

Prof. Dr. med. Alexander Karl
 Chefarzt der Klinik für Urologie
 Barmherzige Brüder München

Zystektomie – Harnableitung – Chemotherapie

Management des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Wird ein muskelinvasiver oder ein therapieresistenter nicht-muskelinvasiver Blasentumor diagnostiziert, steht dem Patienten eine radikale Zystektomie bevor. Um sich für eine in der Folge notwendige Form der Harnableitung entscheiden zu können, muss der Patient im Vorfeld ausführlich über die jeweiligen Vor- und Nachteile aufgeklärt werden.

— Wird im Rahmen der transurethralen Resektion der Blase (TUR-B) bzw. mit Hilfe einer Blasenbiopsie ein muskelinvasiver Tumor ($\geq T2$) oder ein therapieresistenter nicht-muskelinvasiver Tumor diagnostiziert, werden von den aktuellen Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) bzw. den aktuellen deutschen S3-Leitlinien zunächst entsprechende bildgebende Untersuchungen empfohlen.

Welche Bildgebung ist sinnvoll?

In der Regel werden ein Computertomogramm (CT) mit Kontrastmittel bzw. eine Magnetresonanztomografie (MRT) mit Kontrastdarstellung angeraten. Die Patienten sollten eine Abklärung des Thorax, des Abdomens und des kleinen Beckens mit urografischer Darstellung des kompletten Harntraktes erhalten.

Stellt sich der Tumor als muskelinvasiv, jedoch lokal begrenzt dar, wird eine radikale Zystektomie mit ggf. vorangestellter neoadjuvanter Chemotherapie bzw. auch die primäre radikale Zystektomie unter Berücksichtigung des Alters, der Nierenfunktion und des Allgemeinzustandes des Patienten empfohlen.

Die radikale Zystektomie

Beim Mann werden im Rahmen der radikalen Zystektomie die Harnblase, die Prostata sowie die umgebenden Lymphknotenstationen entfernt. Bei der Frau entnimmt man in Abhängigkeit vom Alter die Harnblase, den Uterus, die Ovarien und das Dach der Vagina. Eine nervschonende Op.-Technik kann dabei zum Erhalt der Sexualfunktion und der späteren Sphinktertätigkeit beitragen.

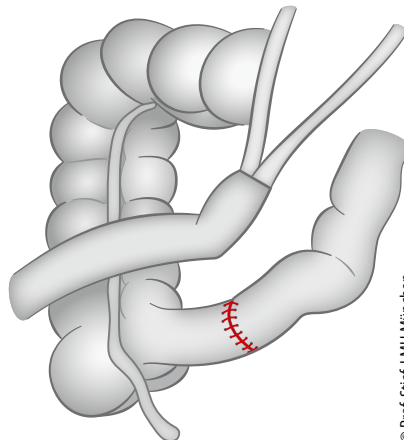


Abb. 1 Ileumconduit: einfache und sichere Form der Harnableitung.

© Prof. Stief, LMU München

Perioperativ werden in aller Regel Schnellschnitte der distalen Harnleitenden sowie des Harnröhrenabsetzungsrandes angefertigt, um keinen Tumor zurückzulassen und um im gleichen Eingriff die vom Patienten gewünschte Art der Harnableitung anlegen zu können (s. u.). Sollte die Harnröhre im Schließmuskelbereich von Tumor befallen sein, verbietet sich die Anlage einer Ileumneoblase.

Welche Formen der Harnableitung gibt es?

Die nach radikaler Zystektomie zur Verfügung stehenden Harnableitungen werden in zwei Gruppen eingeteilt:

- Zu den inkontinenten Harnableitungen gehören die verschiedenen Formen der Ureter-Haut-Fisteln (direkter Anschluss des Harnleiters an die Cutis) sowie das Ileum- oder Kolonconduit (zwischen Haut und Ureter wird ein Stück Darm zwischengeschaltet).
- Daneben kommen kontinente Harnableitungen wie katheterisierbare Pouchformen, orthotoper Harnblasenersatz (Neoblase) oder transrektal-

le Harnableitungen (Ureterosigmoidostomie) zum Einsatz.

Es ist zwingend notwendig, betroffene Patienten über alle zur Verfügung stehenden Optionen der Harnableitung ausführlich und patientengerecht aufzuklären. Dabei sollten auch die jeweiligen Vor- und Nachteile erörtert werden.

Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Harnableitungen

Ureterokutaneostomie

Der Vorteil einer Ureterokutaneostomie liegt in einer schnellen und unkomplizierten Operation – ohne Verwendung von Darmanteilen und der damit ggf. erhöhten perioperativen Morbidität. Als Nachteile sind die Inkontinenz, die Notwendigkeit der dauerhaften Harnleiterschienung mit entsprechenden Schienwechseln über die Zeit sowie das Risiko aufsteigender Infektionen anzuführen.

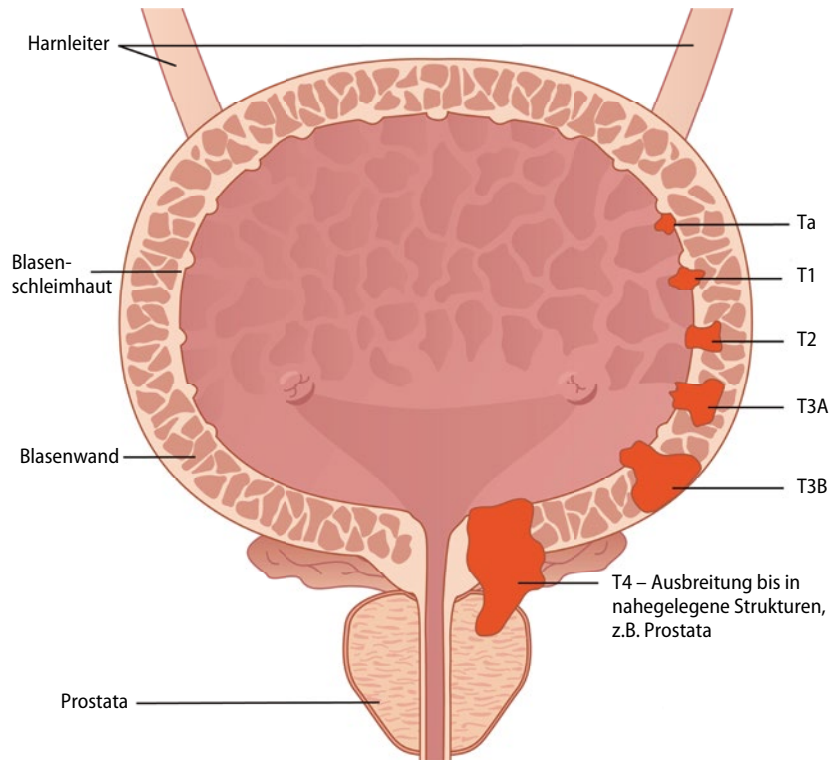
Ileumconduit

Das Ileumconduit gilt als eine sichere und unkomplizierte Form der Harnableitung, wobei hier ebenfalls die Inkontinenz als Nachteil anzugeben ist. Darüber hinaus kann es zu unterschiedlichen Stomakomplikationen sowie auch funktionellen Veränderungen des oberen Harntraktes kommen.

Diese Form der Harnableitung wird bereits seit über 50 Jahren erfolgreich angewandt. Die Entscheidung für die Anlage eines Ileumconduits wird gehäuft bei älteren männlichen und weiblichen Patienten getroffen, bei denen ein weit fortgeschrittener Tumor vorliegt oder eine simultane Urethrektomie bei Tumorbefall der Harnröhre notwendig ist. Auch eine primäre Inkontinenz bzw. der Wunsch des Patienten nach dieser Form der Harnableitung kann den Ausschlag für diese Wahl geben.

Für das Ileumconduit wird ein ca. 12–15 cm langes Dünndarmstück des terminalen Ileums ausgeschaltet. Die Harnleiter werden auf einer Seite entweder gemeinsam oder einzeln in den stillgelegten Darmanteil iso-peristaltisch eingenaht (Abb. 1). Das nach außen gewandte Darmstück wird im Unterbauch

Abb. 2 T-Stadien des Harnblasenkarzinoms



durch die Haut ausgeleitet und dort fixiert. Dieser Darmanteil dient als Verbindung zwischen Harnleiter und Haut. Der Pflegeaufwand ist in der Regel gering.

Ureterosigmoidostomie

Als Vorteil der Ureterosigmoidostomie ist die auf diesem Weg erreichbare Kontinenz über den Analsphinkter anzuführen. Als negative Aspekte sind eine erhöhte Infektionsrate des oberen Harntraktes, die Möglichkeit einer Inkontinenz über den Darm sowie die Entstehung von Adenokarzinomen an der Implantationsstelle zu nennen. Diese Form der Harnableitung ist in der westlichen Welt zunehmend in den Hintergrund getreten.

Ileumneoblase

Die Ileumneoblase gilt als eine beliebte Form der kontinenten Harnableitung mit guter Lebensqualität. Als Nachteile sind hier die Möglichkeit der Kontinenzstörung vor allem bei Nacht sowie metabolische Veränderungen (hyperchlorä-

mische Azidose) anzuführen. Eine Ersatzblase aus Darm mit Anschluss an die ursprüngliche Harnröhre kommt der natürlichen Harnblase in Bezug auf die Speicher- und Entleerungsfunktion jedoch am nächsten und ist mittlerweile weit verbreitet.

Eine Neoblase kann in der Regel nicht angeboten werden, wenn der Tumor bereits die Harnröhre befallen hat bzw. eine entzündliche Darmerkrankung (M. Crohn etc.) vorliegt, die die Verwendung eines größeren Darmstücks verbietet.

Nach Entfernung der Harnblase übernimmt die Neoblase die Speicherfunktion für den Urin. Dabei wird die Ersatzblase an die Stelle der ursprünglichen Harnblase gesetzt und dann mit der Harnröhre verbunden. Der Urin kann nun wie bisher über die Harnröhre abgegeben werden. In den ersten Wochen nach der Operation ist das Volumen der neuen Blase noch relativ eingeschränkt, sodass es zu Urinabgang bei nur geringer Speicherkapazität der Blase

kommen kann. Nach kurzer Zeit (in wenigen Wochen) sollte das System jedoch so gut eingespielt sein, dass eine gute Kontinenz am Tag und später auch in der Nacht erreicht werden kann.

Katheterisierbarer Pouch

Eine weitere Option der Harnableitung ist ein katheterisierbarer Pouch. Dabei handelt es sich um ein aus Darmteilen geschaffenes Urin-Reservoir, das über ein dicht schließendes Stoma im Unterbauch oder im Bereich des Bauchnabels mündet. Der Pouch wird in gewissen Intervallen vom Patienten mittels Katheter entleert. Diese Form der Harnableitung kommt gerade für Patienten in Frage, bei denen der Wunsch nach einem kontinenten Stoma besteht und ein primärer Anschluss einer Neoblase an die eigene Harnröhre nicht möglich ist.

Der Pouch gilt als kontinente Form der Harnableitung mit guter Lebensqualität. Funktionsstörungen des Pouches können aber zu einer späteren Inkontinenz führen. Zudem sind ein Reflux oder eine Obstruktion des oberen Harntraktes sowie eine hohe Rate an Revisionsoperationen als negativ für diese Form der Harnableitung anzuführen.

Prognosefaktoren des muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Für die Einschätzung des Komplikationsrisikos sollten nicht nur das chronologische, sondern auch das biologische Alter sowie die Begleiterkrankungen berücksichtigt werden. Komplikationen im Rahmen der radikalen Zystektomie werden in der Regel über die Clavien-Klassifikation erfasst. Hierbei werden unterschiedliche Einflussfaktoren auf die Morbidität und Mortalität angegeben. Ein wichtiger Faktor ist die Anzahl jährlich an einer Klinik durchgeführten Zystektomien bzw. die Erfahrung des Anästhesie- und Operationsteams mit diesem Eingriff. Auch scheint ein erhöhter perioperativer Blutverlust mit Verab-

reichung von Erythrozytenkonzentrationen einen negativen Einfluss auf das onkologische Outcome dieser Patienten zu haben.

Zur Einschätzung der Prognose nach radikaler Zystektomie ist die aktuelle TNM-Klassifikation hilfreich (**Abb. 2**). Die wichtigsten Faktoren für das rezidivfreie und das Cancer Specific Survival sind die pathologische Tumorkategorie (pT) sowie der pathologische Lymphknotenstatus (pN).

Neoadjuvante Chemotherapie

Grundsätzlich sollten alle Patienten mit einem Harnblasenkarzinom ($\geq T2$) über die Möglichkeit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie aufgeklärt werden. Die Entscheidung für eine

neoadjuvante Chemotherapie sollte vor Therapiebeginn immer von einem multidisziplinären Team besprochen und unter Berücksichtigung der individuellen Situation diskutiert werden. Eine neoadjuvante Chemothera-

pie sollte in der Regel bei entsprechender Verträglichkeit drei bis vier Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationstherapie beinhalten.

In der Literatur wird für eine neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie vor Zystektomie eine relative Reduktion der Gesamtmortalität von 14% (95%CI 2–25%) angegeben. Man kann feststellen, dass rein rechnerisch jeder 13. Patient (number needed to treat [NNT] = 13) von einer solchen Behandlung in Bezug auf das Gesamtüberleben profitiert.

Adjuvante Chemotherapie

Nach den aktuellen S3-Leitlinien sollte bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq pT3$) und/oder pN+ eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung erfolgen. Eine adjuvante Kombinationschemotherapie (3–4 Zyklen) nach erfolgter radikaler Zystektomie sollte ebenfalls Cisplatin-basiert sein. Insgesamt führt nach der aktuellen S3-Leitli-

nie eine adjuvante Kombinations-Chemotherapie zu einer relativen Reduktion der Gesamtmortalität von 26% (95%CI 1–45%). Somit profitiert jeder 9. Patient (NNT = 9) von der Behandlung in Bezug auf das Gesamtüberleben.

Ein direkter Vergleich zwischen neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie konnte bisher nicht in prospektiven randomisierten Studien durchgeführt werden. Somit sind diese Zahlen nicht unmittelbar miteinander vergleichbar.

Der Erfolg einer Zystektomie hängt u. a. von der Anzahl der jährlich an einer Klinik durchgeführten Eingriffe ab.

→ **Literatur:** springermedizin.de/mmw

→ **Title and Keywords:** Management of muscle invasive cancer of the urinary bladder

Bladder cancer / neoadjuvant and adjuvant therapy / radical cystectomy / enhanced recovery after surgery ERAS

→ **Anschrift des Verfassers:**

Prof. Dr. med. Alexander Karl
Chefarzt der Klinik für Urologie
Barmherzige Brüder München
Romanplatz 93
D-80639 München
E-Mail: alexander.karl@barmherigemuenchen.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Die radikale Zystektomie ist die Standardtherapie beim muskelinvasiven, lokal begrenzten Harnblasenkarzinom.
2. Unterschiedliche Faktoren spielen eine wichtige Rolle für die zu erwartende Morbidität und Mortalität dieses Eingriffs. Ein entscheidender Faktor ist die Anzahl der an einer Einrichtung durchgeführten Operationen und die Erfahrung des Operationsteams.
3. Die Entscheidung zur Durchführung einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Chemotherapie sollte immer multidisziplinär im Rahmen eines Tumorboards getroffen werden.

Hier steht eine Anzeige.



Literatur

1. Ahmadi H, Lee CT (2015) Health-related quality of life with urinary diversion. *Curr Opin Urol* 25:562–569
2. Ali AS, Hayes MC, Birch B et al (2015) Health related quality of life (HRQoL) after cystectomy: comparison between orthotopic neobladder and ileal conduit diversion. *Eur J Surg Oncol* 41:295–299
3. Aziz A, May M, Burger M et al (2014) Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. *Eur Urol* 66:156–163
4. Bochner BH, Sjoberg DD, Laudone VP et al (2014) A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *N Engl J Med* 371:389–390
5. Buchner A, Grimm T, Schneevoigt BS et al (2017) Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage. *Scand J Urol* 51:130–136
6. Cody JD, Nabi G, Dublin N et al (2012) Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1002/14651858.CD003306.pub2>
7. Geschwend JE, Heck MM, Lehmann J et al (2016) Limited versus extended pelvic lymphadenectomy in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: survival results from randomized trial (LEA AUO AB 25/02, NCT01215071). *JCO* 34(suppl):abstr 4503
8. Gierth M, Mayr R, Aziz A et al (2015) Preoperative anemia is associated with adverse outcome in patients with urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy. *J Cancer Res Clin Oncol* 141:1819–1826
9. Goossens-Laan CA, Leliveld AM, Verhoeven RH et al (2014) Effects of age and comorbidity on treatment and survival of patients with muscle-invasive bladder cancer. *Int J Cancer* 135:905–912
10. Gschwend J, Retz M, Kuebler H (2010) Indications and oncological outcome of radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 9:10–18
11. Karl A, Rittler P, Buchner A et al (2009) Prospective assessment of malnutrition in urologic patients. *Urology* 73:1072–1076
12. Karl A, Buchner A, Becker A et al (2014) A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol* 191:335–340
13. Pang KH, Groves R, Venugopal S et al (2017) Prospective implementation of enhanced recovery after surgery protocols to radical cystectomy. *Eur Urol* pii:S0302-2838(17)30660-7. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1016/j.eururo.2017.07.031>
14. Roghmann F, Ravi P, Hanske J et al (2015) Perioperative outcomes after radical cystectomy at NCI-designated centres: are they any better? *Can Urol Assoc J* 9:207–212
15. Tyrirtzis SI, Wiklund NP (2018) Is the open cystectomy era over? An update on the available evidence. *Int J Urol* 25(3):187. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1111/iju.13497>
16. Udovicich C, Perera M, Huq M et al (2017) Hospital volume and perioperative outcomes for radical cystectomy: a population study. *BJU Int* 119(Suppl 5):26–32
17. Witjes AJ, Lebreton T, Comperat EM et al (2017) Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 71:462–475
18. Xia L, Guzzo TJ (2017) Preoperative anemia and low hemoglobin level are associated with worse clinical outcomes in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: a Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 15:263–272.e4