

Diagnostik und operative Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Der Nachweis eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIBC) stellt für den behandelnden Urologen neben den diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen oft auch eine große menschliche Herausforderung im Umgang mit seinen Patienten dar. Im Folgenden werden aktueller Empfehlungen zur Diagnostik und operativen Therapie des MIBC dargestellt.

Diagnostische Maßnahmen, die man dem Patienten zur besseren Abschätzung seiner Prognose anbieten kann, können das tatsächliche Tumorstadium nur eingeschränkt erfassen. Durch die radikale Zystektomie (RC) als operative Therapie des MIBC kann zwar selbst bei Tumoren, die bereits die Organgrenzen erreicht oder überschritten haben, eine gute lokale Tumorkontrolle gewährleistet werden. Dennoch kommt es bei einer Vielzahl der Patienten innerhalb der ersten Jahre nach RC zu einem in der Regel nur palliativ zu behandelnden Rezidiv. Außerdem ist die RC auch heute noch mit einer signifikanten perioperativen Morbidität und Mortalität behaftet, die den oftmals älteren Patienten zumindest vorübergehend deutlich in seiner Lebensqualität einschränkt.

Die vorliegende Übersicht möchte einen kurzen Überblick über die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und operativen Therapie des MIBC geben. Dabei wird sie sich im Wesentlichen an der neuen deutschen S3-Leitlinie

Harnblasenkarzinom des Leitlinienprogramms Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe orientieren (Abb. 1; [13]). Darüber hinaus sollen weiterhin kritische und strittige Fragen aufgezeigt werden, deren Klärung erst durch zukünftige klinische Untersuchungen erfolgen kann.

Bildgebende Diagnostik

Bei Nachweis eines MIBC soll eine Schnittbildgebung erfolgen, um Zweitumoren im oberen Harntrakt, die lokale Tumorausdehnung, den regionären Lymphknotenstatus und eine Fernmetastasierung zu erfassen. Die S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom empfiehlt hierzu eine Computertomographie (CT) von Thorax, Abdomen, Becken inklusive CT-Urographie zur Beurteilung des oberen Harntrakts. Zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung kann statt eines CT-Becken auch eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens durchgeführt werden.

In einer aktuellen retrospektiven Untersuchung mit 231 Patienten wurde die diagnostische Wertigkeit der präoperativen CT-Untersuchung vor radikaler Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und Detektion von regionären Lymphknotenmetastasen im Vergleich zur Histologie untersucht [21].

Das lokale Tumorstadium (pT) wurde mit 76 % Genauigkeit durch das CT bestimmt. Bei 6 % der Patienten wurde die Tumorausdehnung überschätzt und bei 16 % unterschätzt. Diese Ergebnisse decken sich nur teilweise mit der bereits vorhandenen Literatur, was eine insgesamt heterogene Datenlage widerspiegelt. In weiteren Studien wird ein *Overstaging* des lokalen Tumorstadiums mit 22–23 % und ein *Understaging* mit 6–50 % angegeben [4, 14, 42]. Potenziell können Artefakte nach TUR-B (transurethrale Resektion der Blase) zum Überschätzen des Tumorstadiums in der Bildgebung beitragen.

In der von Horn et al. publizierten Studie wurden histologisch bei 26 % (59/231) der Patienten Lymphknotenmetastasen mittels Lymphadenektomie nachgewiesen. Die Sensitivität des CT zur Detektion von Lymphknotenmetastasen lag bei 53 % und die Spezifität bei 94 %. Diese Daten decken sich mit weiteren Studien, die nach dem Jahr 2000 publiziert wurden. Bei 3 Studien mit angemessener Patientenzahl (100–219 Patienten) lag eine vergleichbar geringe Sensitivität mit 30–42 % bei einer Spezifität von 90–100 % vor [4, 14, 42]. Lediglich eine kleine Studie mit 44 Patienten lieferte ein abweichendes Ergebnis mit 75 % Sensitivität und 56 % Spezifität [31].

Eine Limitierung der Bildgebung mittels CT ist die Beschränkung auf die Lymphknotengröße zur Beurteilung von pelvinen Lymphknoten. Hier wird in der

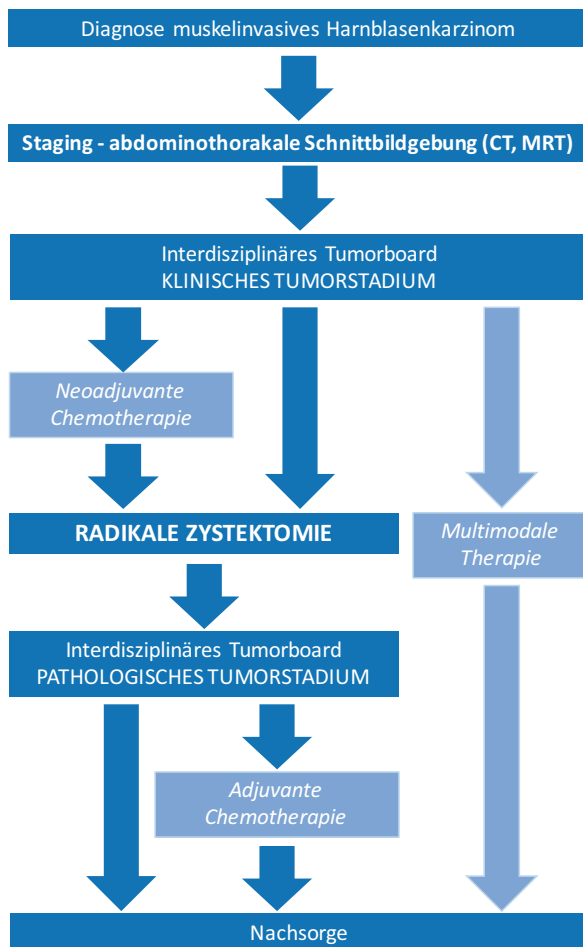


Abb. 1 ◀ Flussdiagramm zur Diagnostik und Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms entsprechend der deutschen S3-Leitlinie [13]. Bezüglich der multimodalen Therapie sowie der perioperativen Chemotherapie verweisen die Autoren auf die diesbezüglichen Übersichten in diesem Themenheft

Regel eine Größe von 10 mm im axialen Durchmesser als Grenzwert verwendet. Dies erklärt die insgesamt geringe Sensitivität, da kleinere Metastasen nicht erfasst werden. Aus einer retrospektiven Studie von Schmid et al. mit 206 Patienten gibt es Hinweise, dass auch Lymphknoten mit einer Größe von 6–10 mm im präoperativen CT prognostisch ungünstig sind [34]. Das Risiko, am Blasenkarzinom zu versterben war bei präoperativ vergrößerten Lymphknoten mit 6–10 mm (Hazard Ratio [HR] 2,8; $p = 0,002$) und Lymphknoten >10 mm signifikant erhöht (HR 3,7; $p = 0,007$).

Weitere Untersuchungen zur Beurteilung einer zerebralen Metastasierung mittels kranialer MRT oder einer ossären Metastasierung mittels Knochenszintigraphie sollen nur bei klinischer Symptomatik und/oder auffälligen diagnostischen Befunden erfolgen. Hinweise auf eine ossäre Metastasierung sind ne-

ben der klinischen Symptomatik mit Knochenschmerzen eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase.

Eine Positronenemissionstomographie (PET) hat aufgrund der limitierten Datenlage beim Harnblasenkarzinom aktuell keinen Stellenwert in der Routinediagnostik, kann jedoch in begründeten Einzelfällen eingesetzt werden. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse fasst die Ergebnisse von 6 Studien mit insgesamt 236 Patienten zum FDG-PET oder PET/CT zusammen [29]. Hierbei zeigte sich eine insgesamt gute Sensitivität von 82 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 72–89) bei einer Spezifität von 89 % (95 %-KI 81–95 %) für die Detektion von regionären Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

Radikale Zystektomie

Prognosefaktoren der perioperativen Morbidität und Mortalität

Komplikationen nach RC sind häufig. Frühe Komplikationen (<90 Tage perioperative) finden sich bei bis zu 58 % der Patienten. Die perioperative Mortalität liegt auch heute noch zwischen 1,2 % und 3,2 % nach 30 Tagen und 2,3–8,0 % nach 90 Tagen [13, 44].

» Prognosefaktoren für perioperative Morbidität und Mortalität sind Alter und Begleiterkrankungen

Die S3-Leitlinie konnte als wesentliche prognostische Faktoren für perioperative Morbidität und Mortalität (Frühkomplikationen, <90 Tage postoperativ) das Alter sowie die bestehenden Begleiterkrankungen des Patienten zum Zeitpunkt der RC identifizieren [13]. Daneben korrelieren die Morbidität und Mortalität des Eingriffs außerdem mit der Anzahl der jährlich an einem Zentrum durchgeführten Zystektomien sowie der Erfahrung des Operateurs [13]. Demgegenüber scheint die Art der Harnableitung (kontinent vs. inkontinent) weniger einen Einfluss auf das Auftreten früher als vielmehr auf das Auftreten später Komplikationen (>90 Tage postoperativ) zu haben [19]. Auch die OP-Technik (offen vs. minimalinvasiv) scheint kein wesentlicher Einflussfaktor für die perioperative Morbidität und Mortalität zu sein, auch wenn hier aufgrund der noch dürftigen Datenlage (wenige randomisierte Studien mit geringen Patientenzahlen) sicherlich eine abschließende Bewertung noch nicht durchgeführt werden kann [5, 28, 41].

Diese Einschätzung der Bedeutung des Alters und der Begleiterkrankungen beruht im Wesentlichen neben anderen Publikationen auf den Ergebnissen einer retrospektiven multivariaten Analyse von mehr als 12.000 Patienten, bei der diese beiden Faktoren als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert werden

G. Niegisch · H. Kübler · J. E. Gschwend · M. Heck

Diagnostik und operative Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Zusammenfassung

Hintergrund. Das muskelinvasive Harnblasenkarzinom (MIBC) stellt sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eine große Herausforderung dar.

Ziel. Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und operativen Therapie des MIBC sollen dargestellt werden.

Material und Methode. Empfehlungen der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom werden vorgestellt und eine selektive Literaturrecherche in PubMed ausgewertet.

Ergebnisse und Diskussion. Histologisch lässt sich das MIBC zwar in der Regel eindeutig vom prognostisch deutlich günstigeren nichtmuskelinvasiven Harnblasenkarzinom abgrenzen, eine präoperative Bestimmung des tatsächlichen Tumorstadiums und damit

eine weitere Risikostratifizierung ist mit den heute üblichen diagnostischen Maßnahmen aber nur bedingt möglich. Durch eine radikale Zystektomie (RC, in Kombination mit einer perioperativen Systemtherapie) kann selbst bei Tumoren, die bereits die Organgrenzen erreicht oder überschritten haben, eine gute lokale Tumorkontrolle gewährleistet werden. Dennoch kommt es bei einer Vielzahl der Patienten innerhalb der ersten Jahre nach RC zu einem in der Regel nur palliativ zu behandelnden Rezidiv. Während der diagnostische Wert für eine begleitende systematische pelvine Lymphadenektomie unumstritten ist, ist der therapeutische Nutzen mit Verbesserung der postoperativen Prognose noch nicht sicher belegt. Unklar

ist weiterhin, ob sich neue minimalinvasive Operationstechniken hinsichtlich der onkologischen Qualität vom klassisch offen-operativen Vorgehen wesentlich unterscheiden. Auch heute noch ist die RC mit einer relativ hohen Morbidität und einer signifikanten Mortalität, insbesondere bei älteren Patienten, behaftet. Eine Optimierung des perioperativen Managements (z. B. Fast-Track-Protokolle) kann die Morbidität nachweisbar reduzieren.

Schlüsselwörter

Radikale Zystektomie · Pelvine Lymphadenektomie · Urethrektomie · Tumorstaging · Fast-Track-Protokolle

Diagnostics and surgical treatment of muscle-invasive bladder cancer

Abstract

Background. Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) is a great diagnostic and therapeutic challenge.

Objective. To present current recommendations for the diagnostics and operative treatment of MIBC.

Material and method. Summary of the recommendations of the German S3 guidelines on urinary bladder cancer and a selective literature search in PubMed.

Results and discussion. Histologically, MIBC can as a rule be clearly distinguished from the prognostically more favorable non-muscle-invasive bladder cancer; however, due to limitations of imaging procedures, accurate preoperative tumor staging and thus a further

risk estimation is only possible to a limited extent. In general, appropriate local tumor control can be achieved by radical cystectomy (in combination with perioperative systemic therapy) even in tumors which have already reached or crossed organ boundaries; however, in a large number of patients recurrences will occur within the first years after radical cystectomy, which as a rule can only be treated with palliative intent. While the diagnostic value of an accompanying systematic pelvic lymphadenectomy is generally accepted, the therapeutic benefits with improved postoperative outcome is still under debate. Moreover, it is still unclear whether new minimally invasive

surgical techniques differ significantly from conventional open surgical procedures with respect to oncological outcome. Even today, radical cystectomy is associated with a relatively high morbidity and significant mortality, especially in elderly patients. By improving the perioperative management, e. g. in the context of fast-track protocols, the morbidity can be demonstrably reduced.

Keywords

Radical cystectomy · Pelvic lymphadenectomy · Urethrectomy · Cancer staging · Fast-track protocols

konnten [1]. In dieser Untersuchung war beispielsweise die perioperative Mortalität von 80-jährigen oder älteren Patienten fast dreimal höher als bei Patienten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Jedoch sollte insbesondere ein hohes chronologisches Alter als alleiniger Parameter nicht als Kontraindikation für die Durchführung einer RC angesehen, sondern vielmehr das biologische Patientenalter berücksichtigt werden. So zeigte beispielsweise eine retrospektive Analyse ($n = 1054$ Patienten), in der 4 verschiedene Altersgruppen (<60,

60–69, 70–79 und ≥ 80 Jahre) untersucht wurden, zwar bei älteren Patienten eine höhere Frühkomplikationsrate (<60 Jahre: 24 %, 60–69 Jahre: 25 %, 70–79 Jahre: 37 %, ≥ 80 Jahre: 30 %; $p = 0,002$), die Spätkomplikationsrate bei Älteren war jedoch signifikant niedriger (36 %, 30 %, 22 % und 14 %; $p < 0,001$), und die Mortalitätsraten unterschieden sich nicht (1 %, 3 %, 4 % und 0 %; $p = 0,14$) [11]. Außerdem ist auch bei älteren Patienten eine adäquate onkologische Therapie wesentlich für das rezidivfreie Überleben (RFS) und tumorspezifische Überleben.

In einer weiteren retrospektive Studie ($n = 605$ Patienten) zeigte sich beispielsweise, dass bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation mindestens 80 Jahre alt waren, im Vergleich zu jüngeren Patienten weder das RFS noch das krankheitsspezifische oder das Gesamtüberleben (OS) unterschiedlich war [22]. Die Optimierung einer Risikoabschätzung insbesondere bei älteren Patienten, die sich einer RC unterziehen müssen, ist daher Gegenstand aktueller Untersuchungen. Wesentlich scheint hier ein multidisziplinärer Ansatz zur

Patientenevaluation, also unter Einbeziehung nicht nur des Urologen und des Anästhesiologen, sondern z. B. auch der geriatrischen Kollegen verschiedener weiterer internistischer Disziplinen sowie der Physiotherapie und der Ernährungstherapie zu sein [27]. Ob eine auf einem solchen Assessment beruhende präoperative Vorbereitung eines *Risikopatienten* zu einer Verbesserung der perioperativen Outcomes führt, ist bislang jedoch unklar, wie auch im folgenden Abschnitt näher dargestellt ist.

Perioperatives Management bei Zystektomiepatienten

In Anbetracht der auch heute noch signifikanten Morbidität und Mortalität der RC kommt insbesondere dem perioperativen Management von Zystektomiepatienten, also der präoperativen Vorbereitung sowie der unmittelbar postoperativen Versorgung, eine große Bedeutung zu. Hier konnten klinische Studien in den letzten Jahren eindeutig nachweisen, dass Zystektomiepatienten insbesondere von sog. Fast-track-Konzepten profitieren [2, 43]. Dazu gehört unter anderem, wie auch die Autoren der S3-Leitlinie betonen, wesentlich der Verzicht auf eine präoperative orthograde Darmreinigung und auf eine postoperative parenterale Ernährung sowie eine frühzeitige Mobilisation der Patienten [10, 13]. Soweit aus onkologischer Sicht vertretbar, werden zum aktuellen Zeitpunkt außerdem neue Konzepte der *Prähabilitation* (engl. „prehabilitation“) untersucht. Unter Prähabilitation versteht man allgemein alle Maßnahmen zur Verbesserung der funktionalen und geistigen Fähigkeiten, um einem erheblichen Stress, also z. B. im Rahmen eines operativen Eingriffs, zu widerstehen [9]. Insbesondere präoperative Interventionen zur Verbesserung des physischen Aktivitätsniveaus zeigen bei verschiedenen operativen Eingriffen Hinweise für eine mögliche Verbesserung der perioperativen Morbidität und Mortalität [33, 36]. Inwieweit dies auch auf Zystektomiepatienten zutreffend ist, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar und wird untersucht.

Radikale Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten

Die RC ist das Therapieverfahren der Wahl zur kurativen Behandlung des MIBC [13]. Bei ausgewählten Patienten kann alternativ eine trimodale Therapie (maximale transurethrale Tumoresektion kombiniert mit einer Radiochemotherapie) erfolgen; hier sei auf die diesbezügliche Übersicht in diesem Themenheft verwiesen. Im Rahmen der RC werden in der Regel neben der Harnblase auch die unmittelbaren Nachbarorgane, also beim Mann Prostata und Samenbläschen und bei der Frau Uterus, Tuben und – je nach Tumorlokalisation – Anteile der vorderen Vaginalwand, entfernt. Integraler Bestandteil der RC ist eine pelvine Lymphadenektomie und, bei entsprechender Indikation, eine Urethrektomie. Die onkologische Bedeutung dieser beiden Erweiterungen des Eingriffs wird weiter unten diskutiert. Nach RC kommen verschiedene Formen der Harnableitung zum Einsatz, die sich grundsätzlich in kontinente (z. B. orthotope Ileumersatzblase oder heterotoper katheterisierbarer *Ileozökalo-pouch*) und inkontinente Formen (z. B. Ureteroileokutanostomie oder Ureterokutanostomie) unterscheiden lassen. Die unterschiedlichen Harnableitungen haben sich deutlich unterscheidende Vor- und Nachteile und sollten, neben der Berücksichtigung der jeweiligen relativen und absoluten Kontraindikationen für oder gegen eine Harnableitung, an die individuelle Situation des Patienten angepasst werden. Zusammengefasst scheinen Spätkomplikationen bei inkontinenter Harnableitung etwas seltener zu sein [19]. Zusätzlich ist insbesondere bei der Anlage einer Ureterokutanostomie die OP-Zeit oftmals deutlich verkürzt, und auch perioperative gastrointestinale Komplikationen treten seltener auf [12]. Eine ausführliche Diskussion dieser Problematik, auch im Hinblick auf die postoperative Lebensqualität der Patienten in Abhängigkeit von der gewählten Harnableitung, würde den Umfang dieser Übersicht deutlich überschreiten. Daher sei hier neben der S3-Leitlinie auch z. B. auf die Übersicht von Bader et al. verwiesen [3].

In Abhängigkeit vom Tumorstadium kann bei nichtmetastasierten Patienten durch eine RC ein rezidivfreies Überleben (RFS) von 62–68 % nach 5 und von 50–66 % nach 10 Jahren erreicht werden [17, 18, 30, 39]. Rezidive treten in der Regel in Form einer Fernmetastasierung auf, was für eine oftmals bereits zum OP-Zeitpunkt bestehende klinisch inapparente Fernmetastasierung spricht, während durch den Eingriff in der Regel eine gute lokale Tumorkontrolle erreicht werden kann und Lokalrezidive selten sind (pT2 3–4 %, pT3/pT4a 11–16 %; [17, 30]). Zur Verbesserung der onkologischen Ergebnisse erfolgt die Behandlung des MICB zunehmend multimodal durch den Einsatz einer perioperativen Systemtherapie zusätzlich zur RC. Hier sei auf die diesbezügliche Übersicht zur perioperativen Systemtherapie in diesem Themenheft verwiesen.

» Für den Patienten sind auch die funktionellen Ergebnisse von großer Bedeutung

Neben den onkologischen sind für den Patienten jedoch auch die funktionellen Ergebnisse (Kontinenz bei Anlage einer Ersatzblase, Erhalt der Sexualfunktion) der RC, insbesondere auch aufgrund des kurativen Ansatzes des Eingriffs, von großer Bedeutung. Bei Männern konnte in diesem Kontext gezeigt werden, dass ein nerverhaltendes Vorgehen (Schonung der Nn. hypogastrici dexter et sinister sowie der neurovaskulären Bündel zwischen M. levator ani, Prostata und Rektum) die Kontinenzrate sowie die Sexualfunktion wahrscheinlich verbessert [25, 26]. Dabei waren die onkologischen Ergebnisse bei entsprechender Patientenauswahl nicht unterschiedlich im Vergleich mit jenen einer radikalen nichtnerverhaltenden Zystektomie [35].

Bei Frauen ist diese Thematik zwar deutlich weniger untersucht, allerdings gibt es auch hier Hinweise, dass ein nerverhaltendes operatives Vorgehen sowie der Erhalt der vorderen Vaginalwand und der Adnexe, falls aus onkologischer Sicht vertretbar, zu einer Verbesserung der postoperativen Kontinenz und Sexualfunktion beitragen kann [32, 40].

Weitere Einschränkungen der Radikalität des Eingriffs wie die Exzision nur des tumortragenden Blasenanteils (partielle Zystektomie) bei Patienten mit kleinen, unifokalen Befunden werden von den Autoren der Leitlinie kritisch gesehen und sollten nur eine Option in ausgewählten Einzelfällen sein. Gründe dafür sind hauptsächlich die nicht prospektiv nachgewiesene onkologische Gleichwertigkeit solcher Eingriffe gegenüber einer RC bzw. ein ausgeprägter Selektionsbias in den vorliegenden Untersuchungen [8, 20]. Es bleibt abzuwarten, ob ein besseres Verständnis der Tumorbiologie und der Einsatz prädiktiver molekularer Marker zukünftig eine bessere Patientenauswahl ermöglicht.

Neben den klassischen offenen Operationsverfahren haben sich in den letzten Jahren zunehmend minimalinvasive, insbesondere robotisch assistierte Verfahren, zur Durchführung der RC an einigen Zentren etabliert. Während mittlerweile in einer Reihe vorwiegend retrospektiver Untersuchungen mit der offenen RC vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der perioperativen Morbidität und Mortalität sowie einiger onkologischer Surrogatparameter (Schnitttrandstatus, Zahl der entfernten Lymphknoten) gezeigt werden konnten, fehlen noch belastbare Daten zu den onkologischen Langzeitergebnissen minimalinvasiver Zystektomien [5, 23, 38]. Es bleibt abzuwarten, welche Daten zukünftig aus den etablierten prospektiven Registerstudien sowie den wenigen prospektiven, randomisierten Untersuchungen generiert werden können.

Einfluss der Lymphadenektomie auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben

Die Lymphadenektomie (LAE) zum Zeitpunkt der RC liefert wichtige Informationen zum Lymphknotenstatus und damit über die postoperative Prognose beim Harnblasenkarzinom. Neben einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium ($\geq pT3$) gilt der histopathologische Nachweis von Lymphknotenmetastasen (pN+) als wesentlicher Risikofaktor für ein Tumorezidiv. Damit ermöglicht die LAE die Identifizierung von Risikopatienten, die

dann mit einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie behandelt werden können. Obwohl der diagnostische Stellenwert der LAE generell akzeptiert wird, ist der therapeutische Nutzen Gegenstand der gegenwärtigen Debatte.

Im Jahr 1982 konnte Skinner als erster ein Langzeitüberleben bei lymphknotenpositiven Patienten demonstrieren, welche mittels RC und begleitender LAE behandelt wurden [37]. In aktuellen Zystektomieserien wird ein rezidivfreies Zehnjahresüberleben von 15–35 % bei lymphknotenpositiven Patienten nach RC und LAE ohne perioperative Systemtherapie angegeben [18, 39].

Eine systematische Übersichtsarbeit von Bruins et al. fasste die Ergebnisse von insgesamt 22 retrospektiven Studien und einer prospektiven, nichtrandomisierten Studie mit insgesamt über 19.000 Patienten zusammen, bei welcher der therapeutische Einfluss der LAE im Rahmen der RC untersucht wurde [7]. In der Arbeit wurden 7 Studien identifiziert, bei welchen der Unterschied der RC mit LAE vs. ohne LAE verglichen wurde. Alle diese Studien berichteten eine Verbesserung der postoperativen Prognose durch eine LAE. Hierbei wurde bei 5 Studien das OS und bei 3 Studien das RFS als Endpunkte untersucht. In 12 Studien wurde der Einfluss der Ausdehnung der LAE (extraausgedehnt, ausgedehnt oder eingeschränkt) auf die Prognose untersucht. Hierbei wurde in allen Arbeiten mindestens ein onkologischer Endpunkt (5-mal OS, 5-mal RFS, 5-mal tumorspezifisches Überleben) untersucht. Bei 6 von 12 Studien wurde ein Prognosevorteil für die ausgedehntere LAE beschrieben, bei 4 Studien zeigte sich kein Vorteil für eine ausgedehnte vs. eingeschränkte LAE und bei 2 weiteren Studien zeigte sich kein Unterschied zwischen einer ausgedehnten vs. extraausgedehnten LAE.

Da die vorhandene Evidenz limitiert ist und größtenteils auf retrospektiven Studien bzw. einer prospektiven, nichtrandomisierten Studie basiert, stellt die S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom diesbezüglich lediglich fest, dass eine Prognoseverbesserung durch eine LAE bzw. ausgedehnte LAE erreicht werden kann, ohne eine klare Empfehlung für

eine ausgedehnte LAE aussprechen zu können.

Auf dem Jahreskongress der Amerikanischen Gesellschaft für Onkologie (ASCO) wurden 2016 Daten einer ersten prospektiven, randomisierten Studie zum Einfluss einer ausgedehnten vs. eingeschränkten LAE beim Harnblasenkarzinom (LEA AUO AB 25/02) vorgestellt, welche noch nicht in die S3-Leitlinie eingegangen sind [16]. Die Studie wurde an 16 urologischen Kliniken in Deutschland von 2006 bis 2010 mit über 400 Patienten durchgeführt. In die Studie wurden Patienten mit invasivem Harnblasenkarzinom (pT1 high grade, pT2–4) ohne neoadjuvante Therapie eingeschlossen.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit ossären oder viszerale Metastasen bzw. Lymphknotenmetastasen oberhalb der Aortenbifurkation in der präoperativen CT, einer vorangehenden pelvinen Strahlentherapie oder pelvinen LAE bzw. einem malignen Zweitumor. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert in eine eingeschränkte LAE (Fossa obturatoria, Iliaca externa, Iliaca interna) oder eine ausgedehnte LAE (zusätzlich Iliaca communis, präsakral, tief obturatorisch, parakaval, paraaortal, interaortokaval). Als primärer Endpunkt wurden das RFS, als sekundäre Endpunkte das karzinomspezifische Überleben (CSS) und das OS untersucht. In der Studie zeigte sich zwar ein Trend zugunsten der ausgedehnten Lymphadenektomie hinsichtlich des RFS (HR = 0,83; $p = 0,34$), CSS (HR = 0,70; $p = 0,12$) und OS (HR = 0,77; $p = 0,12$). Allerdings zeigte sich kein signifikanter Vorteil, sodass die Studie formal als negativ zu bewerten ist. In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse konnte herausgearbeitet werden, dass v. a. Patienten mit lokal begrenztem Harnblasenkarzinom von einer ausgedehnten LAE profitierten. In der Subgruppe der pT2-Harnblasenkarzinome mit 161 Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des RFS (HR 0,39; $p = 0,01$) und des OS (HR 0,52; $p = 0,04$).

Die Ergebnisse einer weiteren prospektiven, randomisierten Studie aus den USA zur ausgedehnten vs. eingeschränkten Lymphadenektomie sind aktuell noch ausstehend (SWOG S1011; ClinicalTri-

als.gov: NCT 01224665). Es bleibt abzuwarten, ob sich hier der therapeutische Nutzen einer ausgedehnten Lymphadenektomie statistisch signifikant nachweisen lässt.

Indikation zur Urethrektomie

Die Indikation zur Urethrektomie bei Frauen und Männern im Rahmen RC richtet sich nach dem Vorliegen eines lokalen Tumorbefalls. Liegt kein Tumorbefall der Urethra vor, kann sie erhalten werden, was die Voraussetzung für einen orthotopen Blasenersatz darstellt.

Urethrektomie bei Frauen

Bei Frauen stellt ein Tumorbefall des Blasenhalbes und der Vaginalvorderwand einen unabhängigen Risikofaktor für das gleichzeitige Vorliegen eines Tumorbefalls der Urethra dar [13]. Somit kann bei fehlender Infiltration des Blasenhalbes und der Vaginalvorderwand ein orthotoper Blasenersatz vorgeschlagen werden. Intraoperativ bietet eine Schnellschnittuntersuchung des Harnröhrenabsetzungsrandes mit 97–100 % Sensitivität eine hohe Sicherheit, da eine sehr hohe Korrelation zur endgültigen Histologie besteht [15]. Daher soll bei Frauen mit geplantem orthotopem Blasenersatz nach der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom intraoperativ ein Schnellschnitt durchgeführt werden. Liegt ein Tumornachweis des urethralen Absetzungsrandes vor, soll jedoch eine Urethrektomie erfolgen. Bei einer entsprechenden Selektion der Frauen zur Anlage eines orthotopen Blasenersatzes ist das isolierte Harnröhrenrezidiv mit <2 % selten [24]. Der orthotope Blasenersatz bei der Frau hat keinen Einfluss auf das onkologische Ergebnis.

Urethrektomie bei Männern

Bei Männern stellen eine Multifokalität des Tumors, die Art der Harnableitung und die Beteiligung der prostatistischen Harnröhre Risikofaktoren für ein Harnröhrenrezidiv dar, wobei eine Stromainvasion der Prostata den größten Risikofaktor darstellt [13]. Das Risiko eines Harnröhrenrezidivs ist in der de-

funktionalisierten Harnröhre bei kutaner Harnableitung höher als bei orthotopem Blasenersatz [6]. Im Rahmen der radikalen Zystektomie des Mannes soll nach der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom ein Schnellschnitt des urethralen Absetzungsrandes durchgeführt werden. Auf eine Urethrektomie im Rahmen der Zystektomie kann verzichtet werden, wenn die Urethra im Absetzungsbereich nicht direkt vom Tumor befallen ist.

Fazit für die Praxis

- **Standardtherapie des MICB ist die RC. Prinzipiell stellt dieser Eingriff einen kurativen Therapieansatz dar.**
- **Das präoperative Staging erfordert zwingend eine abdominothorakale Schnittbildgebung zum Ausschluss einer Fernmetastasierung. Eine eindeutige Bestimmung des lokalen Tumorstadiums ist damit jedoch nicht immer möglich**
- **Integraler Bestandteil der RC ist die systematische pelvine Lymphadenektomie. Neben dem diagnostischen Stellenwert gibt es Hinweise auf eine Verbesserung auch des onkologischen Outcomes durch eine Lymphadenektomie im Rahmen der RC.**
- **Aufgrund des steigenden Anteils älterer Patienten mit einem erhöhten Risiko perioperativer Komplikationen bei der RC kommt der multidisziplinären präoperativen Patientenevaluierung eine wachsende Bedeutung zu. Ob präoperative Interventionen (sog. Prähabilitation) insbesondere bei diesen Patienten zu einer Senkung der perioperativen Morbidität und Mortalität führen, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.**

Korrespondenzadresse



G. Niegisch
Klinik für Urologie,
Medizinische Fakultät,
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf,
Deutschland
Guenter.Niegisch@
med.uni-duesseldorf.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Niegisch, H. Kübler, J.E. Gschwend und M. Heck geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Abdollah F, Sun M, Schmitges J et al (2012) Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 19:309–317
2. Azhar RA, Bochner B, Catto J et al (2016) Enhanced recovery after urological surgery: a contemporary systematic review of outcomes, key elements, and research needs. *Eur Urol* 70:176–187
3. Bader P, Westermann D, Frohneberg D (2009) Urinary diversions: which one is right for which patient? *Urologe A* 48:127–136
4. Baltaci S, Resorlu B, Yagci C et al (2008) Computerized tomography for detecting perivesical infiltration and lymph node metastasis in invasive bladder carcinoma. *Urol Int* 81:399–402
5. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD et al (2015) Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. *Eur Urol* 67:1042–1050
6. Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ et al (2011) Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol* 60:1266–1272
7. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V et al (2014) The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 66:1065–1077
8. Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF et al (2009) Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysis. *Urology* 74:858–864
9. Carli F, Zavorsky GS (2005) Optimizing functional exercise capacity in the elderly surgical population. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:23–32
10. Cerantola Y, Valerio M, Persson B et al (2013) Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) society recommendations. *Clin Nutr* 32:879–887
11. Clark PE, Stein JP, Groshen SG et al (2005) Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 104:36–43
12. Degener S, Brandt AS, Lazica DA et al (2012) Imperative cystectomy in patients at risk. Ileal conduit or ureterocutaneostomy? *Urologe A* 51:1220–1227
13. Deutsche Krebsgesellschaft DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2016) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1. Leitlinienprogramm Onkologie.
14. Ficarra V, Dalpiaz O, Alrabi N et al (2005) Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma. *BJU Int* 95:786–790

15. Gakis G, Ali-El-Dein B, Babjuk M et al (2015) Urethral recurrence in women with orthotopic bladder substitutes: a multi-institutional study. *Urol Oncol* 33(204):e217–223
16. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J et al (2016) Limited versus extended pelvic lymphadenectomy in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial (LEA AVO AB 25/02). *J Clin Oncol* 34:4503–4503
17. Hautmann RE, Gschwend JE, De Petriconi RC et al (2006) Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 176:486–492
18. Hautmann RE, De Petriconi RC, Pfeiffer C et al (2012) Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 61:1039–1047
19. Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T et al (2013) ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: urinary diversion. *Eur Urol* 63:67–80
20. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH et al (2004) Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol* 172:878–881
21. Horn T, Zahel T, Adt N et al (2016) Evaluation of computed tomography for lymph node staging in bladder cancer prior to radical cystectomy. *Urol Int* 96:51–56
22. Horovitz D, Turker P, Bostrom PJ et al (2012) Does patient age affect survival after radical cystectomy? *BJU Int* 110:E486–493
23. Hussein AA, Saar M, May PR et al (2017) Early oncologic failure after robot-assisted radical cystectomy: results from the international robotic cystectomy consortium. *J Urol* 197:1427–1436
24. Jentzmik F, Schrader AJ, De Petriconi R et al (2012) The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome. *World J Urol* 30:733–739
25. Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P et al (2004) Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol* 172:1323–1327
26. Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE (2005) Clinical indications and outcomes with nerve-sparing cystectomy in patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am* 32:165–175
27. Kroke S, Busch J, Rose A et al (2007) Geriatric assessment for operations in advanced age. *Urologe A* 46:1300–1301
28. Lauridsen SV, Tonnesen H, Jensen BT et al (2017) Complications and health-related quality of life after robot-assisted versus open radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis of four RCTs. *Syst Rev* 6:150
29. Lu YY, Chen JH, Liang JA et al (2012) Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 81:2411–2416
30. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F et al (2003) Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 21:690–696
31. Maurer T, Souvatzoglou M, Kubler H et al (2012) Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. *Eur Urol* 61:1031–1038
32. Mills RD, Studer UE (2000) Female orthotopic bladder substitution: a good operation in the right circumstances. *J Urol* 163:1501–1504
33. Mina SD, Clarke H, Ritvo P et al (2014) Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* 100:196–207
34. Schmid SC, Zahel T, Haller B et al (2016) Prognostic value of computed tomography before radical cystectomy in patients with invasive bladder cancer: imaging predicts survival. *World J Urol* 34:569–576
35. Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR et al (1996) Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. *J Urol* 155:490–494
36. Singh F, Newton RU, Galvao DA et al (2013) A systematic review of pre-surgical exercise intervention studies with cancer patients. *Surg Oncol* 22:92–104
37. Skinner DG (1982) Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol* 128:34–36
38. Steffens D, Thanigasalam R, Leslie S et al (2017) Robotic surgery in uro-oncology: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Urology* 106:9–17
39. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al (2001) Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 19:666–675
40. Stenzl A, Jarolim L, Coloby P et al (2001) Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. *Cancer* 92:1864–1871
41. Tang K, Li H, Xia D et al (2014) Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLOS ONE* 9:e95667
42. Tritschler S, Mosler C, Straub J et al (2012) Staging of muscle-invasive bladder cancer: can computerized tomography help us to decide on local treatment? *World J Urol* 30:827–831
43. Tyson MD, Chang SS (2016) Enhanced recovery pathways versus standard care after cystectomy: a meta-analysis of the effect on perioperative outcomes. *Eur Urol* 70:995–1003
44. Witjes AJ, Lebre T, Comperat EM et al (2017) Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 71:462–475