

Blasenkarzinom: Wie ausgedehnt muss die Lymphadenektomie sein?

Gschwend JE et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol* 2019; 75: 604–611

Die Standardtherapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms umfasst die radikale Zystektomie mit Entfernung der Lymphknoten. Das optimale Ausmaß der Lymphadenektomie wird jedoch kontrovers diskutiert. Ein Team deutscher Wissenschaftler hat nun prospektiv randomisiert untersucht, inwiefern eine Ausweitung der Lymphadenektomie bis in Höhe der Arteria mesenterica inferior die Überlebensprognose der Patienten beeinflusst.

An der an 16 deutschen Zentren durchgeführten Phase III-Studie nahmen 401 Patienten mit einem lokal resezierbaren T1G3 oder muskelinvasiven urothelialen Blasenkarzinom (T2-T4a) teil. Die Ausschlusskriterien umfassten unter anderem T4b-Tumore mit Infiltration des Beckens oder anderer Organsysteme, vergrößerte Lymphknoten oberhalb der Aortenbifurkation sowie ossäre und viszerale Metastasen. Patienten mit einer neoadjuvanten Chemotherapie oder einer vorangegangenen Beckenbestrahlung gingen ebenfalls nicht in die Analyse ein. Gemäß Randomisierung führten die Operateure bei 203 Patienten eine eingeschränkte Lymphadenektomie durch. Diese umfasste die bilaterale Entfernung der obturatorischen sowie der internen und externen iliakalen Lymphknoten. In den übrigen 198 Fällen erfolgte eine erweiterte Lymphadenektomie unter Einschluss der tiefen Fossae obturatoriae, der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis sowie der präsakralen, der parakavalen, der interaortokavalen und der paraaortalen Lymphknoten bis hinauf zur Arteria mesenterica inferior. Die Entscheidung über postoperative adjuvante Therapien oblag den behandelnden Ärzten. Die Studienendpunkte umfassten das rezidivfreie Überleben, das tumor-

spezifische und das Gesamtüberleben sowie die Komplikationsrate.

Ergebnisse

In der Gruppe mit eingeschränkter Lymphadenektomie wurden im Median 19, in der Gruppe mit erweiterter Lymphadenektomie dagegen 31 Lymphknoten entfernt. Bei insgesamt 25% der Patienten wiesen die Forscher Lymphknotenmetastasen nach. Eine adjuvante Chemotherapie erhielten 15 bzw. 14% der Patienten beider Studienarme. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43 Monaten hatten 31% der eingeschränkt und 26% der erweitert lymphadenektomierten Patienten ein Tumorrezidiv erlitten, 44 bzw. 35% waren verstorben und 22 bzw. 18% waren infolge des Blasenkarzinoms verstorben. Bez. des 5-Jahres-rezidivfreien Überlebens erwies sich die erweiterte Lymphadenektomie zwar als vorteilhaft (64,6 vs. 59,2%), statistische Signifikanz war allerdings nicht gegeben (Hazard Ratio 0,84; 95% KI 0,58–1,22; $p=0,36$). Ähnliches galt für das 5-Jahres-tumorspezifische Überleben (75,9 vs. 64,5%; Hazard Ratio 0,70; 95% KI 0,46–1,07; $p=0,10$) sowie das 5-Jahres-Gesamtüberleben (58,9 vs. 49,7%; Hazard Ratio 0,78; 95% KI 0,57–1,07; $p=0,12$). Bez. der postoperativen Komplikationen unterschieden sich die beiden Studienarme nicht wesentlich. Einzige Ausnahme: Interventionsbedürftige Lymphozelen innerhalb von 90 Tagen beobachteten die Forscher signifikant häufiger nach erweiterter Lymphadenektomie (8,6 vs. 3,4%; $p=0,04$).

FAZIT

Die Ergebnisse deuten darauf hin, so das Fazit der Autoren, dass beim Blasenkarzinom die ausgedehnte Lymphadenektomie im Vergleich zur eingeschränkten Dissektion vermutlich keinen signifikanten prognostischen Vorteil bietet. Allerdings müsse eine größer angelegte Untersuchung klären, ob möglicherweise ein kleiner aber klinisch relevanter Überlebensvorteil besteht. Die diagnostische Bedeutung der Lymphknotendissektion sei dagegen angesichts der großen Zahl nodal positiver Patienten unstrittig.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell

Kommentar

Im Rahmen der radikalen Zystektomie, als Goldstandard der Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms, erfolgt heutzutage in der Regel eine pelvine Lymphadenektomie (LAD). Bei 25% der Patienten werden histologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen dient dabei als wichtiger prognostischer Faktor für den weiteren onkologischen Verlauf.

Die LAD dient zum einem dem genauen Staging, denn Schnitt-bildgebende Untersuchungen zeigen weiterhin deutliche Limitation in der zuverlässigen Detektion von Lymphknotenmetastasen. Zusätzlich erfolgt eine LAD im Rahmen onkologischer Eingriffe in der Regel auch mit der Absicht das längerfristige onkologische Ergebnis zu verbessern. Der Begründer der LAD William Stuard Halsted zeigte bereits 1886 ein verbessertes Überleben nach Mastektomie und LAD verglichen mit der alleinigen Mastektomie bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Seit den Arbeiten von Skinner im Jahr 1982 ist bekannt, dass dies auch für das Harnblasenkarzinom gilt. In seiner damals veröffentlichten Arbeit konnte er bei 36 von 153 Patienten mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen ein Langzeitüberleben von über 5 Jahre beobachten.

Vermutet wird zudem, dass auch die Entfernung von nicht detektierten Mikrometastasen zum verbesserten Überleben bei formal nodal-negativen Patienten beitragen kann. Der positive Effekt einer Lymphadenektomie auf das onkologische Ergebnis wurde seitdem in mehreren retrospektiven Studien bestätigt und in Metaanalysen zusammengefasst.

Weiterhin ungeklärt bleibt jedoch das geeignete Ausmaß bzw. die anatomischen Grenzen der pelvinen LAD im Rahmen der radikalen Zystektomie. Insgesamt scheint eine höhere Anzahl an entfernten Lymphknoten (sowohl negativer als auch positive) mit einem verbesserten onkologischen Ergebnis assoziiert. In welchen anatomischen Regionen die LAD jedoch erfolgen soll, ist bis heute nicht genau festgelegt. Hier setzt die oben genannte Studie an. Sie vergleicht eine „begrenzte“ (obturatorisch, iliakal extern und iliakal intern) mit einer „extended“ Lymphadenektomie (zusätzlich tief obturatorisch, iliaca communis, parakaval, paraaortal, interaortokaval und präsakral). Zusammenfassend zeigt sich kein Mehrwert der extended Lymphadenektomie, was angesichts der bisherigen Daten verwunderlich ist. Dafür kön-

nen mehrere Erklärungen herangezogen werden. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten war in der Kontrollgruppe („begrenzte“ Lymphadenektomie) mit im Median 19 entfernten Lymphknoten relativ hoch und überschreitet die in retrospektiven Arbeiten festgestellten Grenzwerte von 9–16 Lymphknoten. Zum anderen wurden auch Patienten mit T1 Tumoren, die formal ein sehr geringes Risiko für Lymphknotenmetastasen haben, in der Studiauswertung berücksichtigt. Ein Problem bei der Analyse der Studienergebnisse ist, dass es sich bei der im Titel der Studie als „limited lymphadenectomy“ bezeichneten LAD eigentlich um die Standard-LAD gemäß der aktuellen EAU Leitlinie handelt. Grund hierfür ist die seit der Protokollerstellung in 2002 geänderte Nomenklatur. Die Studie vergleicht also die Standard-LAD (Level I) mit einer Superextended-LAD (Level III). Bisherige retrospektive Arbeiten konnten keine Überlegenheit der Superextended-LAD zeigen. Vermutete Gründe hierfür sind u. a. auch die Invasivität der Superextended-LAD und die daraus resultierende höherer Morbidität der Patienten, die sich auf einen Überlevensvorteil auswirkt. Zwar zeigen sich in

der aktuellen Studie keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich interventionsbedürftiger Komplikationen, dennoch mag dies ebenfalls zum fehlenden Unterschied der Gruppen beigetragen haben. Letztendlich sind die Ergebnisse von Studien abzuwarten (wie die SWOGS 1011), welche die Standard-LAD mit einer extended-LAD vergleichen.

Bis dahin scheint die extended LAD (gemäß EAU bis zur Aortenbifurkation und präsakral) das Mittel der Wahl zu sein, denn retrospektive Daten lassen eine Überlegenheit gegenüber der Standard-LAD vermuten und eine höhere Anzahl entfernter Lymphknoten bringt einen onkologischen Vorteil. Auf eine superextended LAD kann, auch angesichts der hier diskutierten Studienergebnisse, aktuell wohl verzichtet werden.

Autorinnen/Autoren



Priv.-Doz. Dr. Maximilian Kriegmair, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Mannheim

Literatur

- [1] Crozier J, Papa N, Perera M et al. Comparative sensitivity and specificity of imaging modalities in staging bladder cancer prior to radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2019; 4: 667–690
- [2] Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V et al., The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2014; 6: 1065–1077.
- [3] Witjes JA, Comperat E, Cowan NC et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014; 65: 778–7792
- [4] Zehnder P, Studer UE, Skinner EC et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 2011; 186: 1261–1268



Blasentumor im Bereich des Ostiums des rechten Ureters. Mehrphasige CT. Deutlicher Harnstau rechts in der arteriellen Phase; verminderte Kontrastmittelanreicherung im Parenchym der rechten Niere im Vergleich zur linken Niere (Quelle: Attenberger U, Nissen J, Sertdemir M. Zeichen in der Bildgebung. In: Krombach G, Mahnen A, Hrsg. Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme).