

Harnblasenkarzinom

Was ist eine gute endoskopische Therapie?

Seit der Entwicklung des ersten Resektoskops mit einer Schlinge ist die Technik der transurethralen Resektion von Blasentumoren (TURB) im Wesentlichen gleich geblieben. Während persönliche Erfahrungen gute Ergebnisse vermuten lassen, sprechen die publizierten Daten oft eine andere Sprache, die es erforderlich macht, die derzeit angewandte Methodik zu hinterfragen. 2013 ist ein Update der EAU-Guidelines zum nicht muskelinvasiven Blasenkarzinom publiziert worden, das sich eingehend mit der operativen Technik beschäftigt.



A. Sommerhuber, Linz

Durchführung der TURB

Die beiden vorrangigen Ziele der TURB sind einerseits eine komplette Entfernung sämtlicher sichtbarer Läsionen, andererseits die korrekte Diagnosestellung. Als erster Schritt sollte unter Anästhesie eine bimanuelle Palpation durchgeführt und daraufhin das Resektoskop unter Sicht eingeführt werden, um die gesamte Harnröhre und auch die gesamte Blasenwand mit verschiedenen Optiken zu beurteilen. Verwendet werden in der Regel Resektoskope mit einem Durchmesser von 26–28F mit 12-, 30- und 70-Grad-Optiken, als Spülmedium fungiert entweder Sor-

bit/Mannit/Wasser oder Kochsalz. Die Endoskopie sollte wegen einer besseren Ergonomie für den Operateur als auch Beweglichkeit des Resektoskops mit Video durchgeführt werden, hierfür spricht auch die binokulare Sicht bei deutlicher Bildvergrößerung, zusätzlich kann dem Aspekt der Ausbildung angehender Urologen Rechnung getragen werden. Die Resektion selbst sollte unter Dauerspülung erfolgen, die einerseits eine bessere Sicht gewährleistet, andererseits kann die Blasenfüllung gesteuert werden, um Perforationen und auch die Wahrscheinlichkeit einer Obturatoriusreizung zu vermindern, v.a. aber um ein durch Überfüllung der

Blase möglicherweise maskiertes Carcinoma in situ nicht zu übersehen. Tumoren mit einer Größe unter 1cm können guidelineskonform en bloc unter Mitnahme eines Stücks der Blasenwand reseziert werden, größere Tumoren müssen fraktioniert entfernt werden. Nach Resektion des Exophyten werden mit der Schlinge Proben von den Rändern genommen, weiters Resektions- oder kalte Biopsien vom Tumorgrund, in denen Detrusormuskel enthalten sein soll. Lediglich bei kleinen zu vermutenden Low-Grade-Läsionen mit Ta-low-Grade in der Anamnese sollen bzw. können tiefe Resektionen vermieden werden, dies gilt auch für eine extensive Koagulation. Waren die Läsionen vor der TURB palpabel, sollte die bimanuelle Palpation auch nach Durchführung derselben nochmals erfolgen. Die Tumor- bzw. Resektionsareale werden in eine Blasenkarte eingetragen, worauf die Präparate getrennt zur Pathologie eingesandt werden.¹

Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang auch die Wertigkeit der postoperativen Dauerspülung. In einer 2009 publizierten Studie mit 248 Patienten mit Ta-1-/G1–3-Tumoren erhielten jeweils 124 entweder 2.000mg Gem-

KeyPoints

- Die konventionelle TURB sollte standardisiert anhand der gängigen Leitlinien durchgeführt werden.
- Die Vollständigkeit und die Korrektheit der TURB sind entscheidend für die Prognose des Patienten.
- Der onkologische Wert der Nachresektion ist bei richtiger Indikationsstellung gegeben.
- Alternative operative Methoden müssen aufgrund der aktuellen Datenlage in Zukunft vermehrt geprüft werden.

citabin oder Placebo als Frühinstillation gefolgt von einer Blasenirrigation von zumindest 20 Stunden, es konnte keine Überlegenheit des Chemotherapeutikums nachgewiesen werden.² Somit kann abgesehen von einer besseren Blutungsbeherrschung auch ein onkologischer Benefit angenommen werden.

Biopsien

Indikationen für Blasenbiopsien stellt einerseits eine positive präoperative Zytologie bzw. endoskopisch suspekter Blaseschleimhaut dar, andererseits das Vorliegen von nicht papillären Tumoren; die Biopsien erfolgen im Bereich des Trigonums, des Blasendoms, der rechten und linken Seitenwand sowie der Vorder- und Hinterwand. Auch die EAU-Guidelines von 2011 empfehlen bei Vorliegen einer positiven Harnzytologie ohne Nachweis von sichtbarem Tumor in der Weißlichtendoskopie die Entnahme von Random-Biopsien, wobei der Nachweis eines Carcinomas in situ bei Low-Risk-Tumoren extrem selten gelingt (2%), insgesamt ist der Tumornachweis bei Random-Biopsien nur zwischen 7 und 12% zu führen.^{3,4} Die Fluoreszenz-gesteuerte Biopsie und Resektion der Blase ist für die Detektion von malignen Blasen Tumoren sensitiver als konventionelle Verfahren, dies gilt vor allem für das Carcinoma in situ. Die wahrscheinlich wichtigste Grundlage hierfür stellt die PBC-305-Studie dar, die im November 2011 im Journal of Urology publiziert wurde. Bei 16% der Patienten konnte im Rahmen dieser Untersuchung zumindest ein zusätzlicher Blasen tumor detektiert werden, was sich nach 9 Monaten in einer 16%igen relativen und 9%igen absoluten Rezidivreduktion ausdrückte, die Zeit bis zum Rezidiv war durch die Fluoreszenzzytoskopie mit 16,4 gegenüber 9,4 Monaten deutlich verlängert.⁵ Somit kann gefolgert werden, dass vor allem bei Verdacht auf High-Grade-Läsionen inklusive Carcinoma in situ die photodynamische Diagnostik angewandt werden sollte, wobei diese Entscheidung aufgrund der Zytologie oder auch eines Vorliegens von High-Grade-Läsionen in der Anamnese getroffen werden kann.¹ In den aktuellen

Leitlinien wird festgehalten, dass bei negativer präoperativer Zytologie und unauffälliger Blaseschleimhaut keine Quadrantenbiopsie indiziert ist.¹

Im Wissen, dass bei Vorliegen eines T1G3-Tumors in der Harnblase in bis zu 11,7% ein Carcinoma in situ in der prostatistischen Harnröhre gefunden werden kann⁶, stellen multilokuläre Tumoren sowie Tumoren am Trigonum bzw. Blasenhalbs und ein Carcinoma in situ der Blase eine Indikation zur Biopsie der prostatistischen Harnröhre dar. Biopsiert wird suspekter Schleimhaut, weiters parakolikular zwischen 5 und 7 Uhr meist mit der Schlinge, alternativ kann hierfür auch eine Biopsiezange zum Einsatz kommen.¹

Wert der Nachresektion

Die Vollständigkeit und die Korrektheit der TURB sind letztendlich entscheidend für die Prognose des Patienten,⁷ das Fehlen von Muskulatur im Präparat ist mit einem signifikant höheren Risiko für Residualtumoren und Frührezidive assoziiert.⁸ Eine Metaanalyse von 7 EORTC-Phase-III-Studien mit insgesamt 2.410 Patienten mit TaT1-Urothelkarzinomen der Blase zeigte Rezidivraten im Rahmen der ersten Kontrollzystoskopie nach 3 Monaten von 0–20,6% für singuläre Tumoren; für multifokale Tumoren lag diese Rate bei 7,4–45,8%.⁷

In einer Untersuchung bezüglich der Nachresektion der Blase fand sich ein Residualtumor zwischen 26 und 83% bei Vorliegen eines Staging-Errors von 9–49%, wobei nach Entfernung eines T1-Tumors bis 28% muskelinvasive Karzinome (T2) gefunden werden mussten.⁹

Die Studiengruppe um Divrik fand 33,3% Residualtumoren im Rahmen einer Nachresektion nach T1, in 7,6% erfolgte durch die neuerliche Resektion ein Upstaging auf T2. Die Rezidivrate verringerte sich durch dieses Vorgehen auf 39,8% gegenüber 71,4% ohne Second Look, das rezidivfreie Überleben verlängerte sich auf 47 gegenüber 12 Monate. Anzumerken ist, dass sich auch die Progress-

rate von 23,5% auf 6,5% verringerte, dies bei einem progressionsfreien Überleben von 73 gegenüber 53,5 Monaten. Zusammenfassend konnte gefolgert werden, dass alleine die Tatsache der Nachresektion die Rezidiv- und Progressionsrate bei T1-Tumoren signifikant senkte.¹⁰ Eine weitere Untersuchung zeigte, dass bei 132 Patienten mit nur einer Blasen tumorresektion vor BCG 57% Residual- oder Rezidivtumoren im Rahmen der ersten Zystoskopie mit einer späteren Progression von 34% aufwiesen; wurde eine routinemäßige Nachresektion durchgeführt, verringerten sich diese Raten auf 29 bzw. 7% (215 Patienten).¹¹ Laut europäischen Guidelines besteht die Indikation zu einer Nachresektion bei inkompletter Erstresektion bzw. Fehlen von Muskulatur im Präparat, wobei laut neuen Leitlinien Ta-, Low-Grade-/Grad-I- und Carcinoma in situ hierbei eine Ausnahme darstellen. Als zwingend ist dieser Eingriff bei T1-Tumoren bzw. High-Grade-/Grad-III-Läsionen zu sehen, auch hier stellt allerdings das primäre Carcinoma in situ eine Ausnahme dar. Der Eingriff sollte planmäßig 2 bis 6 Wochen nach Erstresektion durchgeführt werden.¹

Pathologie

Die pathologische Beschreibung sollte einerseits die Lokalisation der Probe (Mapping) sowie die Frage nach Muskulatur (Detrusor) im Präparat enthalten, weiters sind die Invasionstiefe des Tumors, der Grad, das Vorliegen eines Carcinoma in situ und die Frage nach lymphovaskulärer Invasion zwingend zu beantworten. Außerdem müssen auch seltene histologische Varianten benannt werden. Bekannt sind allerdings auch hier die Unterschiede in der Beurteilung der Präparate; im Rahmen eines Reviews durch einen Zweitpathologen bei Vorliegen eines T1-Erstbefundes wurden 55,6% auf Ta revidiert, immerhin aber auch 12,7% auf T2–3 upgestaged.¹²

Modifikation der Technik

Das Konzept von „Incise and Scatter“ im Rahmen einer transurethralen Bla-

sentumorsektion bedeutet auch vorsätzliche Zerteilung und stückweise Entfernung von malignen Tumoren mit intraoperativer Streuung von Millionen von Zellen. Was andernorts jeglichem onkologischem Konzept widerspricht, ist im Rahmen der TURB ein in der Praxis anerkannter Standard. Aus älteren Untersuchungen ist bekannt, dass bis zu 90,6% der Rezidive im Bereich des Blasendoms entstehen und nur 6,3% am Ort des Primärtumors.¹³ Außerdem weiß man nunmehr, dass multifokale Tumoren zumeist monoklonal sind, was auf einen gemeinsamen Ursprung hinweist.¹⁴ Aufgrund von ernüchternden Daten in der Literatur im Hinblick auf inkomplette Resektionen, Understaging, Fehlen von Detrusormuskel im Präparat und Rezidivraten von 50–70% wurden in den letzten Jahren immer wieder Überlegungen bezüglich Änderungen des operativen Konzepts der transurethralen Blasenentfernung angestellt.

Ein möglicher gangbarer Weg ist die Änderung des verwendeten Stroms von mono- auf bipolar. Bei gleichbleibender pathologischer Beurteilbarkeit tritt ein TUR-Syndrom dadurch kaum auf (wobei dies naturgemäß im Rahmen einer Blasenresektion als sehr selten einzustufen ist), Obturatoriusreizungen sollten weniger häufig sein, wobei hierfür keine großen Serien vorliegen.

En-bloc-Resektion

Eine grundsätzliche Alternative zur konventionellen Blasenresektion wäre die En-bloc-Resektion, über die sich bereits im Jahre 1997 die Arbeitsgruppe um Kawada im Journal of Urology Gedanken machte. Durch die Verwendung einer annähernd halbkreisförmigen Hakenelektrode war es möglich, die Tumoren im Bereich der Muskulatur zu unterminieren, sodass diese im Ganzen entfernt werden konnten und Detrusor am Präparat verblieb.¹⁵ Pantuck et al entwickelten eine alternative Resektionsschlinge, die im Sinne einer kreisförmigen Bewegung um bzw. auch unter dem Tumor führbar war.¹⁶ Bei Versuchen mit einer elektrischen Polypektomieschlinge durch Maurice et al

konnten 11 Tumoren zwischen 2 und 5cm en bloc entfernt werden, wobei sich in 50% Muskulatur am Präparat befand, zusätzlich wurde der Tumorgrund kalt biopsiert.¹⁷ Ukai et al verwendeten eine J-förmige Elektrode, mit der 108 Tumoren ohne Perforationen oder relevante Komplikationen im Ganzen entfernt wurden.¹⁸ Die Bemühungen um die Technik der En-bloc-Resektion gingen sogar so weit, dass die Arbeitsgruppe um Patel die Frage erhob, ob Urologen mehr Zeit am Golfplatz verbringen sollten. Durch die Technik der „Sand Wedge Resection“ mit einer hakenförmigen Elektrode gelang es, den Blasen tumor aus seinem Bett zu lösen, vergleichbar mit Golfspielern, die einen Ball aus dem Sandbunker abschlagen, ohne diesen selbst zu treffen.¹⁹

Durch die Entwicklung der Wasserstrahltechnik können papilläre Gewächse zunächst unterspritzt und angehoben werden, ehe sie mit konventionellem Strom prograd von ihren darunterliegenden Schichten abgelöst werden. Die Arbeitsgruppe um Fritsche et al publizierte 2011 eine Studie mit 30 Tumoren, die bis zu einer Größe von 7,5cm entfernt und zumeist in einen Endobag eingebracht wurden, auf jedem Präparat fand sich Muskulatur, es traten auch in dieser Technik keine Perforationen oder Komplikationen auf.²⁰

Auch die Lasertechnologie hat zwischenzeitlich in die operative Therapie des Blasen tumors Einzug gehalten. Sowohl mittels Holmium- als auch Thulium-Lasers können Blasen tumoren en bloc mobilisiert werden. In der Holmium-Gruppe der Serie von Zhu et al trat bei 101 Patienten keine einzige Obturatoriusreizung auf, in der Gruppe der konventionellen TURB dagegen bei 7 von 111 Patienten mit 3 Perforationen. Bei längerer Operationsdauer wurde weniger Spülflüssigkeit benötigt, die Katheterisierungsdauer war kürzer, das rezidivfreie Überleben in beiden Gruppen mit 34 Monaten vergleichbar.²¹ Die Gruppe um Yang et al publizierte die Technik einer transurethralen partiellen Zystektomie mit dem Thulium-Laser, es trat bei lediglich einer Perforation keine Obturatoriusrei-

Fazit

Zusammenfassend sind die Vorteile der En-bloc-Resektion darin zu finden, dass bisher keine Probleme mit Obturatoriusreizung oder Perforationen bzw. keine relevanten Komplikationen beschrieben wurden; durch die gute Hämostase könnte mittels Holmium- oder Thulium-Lasers eventuell auch unter oraler Antikoagulation operiert werden. Die histologische Beurteilbarkeit ist bei all diesen Methoden gut, die Lasermethoden ergeben präzise Schnitte mit geringerer thermischer Schädigung am Rand der Präparate. Nachteile liegen darin, dass in den publizierten Arbeiten die Tumorgöße zumeist nur bis zu 3cm betrug sowie die Lokalisationen vor allem im Bereich des Blasendoms und der Vorderwand als technisch problematisch zu sehen sind, weiters ist der Einsatz der Bergebeutel noch nicht ausgereift. Auffällig ist aber auch, dass bisher kaum Unterschiede im Rezidivverhalten festgestellt wurden, wobei die vorliegenden Serien zu klein bzw. seitens der Beobachtungsdauer zu kurz waren.

zung oder relevante Blutung auf, nach einem Follow-up nach 7,5 Monaten wurde kein Rezidiv beobachtet.²²

Zhong et al operierten 30 Patienten mit dem Thulium- sowie 25 Patienten mit dem Holmium-Laser und verglichen dies mit 42 konventionellen Blasenresektionen. Die Größe der Blasen tumoren, die mit den beiden Lasern entfernt wurden, betrug zwischen 5 und 30mm. Auch in dieser Arbeit wird keine Perforation bei guter histologischer Beurteilbarkeit beschrieben, es fand sich aber auch hier kein Unterschied hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens.²³ Gleiche Erfahrungen sind auch in der Arbeit von Saito et al zu finden; es wurden 50 Tumoren entweder mittels Holmium-Laser oder einer Hakenelektrode mit einem Durchmesser bis zu 3cm reseziert.²⁴ Weiters liegen Berichte über die Thulium-Laserresektion von Blasen tumoren über ein flexibles Zystoskop vor,²⁵ was möglicherweise in einem ambulanten Setting in Zukunft Einzug in die Praxis finden könnte und unnötige Operationen bei bereits vorbelasteten Patienten vermeiden ließe. ■