	<1,5 cm	>1,5 cm papillärer Tumor	>1,5 cm Tumor-Rasen
G1, G1-2	15(17)	4	10	3
G2	7	2	3	2

n Anzahl der Patienten (Anzahl der oberen Harntrakte)

Zwischen Tumorgröße und uni- oder multifokalem Auftreten stellte sich ebenso wenig eine Abhängigkeit dar, wie zwischen Tumorgröße und uni-oder bilateralem Auftreten. Auch zwischen Tumorgröße und Grading bestand keine Abhängigkeit. Sowohl bei den Patienten mit uni- als auch bei den Patienten mit bilateraler Erkrankung bzw. Restnieren nach Urothelkarzinom überwogen die größeren Tumoren (>1,5 cm; Rasen >1,5 cm). Fünf von sieben Harntrakten (71,4%) mit einem G2 Stadium und 13 von 17 Harntrakten (76,5%) mit einem G1 bzw. G1-2 Stadium hatten Tumore >1,5 cm, d.h. drei Viertel aller Tumore (75%) waren > 1,5 cm im Durchmesser.

6.3.5 Assoziiertes Blasenkarzinom

Zehn der behandelten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Anamnese bereits ein oberflächliches Urothelkarzinom der Harnblase. Bei einem Patienten wurde zeitgleich mit der Diagnose eines Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt ein Blasenkarzinom diagnostiziert, bei 9 Patienten entwickelte sich ein Blasenkarzinom erst im Verlauf der Nachsorge. Lediglich 2 von 22 Patienten (9%) hatten zu keinem Zeitpunkt ein Blasenkarzinom. Eine Korrelation zwischen vorbestehendem Blasenkarzinom und multifokalem Tumorbefall im oberen Harntrakt konnte hier ebenfalls nicht nachgewiesen werden ($p=0,147$).

6.4 Behandlungsergebnisse

6.4.1 Behandlungsergebnisse im Überblick

Bei allen Patienten wurde nach der Diagnose eines Urothelkarzinoms die ureterorenoskopische Tumorbehandlung mittels Holmiumlaser vorgenommen. Dabei konnten bei 19 Patienten (86,4%) die Karzinomläsionen in der ersten Ureterorenoskopie zunächst makroskopisch vollständig entfernt werden, lediglich bei drei Patienten (13,6%) war eine Nachresektion erforderlich. Bei diesen drei Patienten konnten die Rest-Tumore vier bis sechs Wochen später ebenfalls makroskopisch komplett beseitigt werden.

Elf Patienten (50%) zeigten in der ersten Nachsorge-Ureterorenoskopie keinen Tumor („Patienten ohne Tumor im oberen Harntrakt in der ersten Nachsorgeuntersuchung“, Kap. 6.4.2). Von diesen elf Patienten blieben neun Patienten mit neun renalen Einheiten und eine Patientin mit doppelseitiger Erkrankung in einem oberen Harntrakt in der weiteren Nachbeobachtung tumorfrei. Zwei Patienten (davon eine Patientin mit bilateraler Erkrankung) zeigten erst nach einem längeren tumorfreien Follow-up von 21 Monaten und von 24 Monaten Rezidivtumore im oberen Harntrakt (Kapitel 6.4.2.2). Bei elf Patienten (50%) mit zwölf harnableitenden Systemen (50%) wurde entweder schon in der ersten Nachsorge-Ureterorenoskopie oder in der Mehrzahl der folgenden Ureterorenoskopien ein Tumorrezidiv nachgewiesen, d.h. es konnte bei diesen Patienten keine längerfristige Tumorfreiheit erzielt werden („Patienten mit persistierendem Urothelkarzinom“, Kapitel 6.4.3). Bei acht Patienten konnte die Erkrankung durch wiederholte Rezidivoperationen über einen längeren Zeitraum endoskopisch beherrscht werden. Bei vier Patienten (ein Patient mit bilateraler Erkrankung) musste die Nephroureterektomie nach kurzer Follow-up-Dauer durchgeführt werden (Kapitel 6.4.3.2). Der Verlauf aller Patienten mit Nephroureterektomie wird gesondert beschrieben (Kapitel 6.4.4)

Neben Rezidiven im oberen Harntrakt und einer Neuerkrankung im kontralateralen oberen Harntrakt wurden bei 90,9% der Patienten assoziierte Urothelkarzinome in der Harnblase beobachtet. Nur zwei Patienten (9,1%) litten ausschließlich an einem Urothelkarzinom des oberen Harntraktes, dass heißt weder in der Anamnese noch in

der weiteren Nachsorge war ein Blasenkarzinom aufgetreten. Neun Patienten erkrankten erst im Beobachtungszeitraum an einem Blasenkarzinom. Von 11 Patienten mit Blasenkarzinom vor Diagnose des Urothelkarzinom im oberen Harntrakt erlitten 7 Patienten ein oder mehrere Rezidive in der Harnblase (Kapitel 6.4.6).

Tabelle 15 Therapie und Nachsorge (Outcome)

	n (%)
Tumorfremie renale Einheiten im Nachbeobachtungszeitraum.	10 (41,7%)
Rezidive nach längerem tumorfreiem Follow-up nach erfolgreicher Erstbehandlung	2 (8,3%)
Patienten mit persistierenden Urothelkarzinommanifestationen und langfristigem Followup bis zur Nephroureterektomie (ohne Dialyse) bzw. ohne Nephroureterektomie	8 (33,3%)
Nephroureterektomie nach kurzem Follow up (Follow up von 1 bis 3 Monaten nach Erstbehandlung mit dem Holmiumlaser)	4 (16,7%)
Total	24

n Anzahl der oberen Harntrakte

Tabelle 16 Nephroureterektomie

Nephroureterektomie	n(%)
Nephroureterektomie nach kurzem Follow up (Follow up von 1 bis 3 Monaten nach Erstbehandlung mit dem Holmiumlaser)	4 (16,7%)**
Rezidiv und Nephroureterektomie nach tumorfreiem Follow up nach erfolgreicher Erstbehandlung	1(4,2%)**
Nephroureterektomie nach längerem dialysefreiem Follow up	2 (8,3%)**
Total	7(29,2%) **

n Anzahl der oberen Harntrakte

Tabelle 17 Urothelkarzinomrezidive im oberen Harntrakt

Urothelkarzinomrezidive im oberen Harntrakt	n(%)
ipsilateral	14 (58,3%)
kontralateral	1 (4,2%)*
Total	15 (62,5%)**

* 1 Patient mit Nephroureterektomie nach kurzem Follow-up aufgrund eines ipsilateralen Rezidiv erkrankte im kontralateralen Harntrakt

** bezogen auf Anzahl der behandelten Harntrakte

Tabelle 18 Urothelkarzinom und Urothelkarzinomrezidive in der Harnblase

Urothelkarzinomrezidive in der Harnblase**	n
Blasenkarzinom nach Diagnosestellung im oberen Harntrakt/ davon rezidivierend	9/6
Vorbestehendes Blasenkarzinom mit Rezidiv in der Blase	7
Total	13

** bezogen auf Gesamtzahl der Patienten

Tabelle 19 Follow-up

Follow-up	n(%)
Am Leben	5 (22,7%)
Verstorben	12 (54,5%)
Tumorassoziiert	3 (13,6%)
Lost from Follow-up	5 (22,7)
Medianes Follow-up in Monaten	44(3 – 116)

6.4.2 Patienten ohne Tumor im oberen Harntrakt in der ersten Nachsorgeuntersuchung (n = 11; RU = 12)

6.4.2.1 Dauerhafte Rezidivfreiheit

Drei bis sechs Monate nach der Erstbehandlung wurde die erste endoskopische Nachsorge durchgeführt. Bei dieser ersten Kontroll-Ureterorenoskopie wurde bei elf von 22 Patienten (50%) mit zwölf von 24 behandelten oberen Harntraktsystemen (50%) kein Tumorrezidiv nachgewiesen. Bei allen elf Patienten wurde mindestens ein weiteres Follow-up nach drei bis sechs Monaten durchgeführt. Aus dieser Gruppe blieben neun der elf Patienten mit neun behandelten oberen Harntrakten und eine Patientin mit einem oberen Harntrakt bei bilateraler Erkrankung im Verlauf der weiteren Beobachtung tumorfrei, bei einem mittleren Follow-up von 35 ± 20 Monaten und medianem Follow-up von 24,5 Monaten (3-80).

Sechs Patienten dieser Gruppe sind nach im Median von 15 Monaten (3-71) verstorben. Die Todesursache war bei 5 Patienten nicht mit dem Urothelkarzinom assoziiert. Lediglich ein Patient verstarb an einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase ohne Tumornachweis im oberen Harntrakt.

Zwei Patienten sind lost from Follow-up nach 3 bzw. 24 Monaten.

Tabelle 20 Patienten mit unauffälligem Befund in jedem Follow-up nach Primärbehandlung

Pat.Nr.	Anzahl der tumorfreien Follow up	Followup-Dauer	
1	4	32	Lost from Follow-up ohne Rezidiv.
8	1	3	Lost from Follow-up ohne Rezidiv.
2	12	68	FU bis 04/06
15	3	71	01/05 metastasiertes. Blasenkarzinom, verstorben
17	2	17	Verstorben ohne Rezidiv
7a	11	80	FU bis 09/06
11	1	3	Verstorben ohne Rezidiv
16	2	12	Verstorben ohne Rezidiv
9	2	13	Verstorben ohne Rezidiv
19	6	48	Verstorben am metastasierten Kolonkarzinom ohne Rezidiv im OHT mit Urothelkarzinommetastase im kleinen Becken

OHT oberer Harntrakt
FU Follow-Up
Pat. Patient

6.4.2.2 Rezidive nach längerem tumorfreiem Intervall

Zwei der elf Patienten mit längerfristiger Tumorfreiheit im Nachbeobachtungszeitraum rezidierten nach einem längeren tumorfreien Intervall. Bei Pat. 7 b mit einem Rezidiv nach 22 Monaten rezidivfreiem Intervall war das Rezidiv dann endoskopisch nicht mehr beherrschbar. Die Patientin musste nephroureterektomiert werden. Dabei handelte es sich um eine der Patienten mit doppelseitiger Erkrankung.

Bei der anderen Patientin (Pat. 22) konnte das Rezidiv nach 18 Monaten rezidivfreiem Intervall endoskopisch erfolgreich behandelt werden. Sie blieb danach tumorfrei.

Tabelle 21 späte Tumorrezidive

Pat.Nr.	Dauer des tumorfreien Intervall	Anzahl tumorfreie Followups
7b	22 Monate	5
22	18 Monate	1

6.4.2.3 Metastasierung bei Patienten nach längerem tumorfreiem Intervall

Zwei der elf Patienten erkrankten nach einem tumorfreien Intervall von 71 bzw. 48 Monaten an einer Metastasierung, wobei zum Zeitpunkt der Diagnose der Metastase keine Manifestation eines Urothelkarzinom im oberen und unteren Harntrakt erkennbar war.

Tabelle 22 Metastasierung nach längerem tumorfreien Follow-up

Pat.Nr.	Dauer des tumorfreien Intervall in Monaten	Anzahl tumorfreie Follow-ups
19	48	5
15	71	4

Bei einem der beiden Patienten (Pat. 19) war es bei der Erstbehandlung zum Ureterabriss gekommen. Beide Patienten hatten vor Diagnosestellung des Urothelkarzinom im oberen Harntrakt ein Harnblasenkarzinom. Im Follow-up wurden bei beiden Patienten auch Rezidive in der Harnblase behandelt.

6.4.3 Patienten mit persistierendem Urothelkarzinom (n = 11, RU = 12)

Bei insgesamt 11 Patienten mit 12 behandelten Harntraktsystemen konnte nie über einen längeren Zeitraum hinweg ein tumorfreies Krankheitsstadium erreicht werden. Im Folgenden soll unterschieden werden zwischen 8 Patienten, die über einen längeren Zeitraum (>1 Jahr) hinweg ohne Dialyse und ohne Nephroureterektomie überlebten, und 4 Patienten, die schon frühzeitig nephroureterektomiert werden mussten. Einer der Patienten mit frühzeitiger Nephroureterektomie war bilateral erkrankt. Er gehörte gleichzeitig zu den acht Patienten mit längerfristiger palliativer endoskopischer Therapie. Aufgrund der geringen Patientenzahl der Studie war eine verlässliche Untersuchung zu eventuellen Risikofaktoren für ein Rezidivieren des Urothelkarzinoms nicht möglich, die Korrelation der Faktoren "vorbestehendes Blasenkarzinom" bzw. "bilateraler Befall" zum Eintreten eines Rezidives ergab einen P-Wert von 0,895 bzw. 0,646.

6.4.3.1 Längerfristige palliative endoskopische Therapie

Bei acht Patienten (34,8%) wurden drei bis fünfzehn (durchschnittlich neun) Rezidivoperationen im Rahmen von insgesamt 75 Ureterorenoskopien durchgeführt.

In dieser Patientengruppe erfolgten insgesamt 110 Ureterorenoskopien. Das mittlere bzw. mediane Follow-up betrug 56,9 Monate ± 34 bzw. 51,5 Monate (Range 8-116 Monate).

Bei drei Patienten war nach 68, 16,5 bzw. 39 Monaten (Pat. Nr.4; 12 und 14 b) eine Änderung des Grading nachweisbar, und zwar jeweils ein Progress von G2 zu G3, G1 zu G2 bzw. von G1-2 zu G2 (nach 64 Monaten pTisG3) (s.Tab. 23).

Bei allen 8 Patienten waren im Rezidiv zusätzliche bzw. ganz andere Abschnitte des oberen Harntraktes betroffen. Dabei unterschied sich auch die Anzahl der Lokalisationen bei den einzelnen Patienten von Follow-up zu Follow-up (s.Tabelle 24).

Bei zwei Patienten musste, nachdem durch wiederholte Rezidivoperationen die Niere noch über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren erhalten werden konnte, letztendlich dann doch eine Nephroureterektomie durchgeführt werden. Bei einer Patientin zeigte sich im Nephrektomiepräparat neben einem papillärem Urothelkarzinom pTaG1 zusätzlich ein papilläres Adenokarzinom. Bei beiden Patienten war im Verlauf des Follow-up keine Änderung des T-Stadiums eingetreten. Bei der einen Patientin war die Progression zum G3-Tumor in der Nephrektomie nicht zu belegen.

Zwei Patienten hatten zu keinem Zeitpunkt ein tumorfreies Follow-up (drei bzw. sieben Follow-ups). Beide Patienten hatten initial ein Stadium pTaG1, ein Patient einen unilokulären, der andere Patient einen multilokulären Befall (zwei Läsionen), und sie wiesen somit kein höheres Risiko gegenüber den übrigen Patienten auf. Bei den übrigen Patienten waren lediglich einzelne sporadische Follow-up ohne Nachweis eines Urothelkarzinom (s. Tab. 23).

Aus der Gruppe der Patienten mit persistierendem Tumor verstarben fünf Patienten. Bei drei der verstorbenen Patienten bestand kein Zusammenhang des Todes zum Urothelkarzinom, bei zwei Patienten konnte ein Zusammenhang nicht sicher

ausgeschlossen werden. Pat. 3 zeigte eine Tumorzellaussaat im Nephrostomiekanal, Pat. 18 einen malignen Aszites bei unbekanntem Primärtumor.

Zwei Patienten sind lost from Follow-up.

Bei sieben der acht Patienten mit persistierendem Tumor hätte die Nephroureterektomie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Urothelkarzinom im oberen Harntrakt die Dialysepflichtigkeit bedeutet. Denn von den acht Patienten dieser Gruppe hatten vier Patienten eine Restniere bei Zustand nach Nephroureterektomie wegen eines Urothelkarzinom der kontralateralen Niere, ein Patient war doppelseitig erkrankt. Die übrigen zwei Patienten hatten eine Niereninsuffizienz bzw. waren funktionell einnierig.

Durch die palliativen Tumorresektionen wurde die Dialysepflichtigkeit im Durchschnitt um fast fünf Jahre (56.9 Monate) hinausgeschoben, bei einem Patienten sogar um fast zehn Jahre (116 Monate).

Tabelle 23 Verlauf von G- und T-Stadium in der Gruppe der 8 Patienten mit persistierendem Tumor

Pat.Nr.	T- und G-Stadium bei Erst-OP	Änderung von T- und G-Stadium	tumorfreies Follow-up/ Zeitraum ohne evidenten Tumor in Monaten	Dauer des Follow-up in Monaten	Anzahl der Follow-ups	Anzahl der Rezidiv-Operationen
6	pTaG1	keine	kein tumorfreies Follow-up	8	3	3
14b	pTa G1-2	pTis G3	5/41 Monate	64	14	9
3	pTa G2	keine	1/3 Monate 2/12 Monate 1/3 Monate 2/3 Monate	88	18	12
4	pT1G2	pTaG3, im Follow-up Entwicklung eines papillären Adenokarzinom	4/15 Monate 1/4 Monate 4/17 Monate	68	24	15
12	pTaG1	pTaG2	1/4 Monate	39	11	10
18	pTaG1	keine	kein tumorfreies Follow-up	37	9	9
13	pTaG2	keine	1/2 Monate	35	8	7
21	pTaG1-2	keine	1/5 Monate 1/2 Monate 1/4 Monate 2/31 Monate	116	15	10

Tabelle 24 Änderung der Lokalisation bzw. zusätzliche Lokalisationen bei persistierender Erkrankung

Pat.Nr.	initiale Lokalisation	Änderung der Lokalisationen/ zusätzliche Lokalisationen im Rezidiv	Lokalisation im letzten Follow-up
6	OKG, MKG	keine Änderung	OKG
14b	Ureter prox	proximaler, distaler und mittlerer Ureter	Nierenbecken
3	OKG	UKG	OKG, MKG;UKG
4	UKG, NB	UKG	OKG
12	distaler Ureter, OKG, MKG, UKG, NB	proximaler und mittlerer Ureter	Gesamter Ureter; OKG; MKG; UKG
18	OKG	MKG, UKG, NBKS	UKG
13	OKG, NB	distaler, mittlerer und proximaler Ureter, MKG	OKG, NB
21	NBKS	distaler und mittlerer Ureter, OKG	Im letzten Follow-up tumorfrei

OKG obere Kelchgruppe
MKG mittlere Kelchgruppe
UKG untere Kelchgruppe
NB Nierenbecken
NBKS Nierenbeckenkelchsystem

6.4.3.2 Patienten mit frühzeitiger Nephroureterektomie

Bei vier Patienten war die Nephrektomie bereits nach einer Follow-up-Dauer von ein bis elf Monaten notwendig, im Mittel 7,5 Monate (s.Tab. 25) nach der primären Lasertherapie.

Bei zwei Patienten wurden vorher noch je zwei Rezidivoperationen mit dem Holmiumlaser durchgeführt. Ein Patient war bilateral erkrankt, bei drei der vier Patienten waren die Tumoren größer 1,5 cm im Durchmesser. Zwei der vier Patienten hatten ein multifokales Auftreten der Tumorkläsionen im oberen Harntrakt, ein Patient hatte ein simultanes Blasenkarzinom.

Die Histologie der Operationspräparate ist in Tabelle 25 wiedergegeben. Es zeigte sich bei drei von vier Patienten keine Übereinstimmung zwischen dem initialen Staging und dem T-Stadium im Resektat. Zwei Patienten boten im OP-Präparat ein Carcinoma in situ, bei einem Patienten trat eine Progredienz von pTa zu pT1 auf. Zwei Patienten zeigten im histopathologischen Grading ein G2 bei G1 im ureterorenoskopischen Biopsat. Ein muskelinvasives Karzinom hatte sich allerdings bei keinem Patienten entwickelt. Darüber hinaus hatte bei allen Patienten die Anzahl der Tumorlokalisationen zugenommen. Bei einem Patienten mit unilokulärem Tumor des distalen Harnleiters zum Zeitpunkt der Diagnose hatte sich der Tumor im Krankheitsverlauf über den gesamten Harnleiter und alle Kelche ausgebreitet.

Tabelle 25 Verlauf von G- und T-Stadium bei Nephrektomie nach kurzem Intervall

Pat.Nr.	T- und G-Stadium bei Erst-Operation	Änderung von T- und G-Stadium	tumorfreies Follow-up/ Zeitraum ohne evidenten Tumor in Monaten	Dauer des Follow-up in Monaten bis zur Nephrektomie	Anzahl der Follow-ups	Anzahl der Rezidiv-Operationen
14a	pTa G1-2	pTcis G1-2	kein tumorfreies Follow-up	11	3	2
5	pTa G1	pT1G2	kein tumorfreies Follow-up	4	1	0
10	pTaG1	pTaG2	kein tumorfreies Follow-up	1	0	0
20	pTaG2	pTcis und pTaG1-2	kein tumorfreies Follow-up	13	2	2

Tabelle 26 Ausbreitung und Lokalbefund bei Nephrektomie nach kurzem Intervall

Pat.Nr.	Initiale Lokalisation	Änderung der Lokalisationen/ zusätzliche Lokalisationen im Rezidiv
14a	distaler Ureter	proximaler und mittlerer Ureter
5	mittlerer Ureter	NBKS, mittlerer Ureter
10	mittlerer und distaler Ureter	Distaler Ureter
20	distaler Ureter	proximaler, mittlerer u. distaler Ureter, OKG, MKG, UKG

OKG obere Kelchgruppe
MKG mittlere Kelchgruppe
UKG untere Kelchgruppe

6.4.4 Verlauf der Patienten nach Nephroureterektomie

Tabelle 27 gibt den Verlauf nach Nephrektomie nach kurzem Intervall wieder.

Zwei Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben, einer davon wahrscheinlich an einem metastasierten Urothelkarzinom.

Bei einem Patient musste auch die kontralaterale Niere wegen eines Urothelkarzinoms entfernt werden, er ist seither dialysepflichtig. Eine Patientin ist lost from Follow-up.

Tabelle 27 Verlauf nach Nephrektomie nach kurzem Intervall

Pat.Nr.	Verlauf	Letzter Kontakt
14a	Verstorben am Pancreaskarzinom	64 Monate nach Therapiebeginn
5	Lost from follow up, letzter Kontakt zur Behandlung eines multilokulären Blasenkarzinomrezidives	56 Monate nach Diagnosestellung
10	Verstorben an einer malignen metastasierenden Erkrankung (Leber- und Lungenmetastasen sowie ossäre Metastasen- im oberen und unteren Harntrakt kein Nachweis eines Urothelkarzinom)	37 Monate nach Diagnosestellung
20	Urothelkarzinom der Gegenseite mit Notwendigkeit der Nephrektomie	93 Monate nach Diagnosestellung

Tabelle 28 gibt den Verlauf der drei Patienten mit Nephrektomie nach längerem Intervall (6.4.2.2 und 6.4.3.1) wieder. Aus dieser Gruppe ist ein Patient nach Nephrektomie gestorben (s. auch 6.4.3.1).

Tabelle 28 Patienten mit Nephrektomie nach Spätrezidiv bzw. längerfristiger palliativer, organerhaltender Therapie

PatNr.		Verlauf	Staging und Grading im Resektat	Follow-up-Dauer
3	persistierende Erkrankung	Verstorben in der terminalen Niereninsuffizienz nach Nephrektomie der Restniere	pT1G3 Metastasen im Nephrektomiekanal	88 Monate
4	persistierende Erkrankung	Nephroureterektomie, Dialyse	papilläres Urothelkarzinom pTa G1, Nierenparenchym mit papillärem Adenokarzinom pT3G2	68 Monate
7b	Spätrezidiv	Nephroureterektomie, Restniere ohne Evidenz von Urothelkarzinom bei doppelseitiger Erkrankung	pT1G1	80 Monate

6.4.5 Tumornachweis/Nachweis von dysplastischen Urothelien in der Spülzytologie und Follow-up

Von insgesamt 131 Ureterorenoskopien lagen auswertbare Spülzytologien (s. Tab. 29) vor, bei 74 URS von 109 mit makroskopischem und histologischem Nachweis eines Urothelkarzinom waren Spülzytologien aus dem erkrankten oberen Harntrakt auswertbar. Zwei der entnommenen Spülzytologien waren trotz Tumornachweis unauffällig, also falsch negativ. In 15 Untersuchungen wurden dysplastische Urothelien nachgewiesen, in 57 Untersuchungen fanden sich Tumorzellen oder Tumorzellverbände. Die Sensitivität betrug somit 97,3%.

Bei 57 diagnostischen Ureterorenoskopien ohne makroskopischen Tumornachweis waren die Befunde der Spülzytologie 34-mal unauffällig, bei 23 Untersuchungen ohne makroskopischen Tumornachweis fanden sich dysplastische Urothelien. Die Spezifität betrug somit 59%.

Bei den 23 Untersuchungen mit dysplastischen Urothelien in der Spülzytologie ohne Tumornachweis handelte es sich um sieben Patienten mit acht erkrankten oberen Harntrakten, deren weiterer Verlauf unterschiedlich war (s. Tab. 30 und 31). Zwei Patienten mit zwei oberen Harntrakten und eine Patientin mit einem von zwei erkrankten oberen Harntrakten blieben im weiteren Follow-up tumorfrei. Bei drei Patienten mit drei erkrankten oberen Harntrakten und einer Patientin mit einem von zwei erkrankten oberen Harntrakten traten Dysplasien bei makroskopisch unauffälligem Urothel in der zeitgleich durchgeführten Ureterorenoskopie auf, im weiteren Verlauf des Follow-up trat jedoch ein Rezidiv auf bzw. sie waren nur sporadisch in einzelnen Follow-ups tumorfrei.

Tabelle 29 Ergebnisse Spülzytologie

	Auswertbare Spülzytologie	Unauffällige Spülzytologie	Dysplasie	Tumor
URS gesamt	131	36	38	57
Diagnostische URS ohne makroskopischen Tumornachweis	57	34	23	0
URS mit makroskopischem Tumornachweis	74	2	15	57
Erstoperation	19	0	5	14

Tabelle 30 Patienten mit Nachweis von Dysplasie in der Spülzytologie und tumorfreien Follow-up

Pat.Nr.	URS ohne Laserbehandlung insgesamt	Follow- up mit Dysplasie ohne Tumornachweis	Längstes tumorfreies Follow	weiterer Verlauf
1	4	2	32	Dysplasie im letzten vorliegenden Follow-up/ kein Tumor
2	12	3	68	Dysplasie im letzten vorliegenden Follow-up/ kein Tumor
7a	4	4	22	Letzte URS ohne Dysplasie-/Tumornachweis

Tabelle 31 Patienten mit Rezidiv und Dysplasie ohne Tumornachweis in URS

Pat.Nr.	Follow-up Dauer insgesamt	Follow-up mit Dysplasie ohne Tumornachweis	Längstes tumorfreies Follow-up in Monaten	weiterer Verlauf
21	116	1	14	Letzte URS ohne Dysplasie-/Tumornachweis
12	39	1	4	persistierender Tumor (pTaG2) ohne Nephroureterektomie
4	68	4	17	Nephroureterektomie (pTaG1) Papilläres Adenokarzinom
7b	22	4	22	Nephroureterektomie (pT1G1)

6.4.6 Patienten mit zusätzlichem Blasenkarzinom

Von 11 Patienten, bei welchen vor Diagnose im oberen Harntrakt (n=10) bzw. zeitgleich ein oberflächliches Blasenkarzinom (n=1) diagnostiziert wurde (s. Tab. 32), rezidierten im Verlauf des Follow-up sieben Patienten. Von neun Patienten, bei welchen die Diagnose erst im Verlauf des Follow-up gestellt wurde (s. Tab. 33), erlitten sechs Patienten ein oder mehrere Rezidive eines Urothelkarzinoms der Harnblase. Die zeitgleich mit der Follow-up-Untersuchung oder Diagnosestellung im oberen Harntrakt diagnostizierten Harnblasenkarzinome wurden in gleicher Sitzung mit der Ureterorenoskopie mit TUR-B therapiert, zum Teil mit Hilfe der Fluoreszenz-Zystoskopie mit 5-Aminolävulinsäure. Drei Patienten, welche vor Diagnose des Urothelkarzinom im oberen Harntrakt wegen eines Urothelkarzinom der Harnblase behandelt worden waren, hatten im Verlauf des Follow-up kein Blasenkarzinomrezidiv, auch die Patientin mit zeitgleich zum Urothelkarzinom im obere Harntrakt diagnostizierten Blasenkarzinom hatte im weiteren Follow-up kein Blasenkarzinomrezidiv.

Insgesamt erfolgten 47 Resektionen von Blasentumoren gleichzeitig mit der Ureterorenoskopie, davon 28 TUR-B bei den Patienten mit Blasentumor vor bzw. zeitgleich mit Diagnose des Urothelkarzinom im oberen Harntrakt und 19 bei den Patienten, welche erst im Verlauf des Follow-up an einem Blasenkarzinom erkrankten. 35 TUR-B-Operationen erfolgten in gleicher Sitzung mit Laserresektionen im oberen Harntrakt. Die Blasenkarzinome waren zum Teil sehr ausgedehnt, bei zwei Patienten fanden sich jeweils mehr als 20 Blasentumore. Beide Patienten gehörten zur Gruppe der Patienten mit bilateraler Erkrankung, bei einem Patienten war die Nephroureterektomie eines erkrankten oberen Harntraktes bereits vor Eintritt in die Studie erfolgt, beim anderen nach Eintritt in die Studie.

Tabelle 32 Blasenkarzinom vor Diagnosestellung eines Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt

Pat.Nr.	Blasentumorrezidive im Follow-up	Follow-up in Monaten	Urothelkarzinom der Blase im letzten Follow-up
3	7	88	Tumor
7	Tumorfrei im Beobachtungszeitraum	80	tumorfrei
9	Tumorfrei im Beobachtungszeitraum	13	tumorfrei
10	1	37	tumorfrei Metastasierung (Nephroureterektomie nach erstem Follow-up)
11	Tumorfrei im Beobachtungszeitraum	3	tumorfrei
12	6	39	Tumor
14	6	12* (68)	Zystektomie, Nephroureterektomie rechts mit Anlage eines Ileozökalpouches
15	2	71	Metastasierung
16	Diagnose zeitgleich mit Urothelkarzinom oberen Harntrakt. Tumorfrei im Beobachtungszeitraum	12	tumorfrei
19	5	48	Tumor
20	5**	52* (81)	Nephroureterektomie beidseits, Zystektomie

* Follow-up-Dauer bis zur Zystektomie

** sämtliche TUR-B nach 1.Nephroureterektomie

Tabelle 33 Blasenkarzinom nach Diagnose eines Tumors im oberen Harntrakt

Pat.Nr.	Blasentumorrezidive im Follow-up	Follow-up in Monaten	Urothelkarzinom der Blase im letzten Follow-up
1	Kein Rezidiv nach Erstbehandlung im Bereich der Harnblase	31	tumorfrei
2	Kein Rezidiv nach Erstbehandlung im Bereich der Harnblase	68	tumorfrei
4	1	68	tumorfrei
5	3*	44	Tumor
6	1	8	Tumor
13	1	35	tumorfrei
18	1	37	Maligner Ascites (metastasiertes Urothelkarzinom ?)
21	6	116	tumorfrei
22	Kein Rezidiv nach Erstbehandlung im Bereich der Harnblase	21	Tumor

* sämtliche TUR B nach Nephroureterektomie

7 Diskussion

7.1 Ureterorenoskopie

7.1.1 Perioperative Komplikationen

Perioperative Komplikationen, welche zu einer deutlichen Verlängerung des stationären Aufenthaltes führten, traten bei drei von 107 endoskopischen Therapien und insgesamt 186 Ureterorenoskopien auf, und zwar in Form eines Harnleiterabrisses, einer intensivtherapiepflichtigen Sepsis und einer passageren Urämie bei vorbestehender Niereninsuffizienz.

Dabei war der Harnleiterabriss Folge eines operativen Fehlers. Denn offensichtlich wird bei einer zirkulären Laserbehandlung der Harnleiterwand auch die Muskularis so geschädigt, dass bei zusätzlicher traumatisch bedingter ödematöser Schwellung des bestrahlten Bereiches und dadurch entsprechend „fest sitzendem“ Endoskop der Harnleiter beim Zurückziehen des Gerätes abreißen kann. Zirkulär wachsende Tumore des oberen Harntraktes sollten deshalb grundsätzlich in zwei Sitzungen im Abstand von etwa sechs Wochen mit jeweils nur semizirkulärer Tumorabtragung vorgenommen werden.

Eine Urosepsis bleibt trotz vorheriger Urinbakteriologie und antibiotischer Therapie eine Gefahr. Über eine Urosepsis bei zwei von 18 Patienten berichteten Gaboardi et al. (1994), auch von anderen Untersuchern wurden Fieber, Septikämien oder auch schwierige Lokalinfectionen bei einzelnen Patienten geschildert (Elliot et al.1996, Richter et al., 2000).

Eine akute Dekompensation einer bis dahin kompensierten Niereninsuffizienz kann u.a. auftreten als Folge eines intraoperativen Blutdruckabfalls, einer temporären postoperativen Harnstauung oder der Gabe nephrotoxischer Antibiotika. Auch in anderen Untersuchungen traten postoperative Nierenfunktionsstörungen mit Anstieg der Retentionsparameter mit oder ohne Dialysepflichtigkeit auf (Jarrett et al., 1995). Iborra et al. (2003) berichteten über den Nierenfunktionsverlust bei drei Patienten im Langzeit-Follow-up.

Transfusionspflichtige Blutungen waren in unserer Studie ausgesprochen selten und traten nur bei einem Patienten auf. Sie wurden teilweise durch die jeweiligen Eingriffe induziert, traten teilweise jedoch auch spontan im Intervall zwischen zwei Operationen auf. Der Patient, dessen Blutungen wiederholte Transfusionen erforderten, litt an einem ausgesprochen vulnerablen großen Tumor. Der Patient war bei Diagnosestellung und Beginn der Therapie 86 Jahre alt und funktionell einnierig bei hydronephrotischer Schrumpfniere, die endoskopische Therapie seines ausgedehnten oberflächlichen Urothelkarzinom erfolgte primär unter palliativer Zielstellung.

Transfusionspflichtige Blutungen während oder nach Ureterorenoskopie sind allgemein selten. Von Blutungen und Bluttransfusionen (Patel et al., 1996; Jarrett et al., 1995; Clark et al., 1996), aber auch von Nephrektomie bei unbeherrschbarer Blutung (Jabbour et al., 2000; Goel et al., 2003) berichteten deshalb vor allem auch Gruppen, welche ein perkutanes endoskopisches Vorgehen bei der endoskopischen Therapie von oberen Harntrakt-Tumoren bevorzugten.

Ureterperforationen traten in unserem Krankengut nicht auf. Über drei Ureterperforationen bei 13 endoskopisch behandelten Patienten, welche die Nephroureterektomie erforderten, berichteten Blute et al. (1986), in der Studie von Elliot et al. (1996) traten bei 44 Patienten zwei Ureterperforationen, welche konservativ beherrscht werden konnten, auf.

7.1.2 Postoperative Komplikationen

Postoperative Harnleiterengen waren bei fünf von 22 Patienten (22,7%) und fünf von 107 Laseroperationen (4,7%) zu beobachten, wobei nur zwei Patienten (9,1%) stauungsbedingte Symptome entwickelten. Alle konnten endoskopisch behandelt werden. Eine dauerhafte Funktionseinschränkung der Niere resultierte bei keinem Patienten.

Die häufigste publizierte Komplikation nach ureterorenoskopischen Eingriffen ist die Ureterstriktur, wobei die Angaben zur Rate des Auftretens deutlich variieren, diese zum Teil aber ähnlich häufig wie in unserer Studie war. In der Arbeitsgruppe von J.L. Huffmann entwickelten fünf von 30 Patienten (16,7%) zum Teil schwere Ureterstrikturen, welche zum überwiegenden Teil durch distale Ureterektomie und Ureterneuimplantation behandelt wurden (Daneshmand et al., 2003).

In der Gruppe von Schmeller und Hofstetter traten Harnleiterstrikturen bei 4 von 16 (25%) mit dem Neodymium:YAG Laser und durch Elektroresektion endoskopisch behandelten Patienten auf, wovon zwei ebenfalls mit Ureterektomie und Ureterneuimplantation behandelt wurden, nachdem eine Ureterotomie nicht erfolgreich war. Engelman und Belis (1996) berichteten über 2 Strikturen bei 10 endoskopisch behandelten Patienten. In einer Studie von Kaufmann und Carsson (Neodymiumlaser, 1993) traten bei 2 von 9 Patienten (22,2%) Ureterstrikturen auf, die konservativ mit Stentimplantation bzw. Dilatation behandelt wurden. Mugiya et al. (2003) beobachteten eine Stenose bei sechs behandelten Patienten (16,7%). Dagegen beobachteten Schilling et al. (1993) bei der ureteroskopischen Versorgung von 12 Patienten mit oberflächlichen Urothelkarzinomen des Ureters mit dem Neodymiumlaser bei keinem der Patienten die Entwicklung einer Ureterstriktur. Ebenfalls keine Ureterstrikturen fanden Grossmann et al. (1992) bei acht mit dem Neodymiumlaser behandelten Patienten.

In den Studien mit ureterorenoskopischer Therapie und überwiegender Anwendung des Holmiumlasers traten bei Yamada et al. (2003) keine Komplikationen bei allerdings nur 5 endoskopischen Eingriffen auf, Matsuoka et al. (2003) berichteten über eine Ureterstriktur bei einer von 20 Ureterorenoskopien (5%), welche hier allerdings zur chronischen Harnstauungsniere führte. In der kombinierten ureteroskopischen Anwendung des Holmium- und Neodymiumlasers berichteten Keeley et al. (1997) jedoch nur von drei Stenosen bei 41 Therapien (7,3%).

Ureterstrikturen wurden also sowohl bei Operationen mit dem Holmiumlaser als auch mit dem Neodymiumlaser beobachtet. Auch bezüglich des ureteralen oder perkutanen Zugangsweges ergaben sich keine Unterschiede. Aufgrund der geringeren Eindringtiefe des Holmiumlasers müsste eigentlich eine geringere Rate an Strikturen bei der Verwendung des Holmiumlasers erwartet werden können, was die Literatur bislang jedoch nicht bestätigt. Der Vorteil des Holmiumlasers hinsichtlich der Entwicklung von behandlungsbedürftigen Komplikationen lässt sich dennoch an unserer Erhebung ablesen.

7.1.3 Operationsdauer und Doppel-J-Katheter

Die postoperative Anlage von Doppel-J-Kathetern für eine Dauer von zwei bis vier Wochen bis zur mutmaßlichen Gewebsheilung entspricht dem allgemein akzeptierten Vorgehen, in manchen Untersuchungsgruppen wurde der Doppel-J-Katheter allerdings bei allen Patienten nur sehr kurz (vier Tage) belassen (Mugiyu et al., 2003).

Über die Operationsdauer wird im vorliegenden Schrifttum nur vereinzelt systematisch berichtet. Keeley et al. (1997) erreichten eine mittlere Operationsdauer von 100 Minuten, Matsuoka et al. (2003) von 92 Minuten einschließlich Biopsie, Yamada et al. (2003) von 50 Minuten. In unserer Studie betrug die mittlere Operationsdauer aller Operationen einschließlich zum Teil zeitaufwendiger Blasentumorsanierungen 97,8 Minuten, ohne TUR-B 83,5 Minuten.

7.1.4 Vergleich Komplikationsraten von Ureterorenoskopie und Nephroureterektomie

Aktuelle Daten zu den Komplikationen der Nephroureterektomie liegen derzeit nur für die laparoskopische Nephroureterektomie vor, wohingegen die zuletzt publizierten Ergebnisse der offenen Operation bis in die 90-iger Jahre zurückreichen. Von Charbit et al. (1991) wurde die Mortalität ihrer Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntraktes mit 4,6% angegeben. In der Studie von Lee et al. (1999) zu Langzeitergebnissen der offenen Nephroureterektomie im Vergleich zur perkutanen endoskopischen Behandlung betrug die Mortalität der offenen Nephroureterektomie 1,8%.

Die stationäre Behandlungsdauer der Patienten mit laparoskopischer Nephroureterektomie beträgt durchschnittlich 10 bis 11 Tage (Ubrig et al., 2004). Bluttransfusionen waren selten erforderlich, schwerere Komplikationen waren Zwerchfellverletzungen, Wundinfektionen und verlängerte stationäre Aufenthalte durch allgemeininternistische Komplikationen wie Pneumonie und kardiale Dekompensation (Uozumi et al., 2002; Yoshino et al.; 2003; Schattemann et al., 2007).

7.1.5 Diagnostische Treffsicherheit der ureteroskopischen Biopsien

Bei 21 von 22 Patienten unserer Studie wurden vor der laserchirurgischen Tumolvaporisation in gleicher Sitzung die Tumoren ureterorenoskopisch biopsiert. In der Gruppe der vier Patienten mit Notwendigkeit zur Nephroureterektomie nach kurzem Follow-up zeigte sich im Operationspräparat bei drei Patienten eine Verschlechterung des T-Stadiums. Bemerkenswert ist dabei insbesondere die Diagnose des prognostisch schwierigen Carcinoma in situ bei zwei der vier Patienten, während bei den anderen Patienten lediglich ein nicht muskelinvasives T1-Stadium nachweisbar war. Ein G3-Tumor zeigte sich bei keinem der Patienten, jedoch fanden sich bei zwei Patienten G2-Tumore, die in der initialen Diagnostik als G1 eingeschätzt worden waren. Die diagnostische Aussagekraft der ureteroskopisch gewonnenen Biopsien wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Problematisch wird vor allem die präzise Festlegung des T-Stadiums gesehen, wohingegen beim Grading in den überwiegenden Untersuchungen eine hohe Übereinstimmung zwischen Zytopathologie und Histopathologie zu erreichen war. Skolarikos et al. (2003) entnahmen bei 52 Patienten vor der Nephroureterektomie ureterorenoskopisch Biopsien aus Tumoren und makroskopisch abnormen Urothelarealen und verglichen deren Ergebnisse mit den pathologischen Ergebnissen der Nephroureterektomiepräparate. Die pathologische Diagnose ergab nur in 43,75% der Patienten mit pTa und T1 kein Understaging zwischen dem bioptischen T-Stadium und dem definitiven pathologischen T-Stadium des Operationspräparates. Sie beobachteten insbesondere bei den definitiven pT2- und pT3-Stadien ein Understaging in der Ureterorenoskopie. Hinsichtlich des Grading fanden sie jedoch eine hohe Übereinstimmung zwischen den ureteroskopisch gewonnenen Ergebnissen und dem definitiven pathologischen Grading. Das ureteroskopische Grading zeigte darüber hinaus einen hohen Vorhersagewert hinsichtlich der Muskelinvasion des Urothelkarzinom. Guarnizo et al. (2000) versuchten die Übereinstimmung der durch ureteroskopische Biopsie gewonnenen Diagnosen mit den am Organresektat gestellten Diagnosen durch eine Vervielfachung der Biopsien auf sechs Biopsien je Tumor zu verbessern. Gewonnen wurde das Material überwiegend durch Zangenbiopsie, daneben auch durch Abtragung mit der Resektionsschlinge. Sie erreichten auf diese Weise eine 78%ige Übereinstimmung des Grading, konnten jedoch nur in zwei Drittel der Fälle die Muskelinvasivität vorhersagen. Ein Understaging lag bei sechs von zwölf, also bei 50 % der bioptisch diagnostizierten pT1 Tumoren vor, aber bei

keinem der 16 bioptisch diagnostizierten pTa Tumoren. Auch Iborra et al. (2003) beobachteten ein Understaging bei acht ihrer publizierten 54 Patienten (14,8%), wobei 21 von diesen offen chirurgisch versorgt worden waren.

Keeley et al. (1997) hingegen konnten in ihrer Untersuchung zur diagnostischen Treffsicherheit ureterskopisch gewonnener Biopsien von Urothelkarzinomen im oberen Harntrakt eine hohe Übereinstimmung zwischen den Befunden des endoskopisch gewonnenen Materials mit den histopathologischen Befunden der Operationspräparate nachweisen, und zwar sowohl bei den Low Grade Tumoren als auch bei den High Grade Tumoren. Zum bewerteten endoskopisch gewonnenen Material gehörten bei diesen Untersuchern neben den Biopsaten ebenfalls Ausstriche bzw. Zytozentrifugate von Spülzytologien. Bei den Biopsaten handelte es sich um Zangen- oder Körbchenbiopsate. Auch in einer Langzeitbeobachtung von Patienten mit endoskopisch diagnostizierten und sowohl endoskopisch als auch offen chirurgisch behandelten Patienten mit Urothelkarzinom im oberen Harntrakt zeigte sich bei den Patienten mit Nephroureterektomie (n=21) eine über 90%ige Übereinstimmung zwischen der Histologie der Operationspräparate und der endoskopisch gewonnenen Biopsie (Daneshmand et al., 2003.).

Wie die Studie von Charbit et al. (1991) zeigten auch die Studien von Keeley et al. (1997) und Williams et al. (2008) erneut eine enge Korrelation zwischen Grading und Staging. Denn bei keinem ihrer Patienten mit Low Grade Tumoren war in der Histologie der Operationspräparate ein muskelinvasives Karzinom nachweisbar. Auch Shiraishi et al. (2003) zeigten an 40 Patienten neben einer sehr hohen Übereinstimmung des Gradings von bioptischer Histologie und histologischer Aufarbeitung der Operationspräparate unter der Voraussetzung der bioptischen Entnahme ausreichender Gewebemengen zur histologischen Untersuchung den hohen Vorhersagewerte eines Grad 3 für ein muskelinvasives Wachstum der Karzinome.

Diese enge Korrelation des Grading mit dem Fehlen bzw. Vorhandensein einer Muskelinvasivität bürgt durchaus für eine klinisch relevante Sicherheit der endoskopisch bioptischen Diagnostik (Murphy et al., 1980), insbesondere für eine hohe diagnostische Sicherheit für das Fehlen eines muskelinvasiven Tumorwachstums, welches eine klare Indikation zur Nephroureterektomie darstellt.

7.2 Tumorcharakteristik

7.2.1 Bilaterale Erkrankung

Die von uns untersuchten und behandelten Patienten waren zu 41% bilateral erkrankt bzw. bereits vor dem Eintritt in die Studie wegen eines oberflächlichen Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes einseitig nephrektomiert worden. Ein Patient (4.5%) entwickelte während der Nachsorge auch ein Urothelkarzinom des anderen, bis dahin nicht befallenen Harntraktes, und zunächst erfolgte die Therapie beider Harntrakte endoskopisch.

In den bisherigen Publikationen über die endoskopische Behandlung des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes bestehen erhebliche Unterschiede bezüglich des Anteils der bilateral erkrankten Patienten. Die Angaben reichen von 0,5% (Schmeller und Hofstetter, 1989) bis 64% (Clark et al., 1999). In der überwiegenden Zahl der Studien jedoch war der Anteil von bilateral erkrankten Patienten niedriger als in unserem Kollektiv wie 0,5% bei Schmeller und Hofstetter (1989), 0,6% bei Tasca et al. (1992), 1,7% bei Roupret et al. (2007), 11% bei Kaufman und Carson (1993), 12% bei Jabbour et al.(2000), 16,6% bei Martinez-Pineiro et al. (1996), 16,7% bei Matsuoka et al.(2003) 18,2% bei Goel et al. (2003) und 21% bei Keeley et al. (1997). Dagegen zeigten die Studien von Smith et al. (1987) mit 33%, und Patel et al. (1996) mit 42% einen ähnlich hohen Anteil an bilateralen Erkrankungen wie unsere Studie.

7.2.2 Assoziiertes Blasenkarzinom

Neben einem hohen Anteil bilateral erkrankter Patienten war auch ein vorbestehendes bzw. während oder nach der Diagnose eines Tumors im oberen Harntrakt diagnostiziertes Blasenkarzinom in unserer Studie sehr häufig, und zwar bei 20 von 22, also bei 91% der Patienten. Zehn Patienten (45%) waren vor bzw. zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an einem Blasenkarzinom erkrankt.

Auch die Häufigkeit von Blasenkarzinomen in der Anamnese der endoskopisch behandelten Patienten mit Tumoren des oberen Harntraktes zeigt in der Literatur große Unterschiede und rangiert zwischen 5% (Goel et al., 2003) und 77% (Kaufman und Carson, 1993). In anderen Studien war ein vorbestehendes bzw. zeitgleich

diagnostiziertes Blasenkarzinom ein Ausschlusskriterium (Plancke et al., 1995; Jarrett et al., 1995; Mugiya et al., 2003).

7.2.3 Multifokales Auftreten und Tumorgöße

Besonders anhand des hohen Anteils an Patienten mit multifokalem Befall des erkrankten oberen Harntraktes bei zehn von 22 Patienten (45,5 %) und des hohen Anteils von Tumoren >1,5 cm Größe bei 19 von 22 Patienten (86,4 %) kommt die Problematik unseres Patientenkollektivs zum Ausdruck. Bei Elliott et al. (1996) zum Beispiel wurden Patienten mit multifokalem Auftreten und Tumoren von > 2 cm Größe nur bei imperativer Indikation in deren Studie aufgenommen. Dennoch wies auch dieses Kollektiv von 20 elektiv operierten Patienten eine Rezidivrate von 35% auf. In der Serie von Goel et al. (2003) an perkutan endoskopisch operierten Nierenbeckentumoren war das zeitgleiche Auftreten von Uretertumoren ein Ausschlusskriterium. Bei Roupret et al. (2007) hatten nur zwei von 24 Patienten (8,3%) multifokale Tumore. Eine mit unserer Studie vergleichbare Häufigkeit der multifokalen Erkrankung von 41,1% (17 von 41) hatten die Patienten in der Studie von Keeley et al. (1997) mit einer Rezidivrate von 29%.

Von den ureterorenoskopischen Laseroperationen in unserer Gruppe, bei denen papilläre Tumore größer 1,5 cm entfernt wurden, waren die Tumore bei 8 Operationen im Nierenbeckenkelchsystem lokalisiert, davon bei 2 Patienten in der unteren Kelchgruppe. Alle diese Patienten gehörten zur Gruppe der Patienten mit persistierendem Tumor, d. h. bei keinem dieser Patienten konnte eine Heilung erreicht werden. Unter diesem Aspekt erscheint es nachvollziehbar, dass Jarrett und Chow (2000) in ihrem Review über die endourologische Behandlung des Urothelkarzinom des oberen Harntraktes empfahlen, die elektive endoskopische Behandlung von Nierenbeckentumoren auf Läsionen kleiner 1,5 cm zu beschränken.

7.2.4 Tumornachweis und Urotheldysplasie in der Spülzytologie

Von 74 Untersuchungen mit Tumorbefund im oberen Harntrakt lagen verwertbare Spülzytologien vor. Nur zwei dieser Spülzytologien waren unauffällig, die Sensitivität hinsichtlich Vorliegens eines ureterorenoskopisch erkennbaren oberflächlichen Urothelkarzinoms Grad 1 und Grad 2 bei Nachweis von abnormem Urothel bzw. Tumorzellverbänden in der Spülzytologie war in unserer Untersuchung somit ziemlich hoch.

Zwei Patienten mit zwei oberen Harntrakten und eine Patientin mit einem von zwei erkrankten oberen Harntrakten und Nachweis von dysplastischen Urothelien in der Spülzytologie einzelner diagnostischer Kontrollureterorenoskopien blieben im weiteren Follow-up tumorfrei. Zwei der Patienten hatten eine Harnleiterenge. Die übrigen Patienten mit Nachweis von dysplastischen Urothelien in der Spülzytologie und somit mehr als die Hälfte blieben im weiteren Follow-up nicht tumorfrei.

Die Ergebnisse im Schrifttum zeigen hinsichtlich der Übereinstimmung histologisch gesicherter Tumorbefunde mit korrespondierenden zytologischen Befunden große Unterschiede. In der Untersuchung von Skolarikos et al. (2003) war die Sensitivität mit 77% falsch negativen Befunden bei 35 Patienten mit Grad 1 und Grad 2 Karzinomen eher niedrig. Auch Williams et al. (2008) zeigten zwar einen hohen positiv prädiktiven Wert des Auftretens von Tumorzellverbänden in der Spülzytologie für ein muskelinvasives Wachstum der Karzinome, während oberflächliche Urothelkarzinome in der Spülzytologie in deren Untersuchung überwiegend negativ waren. Bian et al. (1995) zeigten eine einhundertprozentige Übereinstimmung bei 20 gesicherten Urothelkarzinomen mit dem zytologischen Hinweis auf einen Tumorbefund oder abnormes Urothel. Die gleichen Untersucher fanden jedoch auch dysplastische Urothelien bei einer Reihe von Patienten ohne nachgewiesenes Urothelkarzinom.

Diese Autoren führten die Atypien bei den Patienten mit Dysplasie ohne Tumornachweis auf nichtneoplastische Ursachen wie zum Beispiel vorausgegangene Eingriffe oder Infektionen zurück. Eine Einschränkung der Verwertbarkeit von Spülzytologien infolge nicht genügender Spezifität spiegelt sich besonders drastisch darin wieder, das in der zitierten Studie von Bian et al. (1995) bei zwei Patienten, welche aufgrund des Verdachtes auf Tumorzellen in der Spülzytologie nephroureterektomiert wurden, kein Tumor in der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate nachweisbar war. Auch in der Studie von Williams et al. (2008)

wurden zwei Patienten mit suspekter Zytologie bzw. zytologischem Tumornachweis nephroureterektomiert, ohne dass im Operationspräparat noch ein Urothelkarzinom nachweisbar gewesen wäre.

Unsere Ergebnisse und die Würdigung der bisherigen Studien betonen die Wertigkeit der Spülzytologie als Vorhersage des Risikos auf Vorliegen eines Urothelkarzinoms im untersuchten oberen Harntrakt. Zur Verbesserung der Spezifität der Untersuchung, insbesondere bei lediglich Nachweis von Dysplasie ist die gemeinsame Anwendung aller zur Verfügung stehenden diagnostischen Werkzeuge wie die ureteroskopisch makroskopische Beurteilung durch den Urologen, die ureteroskopische Biopsie und die retrograde Pyelografie geeignet und notwendig (Bian et al., 1995; Williams et al., 2008).

7.3 Behandlungsergebnisse

7.3.1 Rezidivierende Erkrankung

Bei elf unserer 22 Patienten (50%) mit zwölf von insgesamt 24 behandelten harnableitenden Systemen war im Verlauf des Follow-up keine Tumorfreiheit zu erzielen.

Zwei Patientinnen blieben zunächst für 18 bzw. 22 Monate tumorfrei, entwickelten dann jedoch ein Rezidiv, eine der Patientinnen musste nephrektomiert werden, die andere war im letzten Followup tumorfrei.

Vier Patienten mussten frühzeitig nephroureterektomiert werden, da bei diesen das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes aufgrund der Ausdehnung endoskopisch nicht mehr beherrschbar war. Die Entscheidung wurde bei einem der Patienten bereits nach der Erstoperation, bei den anderen nach der ersten, zweiten bzw. dritten Nachsorgeuntersuchung gefällt. Bei zwei Patienten wurde zunächst, wenn letztlich auch erfolglos, versucht, durch Rezidivlaseroperationen die Nephrektomie zu verhindern.

Bei acht Patienten konnte die Niere durch Fortsetzung der endoskopischen palliativen Therapie längerfristig erhalten werden. Bei diesen Patienten konnten die Tumore in allen Ureterorenoskopien makroskopisch komplett reseziert werden, allerdings traten immer wieder Rezidive auf, und zwar bei den meisten Patienten disseminiert im gesamten oberen Harntrakt, wobei die Tumoren von Follow-up zu Follow-up an unterschiedlichen Stellen des oberen Harntraktes wuchsen.

Auch hier mussten sich zwei Patienten nach zunächst längerfristiger Krankheitskontrolle durch endoskopische Behandlung der Rezidive einer Nephroureterektomie unterziehen. Aufgrund der zu geringen Zahl von Patienten bei gleichzeitiger Heterogenität der Tumorcharakteristika konnten verlässliche statistische Aussagen zur Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von eventuellen Risikofaktoren wie Multifokalität, Tumorgröße und vorbestehendes Blasenkarzinom sowie Grading und Staging nicht getroffen werden.

Mullerad et al. (2004) konnten die Anamnese eines Blasenkarzinoms als Risikofaktor für die Prognose des Urothelkarzinom im oberen Harntrakt herausarbeiten. Auch Charbit et al. fanden 1991 ein hohes Rezidivrisiko für Urothelkarzinome, wenn bereits vor Diagnosestellung des Tumors im oberen Harntrakt ein Urothelkarzinom in der Harnblase aufgetreten war.

In der Analyse der Patienten von Hall et al. (1998) war die Rezidivrate der Patienten mit Urothelkarzinom im oberen Harntrakt sowohl vom T-Stadium als auch von der chirurgischen Behandlungsmethode abhängig, das krankheitsspezifische Überleben jedoch nur vom initialen T-Stadium.

In der Studie von Keeley et al. (1997) mit einer vergleichsweise hohen Patientenzahl zeigten die Patienten mit der absoluten Indikation zur organerhaltenden Behandlung ein höheres Rezidivrisiko als die elektiv behandelten Patienten (40 % versus 29 %).

Bei Iborra et al. traten bei 30,4 % ihrer endoskopisch behandelten Patienten Rezidive auf.

Boorjian et al. zeigten 2004 an ihren Patienten eine Abhängigkeit der Rezidivrate vom Vorliegen dysplastischer Urothelien in der Spülzytologie zum Zeitpunkt der Erstoperation.

Schon 1983 beschrieben Mc Carron et al., dass das oberflächliche Urothelkarzinom des oberen Harntraktes mit multifokaler Dysplasie und ipsilateralen Rezidiven verbunden ist (Mc Carron et al., 1983) und somit dem biologischen Verhalten entspricht, welches vom nichtinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase bekannt ist. Dessen Rezidivrisiko ist hoch und wird nach transurethraler Resektion mit 10 % bis 70 % innerhalb der ersten fünf Jahre angegeben (Sengupta und Blute et al., 2006; Vögeli, 2005; Konety und Williams, 2004). Auch für die papillären urothelialen Neoplasien mit niedrigem malignem Potential berechneten Fujii et al. (2003) eine Rezidivrate von 60 Prozent.

Als Risikofaktoren für das Rezidivieren eines oberflächlichen Blasenkarzinom konnten Sylvester et al. (2004) Multifokalität, Tumorgöße, assoziierte Dysplasie und Rezidive innerhalb von sechs Monaten neben einer Progression des Stadiums pTa zu pT1 und Nichtansprechen auf die intravesikale Immun- oder Chemotherapie herausarbeiten. In diesen Risikostratifizierungen wird deutlich, dass die Gruppe der Patienten mit einem niedrigen Rezidivrisiko letztlich nur die Patienten mit solitären pTa- Tumoren umfasst. Die Ursache des hohen Rezidivrisikos wird sowohl in einem generalisierten karzinogenen Felddefekt des gesamten Urothel als auch in der Implantation von Tumorzellen durch die lokalchirurgische Therapie gesehen (O'Donnell, 2006).

7.3.2 Endoskopische Rezidivoperationen

Bei acht Patienten wurde zum Erhalt der Niere am dazugehörigen harnableitenden System eine vergleichsweise hohe Zahl an endoskopischen Rezidivoperationen durchgeführt, so erhielt z.B. ein Patient zehn und eine Patientin neun Rezidivoperationen. Beide Patienten entwickelten bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf als Komplikation eine Ureterstriktur und wurden in einem der späteren Follow-ups mit einem Ureterstent versorgt. Beide Patienten waren de facto einnierig (der eine Patient mit funktioneller Einzelniere bei stummer Niere in der Nierensequenzszintigrafie, die andere Patientin mit Restniere nach Nephrektomie wegen eines Urothelkarzinom im kontralateralen Harntrakt).

Bezüglich des Vorgehens beim rezidivierten Urothelkarzinom des oberen Harntraktes gibt es keine standardisierten Empfehlungen. Smith et al. beschrieben 1987 erstmals endoskopische Rezidivoperationen durch ein perkutanes Management sowohl bei endoskopisch als auch bei offen chirurgisch organerhaltend voroperierten Patienten. Über endoskopische Rezidivtherapien von Patienten mit rezidivierendem Urothelkarzinom im oberen Harntrakt berichteten sowohl Untersuchungsgruppen, welche den retrograden Zugangsweg bevorzugten, als auch jene mit dem perkutanen Zugangsweg. In den Gruppen mit perkutanem Zugangsweg wurden ein bis vier Rezidivtherapien pro publizierte Serie (Plancke et al., 1995; Jabbour et al., 2000; Jarrett et al.; 1995, Palou et al. 2004; Clark et al. 1999) durchgeführt.

Wesentlich mehr Prozeduren zur Beherrschung von Rezidiven wurden in den Studien mit dem ureteroskopischen Vorgehen publiziert.

Die Gruppen Engelmyer und Belis (1996), Grossmann et al. (1992), Keeley et al. (1997), Elliot et al. (1996) und Daneshmand et al. (2003) berichten von 10 bis zu 17 Rezidivoperationen ihres gesamten untersuchten Patientenkollektives.

7.3.3 Nephroureterektomie nach Erstbehandlung mit dem Holmiumlaser

Bei sieben Patienten, welche initial mit dem Holmiumlaser therapiert wurden, musste im Verlauf des Follow-ups eine Nephroureterektomie durchgeführt werden, davon bei vier Patienten innerhalb der ersten 13 Monate nach initialer Holmiumlaserbehandlung der oberflächlichen Tumore des oberen Harntraktes, bei drei Patienten jedoch erst 22, 68 bzw. 88 Monate nach der ersten Tumorlaserung. Dabei konnte zunächst bei allen sieben Patienten mit initial zum Teil ausgedehntem Befall eine makroskopisch vollständige endoskopische Tumorentfernung erzielt werden, d.h. bei keinem Patienten mit ursprünglich endoskopisch geplantem Vorgehen wurde die Strategie bereits während des Ersteingriffes in Richtung Nephroureterektomie geändert. Erst im Verlauf der Nachsorge wurden bei einigen Patienten die Ureterorenoskopie ohne die geplante Rezidivlaseroperation beendet und die Indikation zur Nephrektomie gestellt.

Die Befunde im Operationspräparat bestätigten die Indikation der Nephroureterektomie. Indikationen zur Nephrektomie waren entweder eine massiv fortgeschrittene Ausbreitung der oberflächlichen Tumore über weite Teile des oberen Harntraktes (n=4) oder ein Progress im Staging und/oder Grading des Tumors in den Biopsien des Follow-up (n=3). Der Progress wurde in allen Fällen im Operationspräparat histologisch bestätigt.

Die Tatsache, dass bei primär endoskopischer Therapie oberflächlicher Tumore des oberen Harntraktes in Einzelfällen dennoch eine Nephroureterektomie notwendig ist, wird in den meisten Studien ebenfalls beschrieben. Auch hier sind die Raten der Nephroureterektomien in den Studien stark schwankend, nämlich zwischen 10,5% (Martinez-Pineiro et al., 1996; Smith et al., 1987), 13,6% (Elliott et al., 1996) und 50% (Goel et al., 2003). Die Nephrektomierate von 31,8% in unserer Studie ist damit verhältnismäßig hoch.

Gründe dafür könnten zum einen das relativ lange Follow-up von bis zu 116 Monaten unserer Studie sein und zum anderen die großzügigen Einschlusskriterien unserer Studie, die auch die Aufnahme von Patienten mit primär ausgedehnten oberflächlichen

Tumoren erlaubte, bei denen dann auch relativ frühzeitig eine Nephroureterektomie erforderlich wurde (n=4). Wären diese letzteren Patienten schon primär nephroureterektomiert worden, betrüge die Nephrektomierate nur noch drei von 19 Patienten, also 15,8%.

7.3.4 Entwicklung von Blasenkarzinomen.

Ursache für die in unserer Studie gefundenen Häufigkeit der Entwicklung eines Blasenkarzinoms nach einem medianen Follow-up von 10,5 Monaten (3-54 Monate) könnte die lange Nachsorge sein, denn neun Patienten (41%) entwickelten ein assoziiertes Blasenkarzinom erst nach der Erstbehandlung eines Tumors des oberen Harntraktes.

Auch andere Studien zeigen das Auftreten von Blasenkarzinomen nach endoskopischer Therapie wie Keeley et al. (1997) bei 15,7%, Matsuoka et al. (2003) und Iborra et al (2003) bei 16,7% und Daneshmand et al. (2003) bei 26%.

In einem Teil auch größerer Studien wurde die Rate an subsequenten Blasenkarzinomen nicht angegeben (Palou et al., 2004; Lee et al., 1999; Engelman et al., 1996).

Die Ergebnisse der Studien zur offenen radikalen Chirurgie und der konservativ organerhaltenden Chirurgie, aber auch der laparoskopischen Nephroureterektomie zeigen, dass das Auftreten von Blasenkarzinomen kein spezifisches Problem der endoskopischen Therapie ist. Vielmehr ist das Auftreten von metachronen Blasenkarzinomen ebenso häufig auch nach konservativ organerhaltender Chirurgie wie z.B. bei Zincke et al (1984) mit 47% aber auch nach Nephroureterektomie mit Blasenmanschette wie z. B. bei Sakamoto et al. (1991) mit 35,8% und Abercrombie et al. (1988) mit 37,5% oder nach laparoskopischer Nephroureterektomie von Yoshino et al. (2003) mit 17,4% beschrieben worden.

7.3.5 Nachsorge

Die lebenslange strikte Nachsorge ist allgemein als unabdingbare Voraussetzung der endoskopischen Behandlung des oberflächlichen Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes anerkannt.

Dabei hat sich die alleinige i.v.-Urografie zur Erkennung von oberflächlichen Urothelkarzinomrezidiven als nicht ausreichend erwiesen. Denn in einer systematischen Untersuchung zur Nachsorge endoskopisch operierter oberflächlicher Urothelkarzinome waren nicht weniger als 75% der endoskopisch sichtbaren Rezidive urografisch nicht zu erkennen (Chen et al., 2000). Eine bessere Detektionsrate als die i.v. Urografie ergab die retrograde Darstellung des oberen Harntraktes und eine weitere Verbesserung, wenn sie mit der zusätzlichen Entnahme einer Spülzytologie verbunden wurde. Allerdings waren alle diese diagnostischen Maßnahmen der Ureterorenoskopie eindeutig unterlegen. Chen und Bagley (2001) empfehlen deshalb folgendes Vorgehen: Eine Zystoskopie alle drei Monate und eine Ureterorenoskopie alle sechs Monate in den ersten zwei Jahren der Tumornachsorge. Im weiteren Verlauf können bei anhaltender Rezidivfreiheit die Untersuchungsintervalle für die Zystoskopie auf sechs Monate und die Ureterorenoskopie auf zwölf Monate ausgedehnt werden.

Während weitere Untersucher (Matsuoka et al., 2003; Mugiya et al., 2003) sich diesen Empfehlungen anschließen, empfehlen Yamada et al. (2003) die retrograde Pyelografie aller drei Monate.

In unserer Studie bestand die Nachsorge aus einer Zystoskopie mit Spülzytologie der Harnblase und retrograder röntgenologischer Darstellung des oberen Harntraktes alle drei Monate und einer zusätzlichen Ureterorenoskopie mit Spülzytologie des oberen Harntraktes alle sechs Monate. Einmal jährlich wurde auch der kontralaterale obere Harntrakt röntgenologisch dargestellt. Bei multilokulärem oder rezidivierendem Tumor des befallenen oberen Harntraktes und/oder der Harnblase wurde der kontralaterale Harntrakt einmal jährlich zusätzlich ureterorenoskopisch untersucht.

Auch die hier vorgestellten Ergebnisse bestätigen die entscheidende Bedeutung und Unverzichtbarkeit der Ureterorenoskopie in der Nachsorge endoskopisch behandelter Urothelkarzinome im oberen Harntrakt.

Dabei kann in Einzelfällen das erforderliche Intervall zwischen zwei Ureterorenoskopien zu Beginn der Nachsorge kürzer als drei Monate sein.

Dieses klar strukturierte Nachsorge-Regime konnte nicht bei allen eigenen Patienten eingehalten werden, weil z.B. ein ausgedehnter Tumorbefall schon eine frühere URS ratsam erscheinen ließ oder weil z.B. Patienten zum Zeitpunkt der geplanten Nachsorge wegen anderer Erkrankungen stationär behandelt oder operiert werden mussten und

sich deshalb der Zeitpunkt der ureterorenoskopischen Kontrolle verzögerte. Eine strukturierte Nachsorge setzt allerdings auch eine entsprechende Compliance der Patienten voraus, ansonsten wird die Strategie, oberflächliche Tumore des oberen Harntraktes in gleicher Weise wie das oberflächliche Urothelkarzinom der Harnblase durch endoskopische Operationen und endoskopische Nachsorge zu behandeln, scheitern.

Wesentlich problematischer sind natürlich die Patienten, die jahrelang palliativ endoskopisch therapiert werden, um die Dialyse zu verhindern, wie es bei 8 der eigenen Patienten der Fall war. Denn bei jahrelanger palliativer Therapie kann ein Progress des T- und/oder G-Stadiums auftreten. In der Gruppe der Patienten mit längerfristiger palliativer Therapie zeigte sich bei zwei Patienten eine kritische Änderung des Grading, eine Patientin entwickelte ein Grad 3 Karzinom nach einem Follow-up von 68 Monaten, ein Patient ein pTisG3 nach einem Follow-up von 64 Monaten. Die Patientin wurde daraufhin nephroureterektomiert, der Patient mit Entwicklung eines pTisG3 Karzinom lehnte die Nephroureterektomie ab. Dieser Patient ist im weiteren Verlauf innerhalb kurzer Zeit an einem Pankreaskarzinom verstorben. Bei der anderen Patientin konnte der Progress zum G3-Tumor in der Nephrektomie nicht bestätigt werden.

Grundsätzlich ist ein endoskopisch nicht sanierbarer Tumor des oberen Harntraktes, auch wenn er nur oberflächlich wächst, eine Indikation zur Nephroureterektomie, besonders dann, wenn wie bei einem unserer Patienten der Tumor rezidivierend zu transfusionspflichtigen Blutungen führt. Eine Verkürzung der Untersuchungsintervalle bzw. konsequentere Einhaltung des Nachsorgeregimes hätte möglicherweise die Anzahl der transfundierten Konserven reduzieren können.

Wenn die Nephrektomie notwendigerweise eine Dialyse nach sich ziehen wird, sind intensive, wiederholte Aufklärungsgespräche mit den Patienten und ihren Angehörigen zu führen und die Risiken einer weiteren palliativen Therapie mit dem Risiko eines Tumorprogresses und den Risiken zahlreicher weiterer Operationen und Narkosen abzuwägen gegen das Risiko einer Nephroureterektomie als relativ großem Eingriff verbunden mit der nachfolgenden Dialyse und den damit assoziierten Gesundheitsrisiken und der eingeschränkten Lebensqualität. Bei fünf unserer acht Patienten war die Entscheidung zur Weiterführung der palliativen Therapie relativ einfach, da sie zum Zeitpunkt der Diagnose bereits über 70 Jahre alt waren und ein

erheblich erhöhtes Operationsrisiko hatten. Drei Patienten im Alter von 55, 58 bzw. 63 Jahren und Restniere nach Urothelkarzinom entschieden sich bewusst gegen eine radikalchirurgische Sanierung und für die Weiterführung der endoskopischen Therapie. Zwei Patienten, zum Zeitpunkt der Diagnose jeweils 79 Jahre alt, sind lost from follow-up. Ein Patient, zum Zeitpunkt der Diagnose 58 Jahre alt, ist an einem Pankreaskarzinom verstorben, zwei Patienten sind nicht tumorassoziiert verstorben. Bei zwei Patienten hätte die Nephroureterektomie möglicherweise ein längeres Überleben ermöglicht, denn einer der Patienten ist letztlich tumorassoziiert verstorben, bei der anderen Patientin ist ein Zusammenhang des Todes mit dem Urothelkarzinom in Betracht zu ziehen.

Bei der letzteren Patientin, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 71 Jahre alt, ist es nach einem Followup von 37 Monaten zum Auftreten eines malignen Aszites gekommen.

Der andere Patient, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 55 Jahre alt, hatte sich nach 4 Jahren endoskopischer Therapie einer Nephrektomie unterziehen müssen. Zuvor war versucht worden, durch eine perkutane endoskopische Therapie mit Unterstützung durch eine BCG-Immuntherapie die Niere zu erhalten. Bei der Nephrektomie fanden sich Metastasen eines Urothelkarzinoms im Nephrostomiekanal. Das Konzept, sämtliches verbliebenes Urothel durch Nephroureterektomie, Zystektomie und Urethrektomie zu entfernen, einen kontinenten Mainz-Pouch I anzulegen, in dem dann eine Transplantatniere eingepflanzt werden sollte, lehnte der Patient lange Zeit ab.

Der Patient war in zahlreichen, intensiven Aufklärungsgesprächen im Beisein seiner Ehefrau auf die Risiken einer nicht rechtzeitig durchgeführten radikalchirurgischen Sanierung der Erkrankung hingewiesen worden. Darüber hinaus hatte er im Sinne einer zweiten Meinung auch andere Kliniken konsultiert. Bei dem Patienten und seiner Ehefrau handelte es sich um promovierte Physiker. Letztlich kann davon ausgegangen werden, dass der Patient vor seiner Entscheidung die Risiken und Vorteile der nierenerhaltenden, palliativen Therapie sorgfältig abgewogen hatte und für ihn die Unabhängigkeit von der Hämodialyse ein wesentliches Therapieziel darstellte.

Der Patient verstarb nur wenige Monate nach der Nephrektomie.

Beiden Patienten war wegen eines Urothelkarzinoms bereits eine Niere entfernt worden, darüber hinaus litten sie an einem rezidivierenden Urothelkarzinom der Harnblase.

7.4 Schlussfolgerungen

Die kritische Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen einige Schlussfolgerungen zu, die dem Ziel der Arbeit dienen, im Wesentlichen folgende Fragen zu klären:

1. Ist das Konzept der primär endoskopischen Versorgung von oberflächlichen Tumoren des oberen Harntraktes mit endoskopischen Kontrolluntersuchungen des oberen Harntraktes in der klinischen Praxis durchführbar?

Wie von der Gruppe von Demetrius Bagley (Keeley et al., 1997) und Matsuoka et al.(2003) konnte in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden, dass das Konzept einer primär organerhaltenden endoskopischen Therapie oberflächlicher Urothelkarzinome des oberen Harntraktes mittels Ureterorenoskopie und unter Verwendung eines Holmiumlasers mit standardisierter postoperativer endoskopischer Nachsorge des oberen Harntraktes in der klinischen Praxis prinzipiell ähnlich durchgeführt werden kann wie die endoskopische Therapie oberflächlicher Bläsentumore durch TUR-Blase mit standardisierter zystoskopischer Nachsorge, so dass sowohl beim oberen als beim unteren Harntrakt die radikale Organentfernung primär den lokal fortgeschrittenen und / oder muskelinvasiven bzw. schlecht differenzierten Tumoren vorbehalten bleiben kann.

Von entscheidender Bedeutung dabei ist allerdings die Compliance des Patienten, die für das Follow-up sicher gestellt sein muss.

Es bestehen allerdings einige Unterschiede in der Behandlung und Nachsorge oberflächlicher Tumoren des unteren und oberflächlicher Tumore des oberen Harntraktes. Zum einen benötigt die Ureterorenoskopie in der Regel eine Narkose, zum anderen bestehen zurzeit noch keine allgemein akzeptierten, standardisierten Nachsorgeschemata, die die Abstände zwischen den Nachuntersuchungen und den Umfang der Nachuntersuchungen allgemeingültig regeln. Für die EAU haben Oosterlinck et al.(2004) in den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Urothelkarzinome des oberen Harntraktes die Ureterskopie für die Patienten mit nierenerhaltender Therapie aller drei Monate empfohlen, an dortiger Stelle jedoch ebenfalls eingeräumt, dass es sich hier um eine Empfehlung, beruhend auf nichtrandomisierten Studien und Expertenmeinung handelt (Evidenzgrad 1C).

Darüber hinaus zeigte sich, dass zumindest im Patientengut der vorliegenden Studie eine standardisierte Nachsorge nach dem Schema, welches wir für unsere Klinik zugrunde gelegt haben, häufig nicht möglich war, da die Patienten aufgrund des Alters und der zahlreichen Begleiterkrankungen mit konsekutiven Krankenhausaufenthalten die vereinbarten Nachsorgetermine nicht immer einhalten konnten.

2. Ist die ureterorenoskopische Tumorbehandlung eine sichere Methode bezüglich Therapie-assoziiertes Morbidität, Mortalität und Komplikationsraten?

Die durchschnittliche Operationsdauer aller ureterorenoskopischen Behandlungen der oberflächlichen Tumoren des oberen Harntraktes, inklusive der intraoperativen Röntgendiagnostik, Biopsie, Spülzytologie und der Einlage eines DJ-Katheters war mit 97,8 Min. ähnlich lang wie bei anderen Arbeitsgruppen, ebenso der mediane postoperative stationäre Krankenhausaufenthalt von ca. 5,6 Tagen. Schwere Komplikationen (Harnleiterabriss, Klebsiellen-Sepsis, temporäres Nierenversagen) waren mit ca. 1,5% aller Ureterorenoskopien ausgesprochen selten, transfusionspflichtige Blutungen traten in 3,6% aller Ureterorenoskopien auf.

Insgesamt zeigte sich die ureterorenoskopische Therapie von oberflächlichen Tumoren des oberen Harntraktes als sichere, komplikationsarme und gut geeignete Methode zur organerhaltenden Therapie und endoskopischen Nachsorge von oberflächlichen Tumoren des oberen Harntraktes.

3. Wie kann anhand von Langzeitergebnissen die therapeutische Effektivität der organerhaltenden ureterorenoskopischen Therapie oberflächlicher Tumore des oberen Harntraktes eingeschätzt werden?

Erwartungsgemäß zeigt auch unsere Studie, dass das oberflächliche Urothelkarzinom des oberen Harntraktes ähnlich wie das des unteren Harntraktes ein hohes Rezidivpotential besitzt. Zwar konnten bei allen Patienten die Tumore durch Ureterorenoskopie makroskopisch komplett entfernt werden, und zwar in 87% schon während der ersten Sitzung, und nur in 13% während einer zweiten Sitzung, jedoch blieb nur etwa die Hälfte der Patienten in der ersten Nachsorge-Ureterorenoskopie ohne Tumornachweis. Die Mehrzahl dieser Patienten blieb dann allerdings auch bei weiteren

Follow-up Untersuchungen (medianes Follow-up von 39 Monaten) tumorfrei. Lediglich zwei Patienten entwickelten nach 18 bzw. 22 Monaten ein Rezidiv, welches bei einer Patientin wegen einer sehr großen Ausbreitung die Nephroureterektomie notwendig machte, bei der anderen Patientin jedoch laserchirurgisch erfolgreich entfernt werden konnte. Diese Patientin ist seither über zwei weitere Jahre endoskopisch rezidivfrei. Zwei Patienten entwickelten nach 41 bzw. 48 Monaten eine Metastase eines Urothelkarzinoms, wobei zum Zeitpunkt der Entdeckung der Metastase bei beiden Patienten sowohl der untere als auch der obere Harntrakt tumorfrei waren. Beide wurden vor ureterorenoskopischer Therapie oberflächlicher Tumoren auch wegen Blasentumoren transurethral reseziert. Somit bleibt unklar, ob der Primärtumor der Metastase im oberen oder unteren Harntrakt lokalisiert war.

Die andere Hälfte unserer Patienten (n=11) blieb jedoch trotz makroskopisch kompletter Resektion der Primärtumoren nie über einen längeren Zeitraum hinweg tumorfrei. Die folgende Therapie war somit palliativ. Das mediane Follow-up der Patienten mit längerfristiger palliativer Therapie betrug 51 Monate, die durchschnittliche Zahl von ureterorenoskopischen Tumorthérapien 9,4 pro Patient. Auffällig war, dass die Rezidivtumoren überwiegend auch an anderen Stellen als die Primärtumoren auftraten, so dass von einer primär radikalen Tumorentfernung der ursprünglichen Lokalisation ausgegangen werden kann. Es schien sich bei diesen Tumoren nicht um nachgewachsene Resttumoren, sondern um echte Rezidive gehandelt zu haben. An dieser Stelle zeigte sich jedoch die Eignung der ureteroskopischen Operation mit dem Holmiumlaser zur Therapie von Rezidiven.

Die Mehrzahl dieser Patienten konnte dadurch im Mittel über fast 5 Jahre vor der Dialyse bewahrt werden, im Einzelfall bis zu 10 Jahre. Das Risiko, dass durch diese palliative nierenerhaltende endoskopische Therapie zur Verhinderung der Dialysepflichtigkeit die Prognose quoad vitam eingeschränkt werden könnte, scheint nach unseren Ergebnissen gering zu sein. Zwar entwickelten zwei Patienten im Laufe des Follow-ups Metastasen eines Urothelkarzinoms, allerdings bestand kein ausreichender Anhalt dafür, dass die frühzeitige Nephroureterektomie die Metastasenbildung verhindert hätte, da beide Patienten zusätzlich an einem rezidivierendem Urothelkarzinom der Harnblase litten und darüber hinaus wegen eines Urothelkarzinoms bereits nephrektomiert worden waren. Ein Patient mit Restniere nach Urothelkarzinom und Blasenkarzinom pTis G1-2 entwickelte perirenale Metastasen, die

jedoch eindeutig nicht auf die ureterorenoskopische Therapie zurückzuführen waren, sondern vielmehr auf die perkutane BCG-Instillationstherapie über eine Nephrostomie, die auf Wunsch des Patienten auswärts durchgeführt worden war und nicht unserer Therapiestrategie der ausschließlich ureterorenoskopischen Behandlung entsprach.

Zusammenfassend legen auch in Anbetracht der kritischen Würdigung der Literatur unsere Ergebnisse die Schlussfolgerung nahe, dass die ureterorenoskopische organerhaltende Therapie oberflächlicher Tumoren des oberen Harntraktes auch bei einseitigem Befall und gesundem kontralateralen Harntrakt empfohlen werden kann. Denn dadurch können in einem hohen prozentualen Anteil Patienten kurativ behandelt werden, und selbst bei palliativer Zielsetzung scheint die organerhaltende Therapie sinnvoll, da den Patienten dadurch über Jahre hinweg eine Dialyse erspart bleibt, ohne dass sich die Prognose verschlechtert.

Voraussetzungen für eine erfolgreiche organerhaltende ureterorenoskopische Therapie oberflächlicher Tumore des oberen Harntraktes sind allerdings ein ausreichend engmaschiges Surveillance-Regime und eine ausreichende Compliance der Patienten.

8 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die Effektivität der ureteroskopischen Therapie des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes in Kombination mit der endoskopischen, d.h. ureterorenoskopischen Nachsorge in regelmäßigen Abständen untersucht.

Das vorgestellte Vorgehen entspricht somit dem der stadiengerechten Therapie der oberflächlichen Harnblasenkarzinome durch die TUR-B. Die bisherige Therapie der Urothelkarzinome des oberen Harntraktes besteht in der Nephroureterektomie mit Blasenmanschette.

Hierzu wurden die Daten von insgesamt 22 Patienten mit oberflächlichem Urothelkarzinom des oberen Harntraktes mit insgesamt 186 therapeutischen und diagnostischen Ureterorenoskopien ausgewertet.

Die Operation wurde in der Regel in Allgemeinnarkose durchgeführt. Zunächst erfolgte die retrograde röntgenologische Darstellung des betroffenen oberen Harntraktes. Die Ureterorenoskopie erfolgte mit 7,5 F und 8,5 F flexiblen und semirigiden Ureterorenoskopien. Nach Entnahme einer Spülzytologie aus dem oberen Harntrakt wurde repräsentatives Tumorgewebe ausreichend biopsiert, um die histopathologische Diagnose zu sichern. Die Tumoren wurden in der Regel per vaporisationem entfernt. Ein zum Zeitpunkt der Ureterorenoskopie bestehendes Harnblasenkarzinom wurde in gleicher Sitzung transurethral reseziert.

Die Nachsorge bestand aus der retrograden röntgenologischen Darstellung des oberen Harntraktes, Entnahme einer Spülzytologie sowie Kontroll-Ureterorenoskopien des oberen Harntraktes, die nach makroskopisch kompletter Resektion des Primärtumors in Abhängigkeit von der Dauer der Rezidivfreiheit alle 3-6 Monate durchgeführt wurden. Bei makroskopisch inkompletter Entfernung des Primärtumors erfolgte eine zweite Sitzung nach 4-6 Wochen. Patienten mit endoskopisch nicht beherrschbarem Urothelkarzinom aufgrund zunehmender Ausbreitung des Karzinoms im oberen Harntrakt bzw. Zunahme der Manifestationen oder Progredienz des T-oder G-Stadiums wurden nephroureterektomiert. Patienten mit bilateralem Tumorbefall oder Tumorbefall einer Restniere wurde nach ausgiebiger Aufklärung des Patienten die ureterorenoskopische Therapie auch mit palliativer Zielsetzung zur Vermeidung einer Dialysepflichtigkeit angeboten.

Zehn Patienten waren Frauen und zwölf Patienten waren Männer. Das mittlere Alter betrug $71 \pm 9,2$ (55-87). 2 Patienten hatten eine nicht-tumorbedingte Einzelniere bzw. Insuffizienz der tumorfreien Niere, sieben Patienten eine Restniere bei Zustand nach Nephroureterektomie wegen Urothelkarzinom des kontralateralen oberen Harntraktes und zwei Patienten ein bilaterales Urothelkarzinom des oberen Harntraktes. Elf Patienten (50 %) zeigten einen einseitigen Tumorbefall des oberen Harntraktes bei intaktem kontralateralem oberem Harntrakt. Die meisten Patienten hatten zahlreiche, zum Teil schwerwiegende Vorerkrankungen bzw. Begleiterkrankungen. Mehr als die Hälfte der Patienten litt unter einer Niereninsuffizienz bzw. eingeschränkten Nierenfunktion.

Bei 107 der 186 Ureterorenoskopien (57,5%) erfolgte die Abtragung einer oder mehrerer Tumoren, wovon bei 80 Ureterorenoskopien Rezidive bzw. persistierende Urothelkarzinome behandelt wurden. 39,2% der Ureterorenoskopien wurden als endoskopische Nachsorge mit tumorfreiem Lokalbefund im oberen Harntrakt beendet.

Die mittlere Operationsdauer aller ureterorenoskopischen Operationen betrug 98 Minuten, 83,5 Minuten ohne TUR-B und mit gleichzeitiger TUR der Blase 122 Minuten. Als schwere Komplikationen traten ein Harnleiterabriss, eine Klebsiellen-Sepsis mit Atmungs- und Kreislaufinsuffizienz und eine passagere Urämie bei vorbestehender Niereninsuffizienz auf. Sämtliche Komplikationen waren beherrschbar und führten nicht zu einer therapieassoziierten Mortalität.

Bis auf zwei Patienten mit T1-Tumoren wurden ausschließlich pTa-Tumore gefunden. Sieben Patienten litten an einem G2-Karzinom. Zehn Patienten (45,5%) hatten einen multilokulären Urothelkarzinombefall im oberen Harntrakt. Zehn Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein oberflächliches Urothelkarzinom der Harnblase, bei einem Patienten wurde zeitgleich mit der Diagnose im oberen Harntrakt ein Urothelkarzinom in der Harnblase diagnostiziert.

Bei allen Patienten wurde nach der ureterorenoskopischen Diagnose eines Urothelkarzinoms die ureterorenoskopische Tumorbehandlung mittels Holmium-Laser vorgenommen. Dabei konnten bei 19 Patienten (86,3%) die Karzinomläsionen schon in der ersten Ureterorenoskopie makroskopisch vollständig entfernt werden. Lediglich bei drei Patienten (13,6%) war eine Nachresektion erforderlich, die dann ebenfalls zur makroskopisch kompletten Tumorentfernung führte.

Das mediane Follow-up aller Patienten betrug 44 Monate (3-116 Monate).

Elf Patienten mit zwölf behandelten oberen Harntrakten zeigten in der ersten Nachsorgeuntersuchung keinen Tumor.

Zehn Patienten (45,5%) blieben mit zehn behandelten oberen Harntrakten in der weiteren Nachbeobachtung tumorfrei. In zwei oberen Harntrakten entwickelten sich nach 18 bzw. 22 Monaten Rezidivtumoren, die zunächst ureterorenoskopisch erfolgreich behandelt werden konnten.

In zwölf oberen Harntrakten (50%) wurde entweder schon in der ersten Nachsorge-Ureterorenoskopie oder in der Mehrzahl der folgenden Ureterorenoskopien ein Tumorrezidiv nachgewiesen, d.h. bei diesen Patienten konnte keine längerfristige Tumorfreiheit erzielt werden. Bei insgesamt acht harnableitenden Systemen (33,3%) konnte durch eine palliative ureterorenoskopische Tumorthherapie die Notwendigkeit zur Hämodialyse verhindert (sechs Patienten) oder für einen längeren Zeitraum aufgeschoben (zwei Patienten) werden, im Mittel um fast fünf Jahre, im Einzelfall um bis zu fast zehn Jahren. Bei vier Patienten (8,3%) war die Nephrektomie bereits nach kurzem Intervall von ein bis drei Monaten erforderlich. Insgesamt erfolgten sieben Nephrektomien. Bei keinem der nephrektomierten Patienten war im OP-Resektat ein Progress zu einem T 2 oder T3 Karzinom nachweisbar, allerdings zeigte sich bei zwei Patienten ein Carcinoma in situ.

Im Laufe des Follow-up verstarben zwölf Patienten, davon drei Patienten tumorassoziiert bei gleichzeitig vorliegenden Harnblasenkarzinomen.

Eine primär organerhaltende ureterorenoskopische Therapie oberflächlicher Urothelkarzinome des oberen Harntraktes mit standardisierter postoperativer endoskopischer Nachsorge ist in der klinischen Alltagspraxis prinzipiell ähnlich gut durchführbar wie die endoskopische Therapie und Nachsorge oberflächlicher Blasentumore. Von entscheidender Bedeutung ist allerdings eine ausreichende Compliance der Patienten. Unverzichtbar in der Nachsorge der Patienten mit endoskopischer Therapie ist die Ureterorenoskopie. Die ureterorenoskopie-bedingte Morbidität ist relativ gering, schwerwiegende Komplikationen sind selten, transfusionspflichtige Blutungen und Harnröhrenstrikturen treten bei 3-4% der Ureterorenoskopien auf. Die perioperative Mortalität kann vernachlässigt werden.

Aufgrund des hohen Rezidivpotentials kann nur ein Teil der Patienten kurativ behandelt werden.

Dennoch bietet die endoskopische Therapie mit dem Holmiumlaser aufgrund der ausgezeichneten Eignung zur wiederholten Behandlung bei sorgfältig selektionierten Patienten die Möglichkeit, die Dialyse über Jahre hinweg zu vermeiden. Eine Verschlechterung der Prognose quoad vitam durch eine solche palliative Therapie ließ sich in unserem Krankengut nicht nachweisen.

9 Literaturverzeichnis

Abercrombie GF, Eardey I, Payne SR et al. Modified Nephroureterectomy. Long-term follow-up with particular reference to subsequent bladder tumors.
Br J Urol 1988; 61 (198-200), ()

Assimos DG, Hall CM, Martin JH. Ureteroscopic management of patients with upper urinary tract transitional carcinoma. Urol Clin North Am 2000; 27: 751-760

Aso Y, Takayasu AY, Ohta N and Tajima A. Flexible ureterorenoscopy.
Urol Clin North Am 1988; 15: 329-338

Babaian JB, Johnson DE.: Primary Carcinoma of the Ureter.
J Urol 1979; 123 (357-359),

Bagley DH. Active versus passive deflection in flexible ureteroscopy.
J Endourol 1987; 1: 15-18

Bagley DH, Huffmann JL, Lyon ES. Flexible ureteropyeloscopy: diagnosis and treatment in the upper urinary tract.
J Urol 1987; 138: 280-285

Bagley D, Erhard M. Use of the holmiumlaser in the upper urinary tract.
Tech Urol 1995; 1: 1: 25-30

Berger A, Haber GP, Kamoi K et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: oncological outcomes at 7 years.
J Urol 2008; 180(3): 849-854

Bian Y, Ehya H, Bagley DH. Cytologic diagnosis of upper urinary tract neoplasms by ureteroscopic sampling.
Acta Cytol 1995; 39: 733-740

Blute ML, Segura JW, Patterson DE, Benson RC Jr, Zincke H. Impact of endourology on diagnosis and management of upper tract urothelial cancer.
J Urol 1989; 141: 1298-1301.

Blute ML. Treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma . In Smith AD, Badlani GH, Bagley D et al (eds): Smith`s Textbook of Endourology, vol. 1 St Louis, Quality Medical Publishing, 1996, p 353.

Boorjian S, Casey NG, Munver R et al. Abnormal selective cytology results predict recurrence of upper tract transitional cell carcinoma treated with ureteroscopic laser ablation. J Endourol 2004; 18: 912-916

Carson CC III. Endoscopic treatment of upper and lower urinary tract lesions using lasers. Semin Urol 1991; 9:185-191

Charbit L, Gendreau MC, Mees S. Tumours of the upper urinary tract: 10 years of experience. *J Urol* 1991; 146: 1243-1246

Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: The role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *J Urol* 2000; 164(6): 1901-1904

Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract transitional carcinoma in patients with normal contralateral kidney. *J Urol* 2000; 164(4): 1175-1176

Clark PE, Strem SB, Geisinger MA. 13-year experience with percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 772-777

Clark PE, Strem SB. Endourologic management of upper tract transitional carcinoma, Vol. XVIII, Lesson 16. Houston, AUA Update Series, 1999

Costello AJ, Johnson DE, Bolton DM. Nd:YAG laser ablation of the prostate as a treatment for benign prostatic hypertrophy. *Lasers Surg Med* 1992; 12: 121-124

Dalbagni G, Genega E, Hashibe M et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001, 165 (4):1111-1116

Daneshmand S, Quek ML and Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Long-term experience. *Cancer* 2003; 98(1): 55-60

Engelmyer EL, Belis JA. Long-term ureteroscopic management of low-grade transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Tech Urol* .1996; 2: 113-6

Elliot DS, Blute ML, Patterson DE. Long-term follow up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1996; 47: 819-825

El Fettouh HA, Rassweiler JJ, Schulze M et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: results of an international multicenter study. *Eur Urol* 2002; 42(59): 447-452

Epstein JI, Armin MB, Reuter VR et al. The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1425-1448.

Frank GEP, Müller SC. Current and new strategies in immunotherapy for superficial bladder cancer. *Urology* 2004; 64: 409-421

Fujii Y, Kawakami S, Koga F, Nemoto T, Kihara K. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003; 92(6):559-62.

Gaboardi F, Bozzola A, Dotti E, Galli L. Conservative treatment of upper urinary tract tumors with Nd:YAG laser. *J Endourol*. 1994 Feb; 8 (1):37-41.

Goel MC, Mahendra V, Roberts JG. Percutaneous Management of renal pelvic urothelial tumors. J Urol 2003; 169: 925-929

Grant DS, Simon VB, Ken MG, David AT, Mc Neill SA. A comparison of the pathology of transitional carcinoma of the bladder and upper urinary tract. BJU Int 2005; 95: 791-793

Grasso M, Bagley DH. A 7,5 /8,2 F actively deflectable, flexible ureteroscope: a new device for both diagnostic and therapeutic upper urinary tract endoscopy. Urology 1993; 43(4): 435-441

Grossman HB, Schwartz StL, Konnak, JW. Ureteroscopic treatment of urothelial carcinoma of the ureter and renal pelvis. J Urol 1992; 148: 275-277

Guarnizo E, Pavlovich CP, Seiba M, Carlson DL, Vaughan ED Jr, Sosa RE. Ureteroscopic biopsy of upper tract urothelial carcinoma: improved diagnostic accuracy and histopathological considerations using a multi-biopsy approach. J Urol. 2000; 163(1): 52-55

Guinan P, Vogelzang NJ, Randozzo R et al. Renal pelvic cancer: A review of 611 patients treated in Illinois 1975-1985. Urology 1993; 40: 393

Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. Urology 1998; 52: 594-601

Hatch TR, Hefty TR and Barry JM. Time-related recurrence rates in patients with upper tract transitional carcinoma. J Urol. 1988; 140(1):40-41

Held PJ, Brunner F, Okada M. Five year survival for end-stage renal disease patients in the US, Europe and Japan 1982-1987. American Journal of Kidney Diseases 1990; 15 451-457

Hisataki T, Noriomi M, Naoya M et al. Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. Urology 2000 May;55(5):663-7.

Hofstetter A, Böwering R, Keiditsch E, Frank F. Zerstörung von Uretertumoren mit dem Neodym-YAG-Laser. Fortschr Med 1983; 101: 625-628

Holmäng S, Johannson SL. Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas. Incidence, etiology, treatment and outcome. Cancer 2004; 101(4): 741-747

Huang A, Low RK, De Vere White R. Nephrostomy tract tumor seeding following percutaneous manipulation of a ureteral carcinoma. J Urol 1995; 153: 1041-1042

Huben P, Mounzer M, Murphy P. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. Cancer 1988; 62: 2016-2020

Huffmann JL, Bagley DH, Lyon ES, Morse MJ, Herr HW, Whitmore WF Jr. Endoscopic diagnosis and treatment of upper tract urothelial tumors . A preliminary report. *Cancer* 1985; 55: 1422-1428

Iborra I, Solsona E, Casanova J, Ricos JV, Rubio J, Climent MA. Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: A multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol* 2003; 169: 82-85

Jabbour ME, Smith AD. Primary percutaneous approach to upper urinary tract transitional carcinoma. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 739-750

Jabbour ME, Desgrandchamps F, Cazin S, Teillac P, Le Duc A, Smith AD. Percutaneous management of grade II upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term outcome. *J Urol* 2000; 163: 1105-1107

Jarrett TW, Sweetser PM, Weiss GH, Smith AD. Percutaneous management of transitional cell carcinoma of the renal collecting system: 9-year experience. *J Urol* 1995; 155: 1629-1635

Jarrett TW, Chow GK. Endourologic management of upper tract transitional cell carcinoma. *World J Urol* 2000; 18: 243-248

Johnson DE, Babaian RJ. Conservative surgical management for noninvasive distal ureteral carcinoma. *Urology* 1979;12(4): 365-367

Johnson DE. Use of the holmium:YAG laser for treatment of superficial bladder carcinoma. *Lasers Surg Med* 1994; 14: 213-218

Johnson DE, Cromeens DM, Price, RE. Use of the holmium:YAG laser in urology. *Lasers Surg. Med.* 1992; 12: 353-363

Johnson DE, Cromeens DM, Price RE. Transurethral incision of the prostate using the holmium:YAG Laser. *Lasers Surg Med* 1992; 12: 364

Kalem und Echte. Ureterorenoskopie. In: Steffens J, Echte D und Kalem T, eds. *Endourologie*, Sternkopf, Darmstadt 2003. S.62-67

Kaufman RP, Carson CC. Ureteroscopic management of transitional cell carcinoma of the ureter using the neodymium:YAG Laser. *Lasers Surg Med* 1993; 13: 625-628

Keeley FX, Bagley DH. Adjuvant mitomycin C following endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 2074-2077

Keeley FX, Kulp DA, Bibbo M, McCue PA, Bagley DH. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 1997; 157(1):33-7.

Keeley FX, Bibbo M, Bagley DH. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional carcinoma. *J Urol* 1997; 157: 1560-1565

Kimball FN, Ferris HW. Papillomatous tumor of the renal pelvis associated with similar tumors of the ureter and bladder: Review of the literature and report of two cases. *J Urol* 1934; 31: 257-265

Konety BR and Williams RD. Superficial transitional (Ta/T1/CIS) cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2004; 94: 18-21

Krogh J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: Prognostic variables and post-operative recurrences. *Br J Urol* 1991; 67: 32-36

Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19(3): 573-80.

Lee SH, Lin JSN, Chow NH et al. Prognostic factors of primary transitional carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol* 1996; 29: 266-271

Lee BR, Jabbour ME, Marshall FF, Smith AD, Jarrett TW. 13-year survival comparison of percutaneous and open nephroureterectomy approaches for management of transitional cell carcinoma of renal collecting system: Equivalent outcomes. *J Endourol* 1999; 13: 289-294

Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T. Tumours of the urinary system. Infiltrating urothelial Carcinoma . In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics . Tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon, 2004, pp 93-109

Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F et al. Radical cystectomy for bladder cancer today- a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(4): 690-696

Marshall FF, Walsh PC. In situ management of renal tumors: renal cell carcinoma and transitional cell carcinoma. *J. Urol.* 1984; 131: 1045

Martinez-Pineiro JA, Garcia-Matres MJ, Martinez-Pineiro L: Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: Analysis of a series of 59 tumors
J Urol 1996; 156: 377-385

Mazemann E. Tumours of the upper urinary tract calyces, renal pelvis and ureter. *Eur Urol* 1976; 2: 120-128

Matsuoka K, Shizuda L, Tomiyasu K, Inoue M and Noda S. Transurethral endoscopic treatment of upper urinary tract tumors using a Holmium:YAG Laser. *Lasers Surg Med* 2003; 32: 336-340

Messing EM. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh, PC, Retik AB, Vaughan ID Jr, et al, eds. *Campbell's Urology*, vol. 3. 8th edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. p. 2765-73

Mufty GR, Gove JRW, Badenoch DF et al. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Br J Urol* 1989; 63: 135-140

Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms incidence and survival during the last two decades. *J Urol* 2000; 164(5): 1523-1525

Mugiya S, Maruyama S, Nagata M, Hadano S and Nagae H. Retrograde endoscopic laser therapy for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Int J Urol* 2003; 10: 371-376

Murphy DM, Zincke H, Furlow WL. Primary grade 1 transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 1980; 123: 629-631

National Kidney and Urological Diseases Information Clearinghouse, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). National Institutes of Health, NIH Publication 04-3895, Feb. 2004

O'Donnell MA. Advances in management of superficial bladder cancer. *Seminars in oncology* 2006; 12: 85-97

Okada H, Eto H, Hara I et al. Percutaneous treatment of transitional cell carcinoma of upper urinary tract. *Int J Urol* 1999; 4(2): 130-133

Okeke AA, Probert JL, Gilatti DA, Schwaibold H. Is intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer still justified? *BJU Int* 2005; 96: 763-767

Oosterlinck W, Solsona E, Van der Meijden AP et al. Guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2004; 6: 147-154

Palou J, Piovesan LF, Huguet J, Salvador J, Vicente J, Villavicencio H. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional carcinoma: Recurrence and long-term follow-up. *J Urol* 2004; 172: 66-69

Papadopoulos I, Wirth B, Betermann H, Wand H.: Diagnosis and treatment of urothelial tumors by ureteropyeloscopy. *J Endourol* 1990; 4: 55-60

Parekh DJ, Bochner BH, Dalbagni G. Superficial and muscle-invasive bladder cancer: principles of management for outcomes assessments. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5519-5527

Patel A, Soonawalla P, Shepherd SF, Dearnaley DP, Kellett MJ, Woodhouse CRJ. Long-term outcome after percutaneous treatment of transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol* 1996; 155: 868-874

Perez-Castro EE, Martinez-Pineiro JA. Transurethral ureteroscopy: A current urological procedure. *Arch Esp Urol* 1980; 33: 445-460

Plancke HRF, Stribjos WEM, Delaere, KPJ. Percutaneous endoscopic treatment of urothelial tumors of the renal pelvis. *Br J Urol* 1995; 75: 736-739

Poulakis V, Witzsch U, De Vries R, Becht E. Antegrade percutaneous endoluminal treatment of non-malignant ureterointestinal anastomotic strictures following urinary diversion. *Eur Urol* 2001; 39: 308-315

Razvi HA, Chun SS, Denstedt JD, Sales JL. Soft tissue applications of the Holmium:YAG laser in urology. *J Endourol* 1995; 5(9): 387-390

Richter F, Irwin RJ Jr, Watson RA, Lang EK. Endourologic management of malignant ureteral strictures. *J Endourol*. 2000 ; 14(7):583-7.

Roupret M, Traxer O, Tligui M et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007; 51: 709-714

Sakamoto N, Naito S, Kotoh S et al. Recurrence of bladder tumor following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol*. 1991;20(2):136-9

Savage JS, Strem SB. Ureteroscopic approach to upper tract urothelial tumors. *J Endourol* 2000; 14(3): 275-278

Sayer J, Johnson DE, Price RE, Cromeens DM. Ureteral lithotripsy with the Holmium:YAG Laser. *Lasers Surg Med* 1993; 11: 63

Schatteman P, Chatzopoulos C, Assemacher C et al. Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: results of a Belgian retrospective multicenter survey. *Eur Urol* 2007; 6: 1633-1638

Schilling A, Böwering R, Keiditsch E. Use of the neodymium-YAG laser in the treatment of ureteral tumors and urethral condylomata acuminata. Clinical experience. *Eur Urol* 1986; 12: 30-33

Schmeller NT, Hofstetter AG. Lasertreatment of ureteral tumors. *J Urol*. 1989; 141(4): 840-843

Segura JW. Endourology. *J Urol* 1984; 132: 1079-84

Sengupta S and Blute M. The management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006; 67(3): 48-55

Shiraishi K, Eguchi S, Mohri J and Kamiryo Y. Role of ureteroscopic biopsy in the management of upper urinary tract malignancy. *International Journal of Urology* 2003; 10: 627-630

Skolarikos TRL, Griffiths PH, Powell DJ, Thomas DE Neal, Kelly JD. Cytologic analysis of ureteral washings is informative in patients with grade 2 upper urinary tract tcc considering endoscopic treatment. *Urology* 61(6), 2003, 1146-1150

Smith JA, Labasky RF, Cockett ATK, Fracchia JA, Montie JE and Rowland RG. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). *J Urol*. 1999; 162(5):1697-701.

- Smith AD, Orihuela E, Crowley AR. Percutaneous management of renal pelvic tumors: A treatment option in selected cases. *J Urol* 1987; 137: 852-856:
- Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Rubio J and Almenar S. Clinical panurothelial disease in patients with superficial bladder tumors: Therapeutic implications. *J Urol* 2002; 167: 2007-2011
- Sowter SJ, Iliie CP, Efthimiou I, Tolley DA. Endourologic management of patients with upper tract transitional cell carcinoma: long-term follow-up in a single center. *J Endourol* 2007; 21: 1005-1009
- Staehler G, Schmeller NT, Jocham D, Moreno JR. Therapy of bladder tumors with Neodymium:YAG laser: a critical assessment. In : Kuss, R; Khoury, S; Denis, L. J.; Murphy, G. P.; Karr, J. P., eds. "Bladder Cancer, Part B: Radiation, Lokal and Systemic Chemotherapy and New Treatment modalities." New York: Alan R. Riss, 1984, pp369-383
- Steffens J, Nagel R. Tumors of the renal pelvis and ureter observations in 170 patients. *Br J Urol* 1988; 61: 277-283
- Stein JP, Lieskovsky G, Gote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 666-675
- Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM, Tolley DA, McNeill SA. A comparison of the transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int* 2005; 95: 791-793
- Syed HA, Biyani CS, Brian N et al. Holmium:YAG laser treatment of recurrent superficial bladder carcinoma: initial clinical experience. *J Endourol* 2001; 15: 625-627
- Streem SB, Pontes EJ. Percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. *J. Urol.* 1986; 135:773-775
- Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466-475
- Takayasu H, Aso Y. Recent development for pyeloureteroscopy: Guide tube method for its introduction into the ureter. *J Urol.* 1974; 112 (2):176-8
- Tasca A, Zattoni F, Garbeglio A et al: Endourologic treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Endourol* 1992; 6; 253-256
- Tawfik ER, Bagley DH. Upper Tract Transitional Cell Carcinoma. *Urology* 1997; 50; 321-329

Terrell RB, Chevillie JC, See WA, Cohen MB. Histopathological features and p53 nuclear protein staining as predictors of survival and tumor recurrence in patients with transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol* 1995; 154(4):1342-7.

Ubrig B, Boenig M, Waldner M, Roth S. Transurethral approach to the distal ureter in nephroureterectomy: transurethral extraction vs. "pluck" technique with long-term follow-up. *Eur Urol* 2004 Dec; 46(6):741-7.

Uozumi J, Fujiyama C, Meiri H, Tsukahara T, Soejima K, Kanou T, Masaki Z. Hand-assisted retroperitoneoscopic nephroureterectomy for upper urinary-tract urothelial tumors. *J Endourol* 2002; 16(10):743-7.

Vest SA. Conservative surgery in certain benign tumors of the ureter. *J Urol* 1945; 53: 97-120

Wallace DMA, Wallace DM, Whitfield DN, Hendry WF, Wickham JEA. The late results of conservative surgery for upper tract urothelial carcinomas. *Br J Urol* 1981; 53:537-541

Warwick RT, Worth PH. The psoas bladder-hitch procedure for the replacement of the lower third of the ureter. *Br J Urol* 1969 Dec; 41(6):701–709

Woodhouse CRJ, Kellett MJ, Bloom HJG.: Percutaneous renal surgery and lokal radiotherapie in the management of renal pelvic transitional carcinoma. *Br J Urol* 1986; 58: 245-249

Yamada Y, Honda N, Nakamura K et al. Clinical experience of ureteroscopic treatment for ureteral transitional carcinoma using the Holmium:YAG laser. *Oncology reports* 10, 2003; 821-825.

Yoshino Y, Ono Y, Hattori R, Momokazu G, Kamihira O, Oshima S. Retroperitoneoscopic nephroureterectomy for transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: Nagoya Experience. *Urology* 2003; 61: 533-538

Ziegelbaum M, Novick AC, Stroom SB et al. Conservative surgery for transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol* 1987; 138: 1146-1149

Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P and Langner C. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int* 2006; 98: 1181-1186

Zincke H, Neves RJ. Feasibility of conservative surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am* 1984; 11(4):717-24

Zungri E, Chechile G, Algaba F et al. Treatment of transitional carcinoma of the ureter: Is the controversy justified? *Eur Urol* 1990; 17: 276-280

10 Anhang

10.1 Abkürzungsverzeichnis

EE	Ersteingriff
FU	Follow-up
Ho:YAG-Laser	Holmium:Yttrium-Argon-Granat Laser
i.v.	intravenös
MKG	Mittlere Kelchgruppe
NB	Nierenbecken
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
Nd:YAG-Laser	Neodymium:Yttrium-Argon-Granat Laser
Nr.	Nummer
OHT	Oberer Harntrakt
OKG	Obere Kelchgruppe
Pat.	Patient
PUN-LMP	papillary urothelial neoplasie of low malignant potential
TUR-B	Transurethrale Resektion Blasenkarzinom
UKG	Untere Kelchgruppe
UrothelCA	Urothelcarcinom
URS	Ureterorenoskopie
Z.n.	Zustand nach

10.2 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. habil. R.M. Kuntz für die Überlassung des Themas, für seine Anregungen und Hinweise bei der theoretischen Bearbeitung der Ergebnisse und deren Diskussion.

Bei den Mitarbeitern der Urologischen Klinik des Auguste Viktoria Krankenhauses, insbesondere dem Sekretariat mit Frau Schulz und Frau Behl, sowie bei Frau Dr. Lehrich und bei Dr. Jäger bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Anke Morgner

10.3 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10.4 Erklärung

„Ich, Anke Morgner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:“
Primär endoskopische Versorgung oberflächlicher Urothelkarzinome des oberen
Harntraktes durch Laserchirurgie und endoskopische Nachsorge“ selbst verfasst und
keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die
(unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten
dargestellt habe.“

Chemnitz, 28. April 2010

Anke Morgner