Robotische Zystektomie |

Pro

Onkologische Resultate mit der ORC vergleichbar

M. Raschid Hoda, Mario W. Kramer, Frederik de Brabandt, Axel S. Merseburger

Im Einklang mit der steigenden Tendenz zur minimalinvasiven Chirurgie nimmt auch die laparoskopische/roboterassistierten radikale Zystektomie (LRC/RARC) an Häufigkeit zu. Bislang existieren nur eine Handvoll prospektive randomisierte Studien zum Vergleich der perioperativen Effizienz, der Morbidität und der onkologischen Sicherheit des RARC gegenüber der offenen radikalen Zystektomie (ORC). Vorliegende Daten zeigen jedoch deutliche Vorteile der RARC bezüglich intraoperativem Blutverlust, Transfusionsraten, Aufenthaltsdauer, Darmfunktion und Analgetikaverbrauch. Obwohl RARC längere OP-Zeiten in Anspruch nimmt, sind die postoperativen Komplikationsraten und die onkologischen Resultate mit der ORC vergleichbar.

Mit dem Siegeszug der minimalinvasiven laparoskopischen und roboterassistierten Techniken in der urologischen Chirurgie wurde nun auch die radikale Zystektomie (RC) von dieser Welle erfasst, die vermutlich die Therapie-Algorithmen verschieben wird. Um Missverständnisse zu vermeiden, sei vorweg angemerkt: Die ORC mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie und Harnableitung stellt weiterhin den Goldstandard für die Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase dar. Doch immerhin, die erste laparoskopische radikale Zystektomie wurde schon 1992 und die erste roboterassistierte laparoskopische Zystektomie 2003, also vor 13 Jahren durchgeführt. In den USA zeigt die Verbreitung der RARC mit intra- oder extrakorporaler Harnableitung seit Jahren eine stetig steigende Tendenz auf mit einem zuletzt publizierten Anteil von knapp 20 % der RC. Mit Zunahme der installierten Robotersysteme verzeichnet aber auch Europa diesbezüglich steigende Eingriffszahlen.

Als die wichtigsten postulierten Vorteile der RARC gelten die minimale Invasivität mit niedrigeren Raten an Morbidität in den ersten 90 Tagen postoperativ und die besseren kosmetischen Ergebnisse. Gegenüber dem Goldstandard der ORC sind die onkologischen Ergeb-

nisse der RARC gleichwertig. Dabei wurden in den letzten zwei Jahrzehnten mehrere grundlegende Fortschritte in der Indikationsstellung und der Operationstechnik erzielt. Hierzu gehören die Erweiterung des Resektionsfelds bei der Lymphadenektomie, die Anwendung der neoadjuvanten Chemotherapie und nicht zuletzt die Einführung minimalinvasiver nervschonender Techniken im Zuge der RARC.

Evidenz und Datenlage

Die roboterassistierte laparoskopische radikale Zystektomie ist eine der wenigen neuen chirurgischen Techniken, die innerhalb einer kurzen Periode von 10 Jahren nach Einführung einer derart intensiven und rasanten klinischen und akademischen Überprüfung einschließlich Diskurs unterzogen worden ist. Allein in den westlichen Ländern haben sich inzwischen mindestens 4 multinationale Konsortien gebildet, die sich um die Klärung der Frage nach klinischer und onkologischer Sicherheit dieser Methode bemühen. Bezüglich der klinischen Effizienz und der sicheren Durchführbarkeit und der onkologischen Kurzzeitergebnisse von LRC/ RARC liegen in der Zwischenzeit die Ergebnisse unzähliger einzelner teils prospektiver und großteils retrospektiver Studien vor. Auch eine Handvoll

großer Metaanalysen mit mehreren tausend Patienten wurde in den letzten drei Jahren diesbezüglich publiziert.

Viel wichtiger ist jedoch die Tatsache, dass mittlerweile auch Ergebnisse von mindestens 4 randomisierten prospektiven Vergleichstudien (Randomized Clinical Trials; RCTs) zwischen RARC und ORC verfügbar sind, die jedoch eher kleine Kohorten erfassten. Die Fachwelt wartet gegenwärtig gespannt auf die Ergebnisse des ersten wirklichen Multi-Center-RCT (RAZOR Cystectomy TRIAL), das 15 US-Zentren mit mehreren hundert Patienten eingeschlossen hat. Die RAZOR-Ergebnisse sollen 2017 vorliegen und müssten dann in der Lage sein einige noch offene Fragen zu klären.

Klinische Effizienz

Abhängig von der Art der Harnableitung und des operativen Vorgehens (laparoskopisch, laparoskopisch assistiert, roboterassistiert) ist die LRC/RARC technisch sicher und in einem überschaubaren Zeitrahmen (zwischen 4 und 8 Stunden) durchführbar. Doch welchen wirklichen klinischen Vorteil gegenüber ORC bietet diese Methode? Würden wir uns korrekterweise nur auf die Ergebnisse der publizierten 4 RCTs und der großen Metaanalysen beschränken, so ergäben sich Vorteile für RARC bezüglich intraoperativem Blutverlust, Transfusionsrate, Aufenthaltsdauer, Darmtätigkeit und Analgetikaverbrauch. Schaut man auf den Blutverlust, so berichten Novara et al. in deren Metaanalyse (1) über eine gewichtete mittlere Differenz von 521 ml weniger für RARC im Vergleich zu ORC (p <0,00001). Ebenso fanden drei von vier RCTs deutlich weniger intraoperativen Blutverlust in deren RARC-Arm. Die kumulative Analyse durch Novara et al. zeigte auch, dass RARC-Patienten im Schnitt 1,26 Tage weniger im Krankenhaus verweilten als ORC-Patienten - eine Feststellung, die von mindestens einem der RCTs bestätigt wurde.

Die Darmtätigkeit und der Analgetikaverbrauch wurden als Parameter explizit nur in einigen wenigen Studien untersucht. Beispielsweise in der vom Nix und Kollegen (Chapel Hill, USA) durchgeführten RCT hatten die Patienten in der RARC-Kohorte eine sig-nifikant kürzere Zeit bis zum Flatus (p=0,001) und Stuhlgang (p=0,001) und verbrauchten deutlich weniger Morphin-Derivate (p=0.019) für Schmerztherapie. In der vom Khan et al. (Guy's, UK) 2016 publizierten RCT-Studie war die Zeit zur Aufnahme von fester Nahrung deutlich kürzer in der RARC-Gruppe (p=0.049).

Diesen klinischen Vorteilen der RARC steht die statistisch signifikante längere Operationszeit verglichen mit ORC gegenüber. Die längere Operationsdauer beim RARC ist zum einen durch technische Faktoren wie die Aufrüstung und Andockung der Arme als auch die komplexere Patientenpositionierung bedingt. Aber auch die intrakorporalen rekonstruktiven Maßnahmen (Anastomosen etc.) spielen hierbei eine wesentliche Rolle

Morbidität und Mortalität: RARC nicht schlechter als ORC

Postoperative Komplikationen nach RARC und ORC sind gut dokumentiert und alle vier RCTs berichten hierüber ausführlich, jedoch leider mit nicht immer einheitlichen Evaluationsmethoden. Betrachtet man die Gesamtmorbidität in den ersten 30 Tagen postoperativ, berichten Nix et al. (2) über über eine Rate von 33 % bei RARC und 50 % bei ORC, während Khan und Kollegen (3) einen signifikanten Unterschied von 55% zu 70% (p=0,02) feststellten. Die letzte Gruppe fand auch eine geringere Rate an Komplikationen nach 90 Tagen postoperativ, die allerdings statistisch nicht signifikant war. Ebenso konnten Bochner et al. (4) keine Unterschiede zwischen den Gruppen sowohl in der 90-Tage-Gesamtmorbidität als auch in der Rate an schwerwiegenden Komplikationen (Clavien-Dindo Klasse III-V) feststellen. Demgegenüber steht die Metaanalyse von Novara et al. (1), die für RARC eine deutlich niedrigere 90-Tage-Komplikationsrate fand (p<0.04). Dieselbe Autorengruppe fand aber auch. dass schwerwiegende (90-Tage-) Komplikationen (p=0.06) und die perioperative Mortalität (p=0.23) für RARC zwar tendenziell etwas besser war. jedoch nicht signifikant.

Unabhängig von der Operationstechnik ist festzustellen, dass die radikale Zystektomie eine der komplexesten Eingriffe in der Urologie ist, die mit einem relativ hohen Morbiditäts- (18-50%) und Mortalitätsrisiko (bis zu 5%) auch in spezialisierten Zentren assoziiert ist.

Onkologische Sicherheit

Die onkologische Sicherheit in der RC wird anhand der Anzahl und Pathologie der entfernten Lymphknoten und des Status der Schnittrands (PSM) bestimmt. Die Anzahl der im Mittel entfernten Lymphknoten liegen bei Meinung dazu? beiden Methoden gleich Schreiben Sie uns: kontakt@uroforum.de auf zwischen 8 und 25. wobei basierend auf der Empfehlung vom Pasadena Consensus Panel die Anzahl der zu entfernenden Lymphknoten zwischen 10-14 liegen sollte (5). Dasselbe Panel empfiehlt auch einen erlaubten positiven Schnittrand von maximal 10%, unabhängig von der OP-Technik.

Die vorliegenden RCTs zeigen auch beim positiven Schnittrand keinen wesentlichen Unterschied auf, diese lagen großteils bei >10 %. Yuh et al. (6) fanden in einer systematischen Metaanalyse der onkologischen Daten von 20 Studien einen marginalen Unterschied in PSM-Raten mit 5 % in RARC und 7 % in ORC (p=0.13). Nicht zuletzt berichten Nguyen et al. (7) in einer retrospektiven Studie mit 383 konsekutiven Patienten über eine PSM-Rate von 13 % bei ORC und 6 % bei RARC (p=0,03). Daten über Rezidivraten sowie tumorspezifisches oder Gesamtüberleben sind noch schwierig beurteilbar, da noch keine

ausreichenden Langzeitdaten erhältlich sind. In einer Single-Center-Erfahrung mit 99 Patienten berichteten Raza et al. über ein 5-Jahres-rezidivfreies Überleben von 53 %, ein 5-Jahres-tumorspezifisches Überleben von 68 % und ein Gesamtüberleben von 42 %. Diese Mortalitätsraten ähneln denen der großen ORC-Serien. Auch Nguyen et al. fanden in deren retrospektiven Datenanalyse von 383 Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum Rezidiv nach ORC (30 Monate) oder RARC (23 Monate) (p=0,6). Die Studie zeigte auch, dass ein Lokalrezidiv bei 23 % der Patienten im ORC-Arm und bei 18 % im RARC-Arm auftrat, während 36 % der Patienten im ORC-Arm und 29 % im RARC-Arm De-novo-Fernmetastasen entwickelten.

Schließlich sollte ein nicht uninteressanter Aspekt aus der Studie

> von Nguyen et al. unerwähnt bleiben. Rezidive in extrapelvinen Lymphknoten und Peritonealkarzinosen traten häufiger in der RARC-Gruppe als in der ORC-Gruppe auf. Ob hier das Pneumoperitoneum eine Rolle

spielt, ist bislang nicht nachgewiesen. Bleibt abzuwarten, ob diese Aussage einer Überprüfung im groß angelegten RAZOR-RCT standhalten wird.

Literatur

Ihre

- 1. Novara et al. Eur Urol, 2015.
- Nix et al. Eur Urol 2010.
- Khan et al. Eur Urol 2016.
- Bochner et al. Eur Urol 2015.
- Pasadena Consensus Panel. Eur Urol 2015.
- Yuh et al. Eur Urol 2015
- Nguyen et al. Eur Urol 2015.



Autor

PD Dr. med. M. Raschid Hoda

Klinik und Poliklinik für Urologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck Raschid.Hoda@uksh.de