

**Prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich einer
ausgedehnten mit einer eingeschränkten pelvinen
Lymphadenektomie bei der operativen Therapie des
Harnblasenkarzinoms**

AUO AB 25/02

1 Vertraulichkeitshinweis

Der Inhalt von Protokoll und Prüfbogen ist vertraulich zu behandeln und darf weder mündlich noch schriftlich an Unbeteiligte weitergegeben werden.

2 Verantwortlichkeiten

2.1 Studienleitung

PD Dr. J. med. Leißner
Kliniken der Stadt Köln
Klinikum Holweide
Neufelder Str. 32
51067 Köln
Tel. 0221/89 07-27 01
Fax 0221 /89 07-27 06
LeissnerJ@kliniken-koeln.de

Prof. Dr. med. J. Gschwend
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Urologische Universitätsklinik Ulm
Prittwitzstraße 43
89075 Ulm
Tel. 0731 – 50027808
Fax 0731 – 50033166
juergen.gschwend@medizin.uni-ulm.de

2.2 Studienkoordination und Datenmanagement

MeckEvidence
H. Rexer
Seestr. 11
17252 Schwarz
Tel. 039827/79 677
Fax 039827/79 678
Heidrun.Rexer@MeckEvidence.de

2.3 Medizinische Biometrie und Statistik

Dr. R. Fimmers
Institut für Medizinische Biometrie,
Informatik und Epidemiologie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel. 0228 287 6665
Fax 0228 287 4629
fimmers@imsdd.meb.uni-bonn.de

2.4 Pathologie

Professor Dr. med. Reinhard Büttner
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel. 0228 - 287 5388
Fax 0228 - 287 5030
reinhard.buettner@ukb.uni-bonn.de

2.5 Unterschriften

Privatdozent Dr. med. Joachim Leißner

Datum

Prof. Dr. med. Jürgen Gschwend

Datum

H. Rexer

Datum

Dr. Rolf Fimmers

Datum

Prof. Dr. med. Reinhard Büttner

Datum

3 Zusammenfassung

Die Ausdehnung der pelvinen Lymphadenektomie bei der operativen Therapie des muskelinvasiven, klinisch organ-begrenzten Blasenkarzinoms ist bislang nicht standardisiert. Es fehlen Daten aus prospektiven Studien über die prognostische Wertigkeit der regionalen Lymphadenektomie.

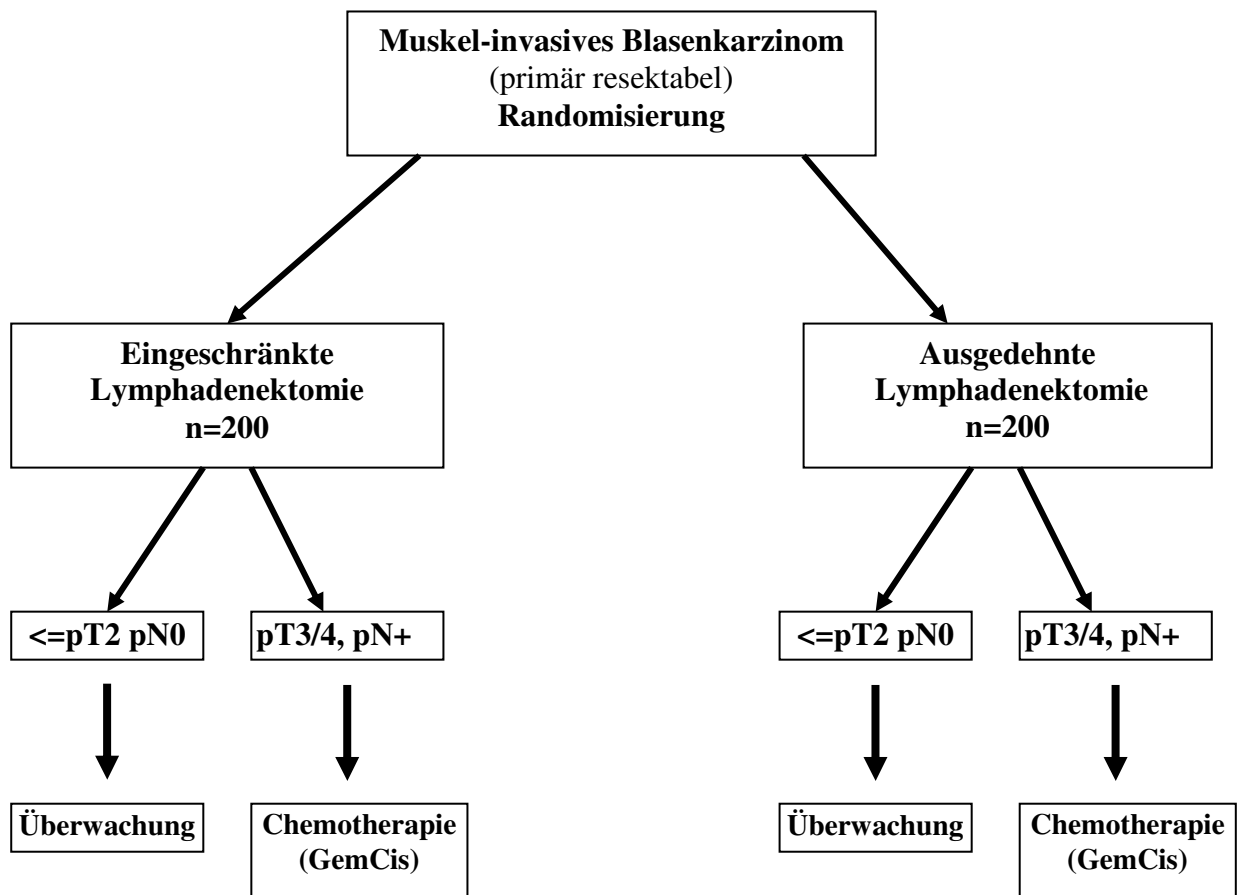
Ergebnisse retrospektiver Studien weisen darauf hin, dass die Prognose von Patienten mit muskelinvasiven Blasenkarzinomen durch eine Ausweitung der Grenzen der pelvinen Lymphadenektomie verbessert werden kann. Weiter konnte in einer prospektiven Studie demonstriert werden, dass das Metastasierungsmuster von Blasenkarzinomen eine hohe Variabilität hat. Etwa zwei Drittel der Lymphknotenmetastasen werden außerhalb der üblicherweise ausgeräumten Lymphadenektomiegebiete gefunden.

In der vorliegenden Studie werden Patienten in eine eingeschränkte und eine ausgedehnte Lymphadenektomie randomisiert. Die eingeschränkte Lymphadenektomie beinhaltet die Entfernung der oburatorischen und externen iliacaalen Lymphknoten, die ausgedehnte Form die Entfernung aller Lymphknoten zwischen Beckenboden und Abgang der A. mesenterica inferior. Das primäre Studienziel ist die Erfassung der progressionsfreien Überlebenszeit. Sekundäre Studienziele sind unter anderem die Erstellung eines Standards für die operative Therapie sowie Erarbeitung von Qualitätskriterien und Aufnahme derselben in international anerkannte Richtlinien.

Die Indikation zu einer adjuvanten Polychemotherapie bei organüberschreitenden Tumoren wird dabei nicht beeinflusst.

Übersicht über den Studienverlauf der Studie

„Prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich einer ausgedehnten mit einer eingeschränkten pelvinen Lymphadenektomie bei der operativen Therapie des Harnblasenkarzinoms“



Definition und Grenzen der Lymphadenektomie (LA):

Eingeschränkte LA

cranial	lateral	caudal	dorsal
Bifurkation der Iliacalarterien	N. genitofemoralis	Beckenboden	N. obturatorius

Ausgedehnte LA

cranial	lateral	caudal	dorsal
Höhe Abgang der A. mesenterica inf.	N. genitofemoralis	Beckenboden	Beckenwand dorsal, para-/ischiorektal

4	Inhaltsverzeichnis	
1	VERTRAULICHKEITSHINWEIS	2
2	VERANTWORTLICHKEITEN	2
2.1	Studienleitung	2
2.2	Studienkoordination und Datenmanagement	2
2.3	Medizinische Biometrie und Statistik	2
2.4	Pathologie	2
2.5	Unterschriften	3
3	ZUSAMMENFASSUNG	4
4	INHALTSVERZEICHNIS	6
5	RATIONALE UND FRAGESTELLUNG	9
6	STUDIENZIELE	10
6.1	Primäres Studienziel	10
6.2	Sekundäre Studienziele	10
7	STUDIENDESIGN	11
7.1	Studiencharakteristik	11
7.2	Studienorganisation	11
7.3	Kontrolle	11
8	PRÜFZENTREN	11
9	PATIENTENSELEKTION	12
9.1	Einschlusskriterien	12
9.2	Ausschlusskriterien	12
10	REGISTRIERUNG UND RANDOMISIERUNG	12
11	BEHANDLUNGSPLAN	13
11.1	Präoperativer Ablauf:	13
11.2	Intraoperativer Ablauf:	13

11.3	Histopathologische Aufarbeitung	18
11.4	Postoperatives Vorgehen	18
11.5	Adjuvante Chemotherapie	18
11.6	Nachbeobachtung	19
11.7	Anforderung an den Behandlungsplan	19
12	DAUER DER STUDIENTEILNAHME	19
12.1	Ende der regulären Studienteilnahme	19
12.2	Nachträglicher Ausschluss	20
12.3	Vorzeitiges Ausscheiden	20
12.4	Keine Gründe für einen Studienausschluss	20
13	ERFASSUNG DER THERAPEUTISCHEN EFFEKTIVITÄT	20
14	ERMITTLUNG DER SICHERHEIT	20
14.1	Erfassung unerwünschter Ereignisse	20
14.2	Erfassung operativer Komplikationen	22
14.3	Erfassung der Toxizität der Chemotherapie	22
14.4	Studienabbruch	22
14.5	Statistische Methoden	22
15	DATENMANAGEMENT	23
16	QUALITÄTSSICHERUNG	24
17	ETHISCHE GRUNDLAGEN	24
18	GESETZLICHE UND ADMINISTRATIVE REGELUNGEN	25
19	LITERATUR	27
20	ANHANG	29
20.1	Liste potentieller Prüfzentren	29
20.2	Registrierungsbogen	30
20.3	Patientendokumentation	31
20.4	Erfassungsbogen für adjuvante Chemotherapie	32

20.5	Dokumentationsbogen für die histopathologische Befundung	33
20.6	Einverständniserklärung	34
20.7	Aufklärungsformular	35
20.8	Schema für die Lymphadenektomie zur Verwendung im Operationssaal und Legende zur Übermittlung an die Pathologie	36
20.9	Protokoll für die histopathologische Aufarbeitung der Präparate	37
20.10	Untersuchungsübersicht	38
20.11	Nachbeobachtungsbogen	39
20.12	Prüfvereinbarung	40
20.13	Sreening-Liste	41

5 Rationale und Fragestellung

Die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie ist die etablierte Standardtherapie des klinisch organbegrenzten Blasenkarzinoms (1,2). Bei histopathologischem Nachweis eines lokal organüberschreitenden Tumors oder Lymphknotenmetastasen wird in der Regel die Indikation zur postoperativen Polychemotherapie gesehen (3). Während es eine Reihe von Studien über die Wirksamkeit der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie gibt (3-6), wurde der Stellenwert des chirurgischen Vorgehens im Rahmen der radikalen Zystektomie bislang nur wenig untersucht. Dies gilt sowohl für die Ausdehnung der pelvinen Lymphadenektomie als auch für das operative Vorgehen bei der Zystektomie. In den Leitlinien der DGU werden die Lymphknoten der Fossa obturatoria und der externen iliakalen Gefäße als die Lymphknoten bezeichnet (7), die bei der pelvinen Lymphadenektomie entfernt werden sollen. Die Praxis zeigt dagegen, dass das Ausmaß der Lymphadenektomie erhebliche Schwankungen zwischen Operateuren und Institutionen aufweist und letztlich der Willkür des Operateurs überlassen bleibt. Die Technik der Zystektomie variiert ebenfalls und wird sowohl ascendierend wie descendierend und intra- oder extraperitoneal durchgeführt. Unterschiede gibt es auch in der Entnahmetechnik der Präparate, wobei manche Zentren die en-bloc-Resektion von Lymphknoten und Blase favorisieren, während andere die Präparate getrennt entnehmen und histopathologisch untersuchen lassen (8,9). Die Überprüfung einer R0-Resektion durch Einhalten eines Sicherheitsabstandes oder Entnahme von PE's aus Randbereichen sind im Gegensatz zu dem Vorgehen bei der chirurgischen Therapie anderer Tumoren unüblich. Weiterhin ist die histopathologische Aufarbeitung der Lymphadenektomie- und Zystektomiepräparate durch den Pathologen uneinheitlich und nicht standardisiert.

Zusammenfassend existiert im Gegensatz zu dem Vorgehen bei anderen soliden Tumoren kein allgemein akzeptierter Standard für die operative Therapie des Blasenkarzinoms. Dies äußert sich auch darin, dass in den UICC-Kriterien der TNM-Klassifikation das Ausmaß der pelvinen Lymphadenektomie nur unscharf definiert ist und Angaben über die Anzahl der zu entfernenden Lymphknoten fehlen (10). Eine Qualitätskontrolle der operativen Therapie des Blasenkarzinoms kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht durchgeführt werden.

Neben der uneinheitlichen Durchführung der pelvinen Lymphadenektomie stellt sich auch die Frage nach dem therapeutischen Wert, der in der Literatur ebenfalls kontrovers beurteilt wird. In retrospektiven Studien konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass zwischen der Radikalität der Operation, gemessen an der Anzahl der entfernten Lymphknoten, und der Prognose nach radikaler Zystektomie eine positive Korrelation besteht (11-14). In den in diesem Kontext publizierten Arbeiten wurde keine erhöhte Morbidität einer ausgedehnteren Lymphadenektomie beschrieben. Andere Autoren gehen davon aus, dass die pelvine Lymphadenektomie vorwiegend einen Staging-Charakter und keinen Einfluss auf die Prognose hat (15).

In einer prospektiven Studie über das Ausmaß der pelvinen Lymphadenektomie konnten Daten über die absolute Anzahl der zu entfernenden Lymphknoten und die Verteilung der tumorpositiven Lymphknoten gewonnen werden. Bei 290 untersuchten Patienten zeigte sich, dass Lymphknotenmetastasen am häufigsten in der Fossa obturatoria auftreten. Das Risiko für Lymphknotenmetastasen in den anderen untersuchten Gebieten zwischen Beckenboden und der Höhe des Abganges der A. mesenterica inferior war jedoch nur unwesentlich geringer und signifikante Unterschiede bestanden nur zwischen der linken Fossa obturatoria und dem Gebiet paracaval rechts und interaortocaval. Daraus wurde gefolgert, dass diese ausgedehnte Form der Lymphadenektomie gerechtfertigt und notwendig ist, um eine möglichst komplette Entfernung aller Lymphknotenmetastasen zu gewährleisten (16).

In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, welchen Einfluss eine ausgedehnte Form der Lymphadenektomie auf das progressionsfreie Überleben hat. Es soll bei einer standardisierten Operationstechnik die bislang überwiegend praktizierte Entfernung nur der übturatorischen und externen iliacalen Lymphknoten mit einer ausgedehnten Lymphadenektomie in Hinblick auf die Prognose nach radikaler Zystektomie verglichen werden. Der Einfluss des Staging-Effektes (Stadienshift) könnte bei bis zu 10% der Patienten eine Rolle spielen. Dies zeigen Daten der Studie über die Lymphknotenverteilung, die in 10% singuläre Lymphknotenmetastasen außerhalb der für die eingeschränkte Lymphadenektomie definierten Felder nachwiesen (16).

Neben der Mitarbeit motivierter und erfahrener Operateure ist die Einbindung der Institute für Pathologie entscheidend, da auch die histopathologische Aufarbeitung entsprechend eines standardisierten Protokolls erfolgen muss.

Die Indikation für eine adjuvante Polychemotherapie wird durch die vorliegende Studie nicht tangiert. In der Endauswertung kann deren Einfluss durch eine spätere Subgruppenanalyse abgeschätzt werden.

Ein weiteres Ziel der Studie ist die Erarbeitung eines Standards für die Durchführung der pelvinen Lymphadenektomie und radikalen Zystektomie mit Angabe von Qualitätskriterien, die in Leitlinien und UICC-Kriterien übernommen werden sollen.

6 Studienziele

6.1 Primäres Studienziel

Primäres Ziel der Studie ist die Erfassung des Einflusses zweier Operationsmethoden – eingeschränkte und ausgedehnte pelvine Lymphadenektomie – auf das progressionsfreie Überleben. Das Datum der Zystektomie zählt dabei als Ausgangspunkt, von dem ab die Zeit bis zur Progression gerechnet wird. Bei Tumorfreiheit beträgt der Nachbeobachtungszeitraum 5 Jahre.

6.2 Sekundäre Studienziele

- Erfassung von Art und Lokalisation von Tumorprogression (lokale Rezidive und Fernmetastasen)
- krankheitsspezifisches Überleben
- Einfluss einer adjuvanten Polychemotherapie (durch Subgruppenanalyse)
- Dokumentation von Komplikationen
- Einfluss auf histopathologisches Stadium (Will-Rogers-Phänomen)

Ein weiteres Ziel der Studie ist die Erarbeitung eines Standards für die operative Durchführung der radikalen Zystektomie und die histopathologische Aufarbeitung der Operationspräparate. Für die chirurgische Therapie ist besonders eine präzise Definition der Lymphknotenfelder von Bedeutung, die im Rahmen der pelvinen Lymphadenektomie ausgeräumt werden müssen. Damit verbunden ist die Aufstellung von Qualitätskriterien in Form von Angaben über die Mindestanzahl der zu entfernenden Lymphknoten und Resektionsränder in Form von zusätzlichen Probeentnahmen aus den Resektionsrändern. Diese Standards sollen dann in die Kriterien der UICC-Klassifikation (10) aufgenommen werden.

7 Studiendesign

7.1 Studiencharakteristik

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie, bei der die therapeutische Wirksamkeit einer eingeschränkten mit einer ausgedehnten Lymphadenektomie verglichen werden soll.

7.2 Studienorganisation

Nach histologischer Sicherung eines muskelinvasiven Blasenkarzinoms ($\geq T2$) und abgeschlossener klinischer Diagnostik erfolgt die Randomisierung der Patienten in eine der beiden Studienarme (eingeschränkte oder ausgedehnte Lymphadenektomie) durch die Studienzentrale. Hierfür werden nach Einholen des schriftlichen Einverständnisses zur Studienteilnahme von dem Patienten die für die Randomisierung notwendigen Daten (Zentrum, Operateur, Initialen, Geburtsdatum und Geschlecht zur Patientenidentifikation) per Fax an die Studienzentrale übermittelt. Zusätzlich hierzu wird die Studienzentrale telefonisch (ggf. per Handy) über die Aufnahme eines Patienten informiert. Die Studienzentrale teilt den Patienten anhand einer zuvor erstellten Randomisierungsliste in die ihm zugewiesene Behandlungsgruppe ein und informiert den behandelnden Arzt innerhalb von 24 Stunden nach Faxeingang über Behandlungsgruppe und Patientenummer innerhalb der Studie. Die studieninterne Patientenummer ist zur Identifikation auf allen CRF sowie beim Versand der Operationspräparate an den jeweiligen Pathologen anzugeben.

Insgesamt sollen pro Arm 200 Patienten rekrutiert werden, die geplante Rekrutierungszeit beträgt zwei Jahre.

Postoperativ werden relevante klinische und histopathologische Daten an die Studienzentrale weitergereicht.

Die Patienten werden bis 5 Jahre nach der Operation in definierten Intervallen nachbeobachtet, diese Daten werden ebenfalls an die Studienzentrale weitergeleitet und dort erfasst und analysiert.

7.3 Kontrolle

Für die Mitarbeit in der Studie werden Zentren und Operateure mit Erfahrung in der Beckenchirurgie und insbesondere mit radikalen Zystektomien ausgewählt. In Vorbereitung auf das operative Vorgehen wird ein Video zur Verfügung gestellt, in dem die Durchführung des ausgedehnten Lymphadenektomie demonstriert ist.

Als Kontrolle für die chirurgische Qualität der Operation dienen die Gesamtanzahl der entfernten Lymphknoten und die Anzahl der entfernten Lymphknotenstationen. Für die histopathologische Befundung erfolgt eine Konsensuskonferenz der beteiligten Pathologen, bei der repräsentative histopathologische Schnitte der Blasen- und Lymphknotenpräparate gemeinsam evaluiert werden.

8 Prüfzentren

Die Aufnahme von Kliniken als Prüfzentren für die Studie ist an folgende Voraussetzungen gebunden:

- ausreichende Erfahrung der Operateure (mindestens 30 radikale Zystektomien pro Person,
- mehr als 15 radikale Zystektomie/Zentrum/Jahr)
- Bereitschaft der Mitarbeiter des zuständigen Instituts für Pathologie, die Präparate gemäß dem vorgegebenen Protokoll aufzuarbeiten

Eine Liste potentieller Prüfzentren und -ärzte findet sich in Anhang 1.

9 Patientenselektion

Es können Patienten mit einem lokal resektablem, histologisch nachgewiesenen muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ohne klinischen Hinweis für Organmetastasen und ohne frühere therapeutische Maßnahmen, die einen Einfluss auf die pelvine Lymphadenektomie haben könnten, eingeschlossen werden. Die lokale Resektabilität des Tumors kann in der präoperativen Abklärung durch eine bimanuelle Untersuchung und den Befund der Computertomographie eingeschätzt werden. Das Ziel ist, Patienten mit einen T2, T3 und T4a-Tumor für die Studie zu rekrutieren.

9.1 Einschlusskriterien

- histologisch gesichertes, muskelinvasives Harnblasenkarzinom, lokal komplett resektabel (T2 - T4a, Nx)
- Alter \geq 18 Jahre
- Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten
- Patienten-Compliance und geographische Nähe, die ein adäquates Follow-up ermöglichen

9.2 Ausschlusskriterien

- Histologisch oder durch bildgebende Diagnostik gesicherte Organmetastasen
- Radiologischer Nachweis von vergrößerten Lymphknoten (>1 cm) oberhalb der Aortenbifurkation in Verbindung mit pelvinen Lymphknotenmetastasen
- Radiologischer oder sonstiger Nachweis eines T4b-Tumors (Infiltration der Beckenwand oder anderer Organsysteme)
- Zustand nach neoadjuvanter Polychemotherapie des Blasenkarzinoms
- Zustand nach früherer pelviner Lymphadenektomie
- Zustand nach Radiotherapie des Beckens
- Internistische oder anästhesiologische Risikofaktoren, die eine kurze Operationszeit erforderlich machen
- Palliative Zystektomie (z.B. bulky-disease, Infiltration benachbarter Strukturen)
- Nachweis eines weiteren Tumors, der die Lebenserwartung des Patienten führend einschränkt

10 Registrierung und Randomisierung

Der Zeitpunkt für die Registrierung ist erreicht, wenn der histopathologische Bericht der transurethralen Resektion und die erforderlichen Staging-Untersuchungen vorliegen.

Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllen und ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben haben, werden der Studienzentrale gemeldet.

Die Patientendokumentationsmappe (Anhang 2-5) enthält ein CRF zur Registrierung und Randomisierung des Patienten. Mit diesem Bogen erfolgt per Fax die Meldung eines Patienten an die Studienzentrale, die dann die zugeloste Behandlungsgruppe auf dem Bogen vermerkt und eine Patientennummer vergibt. Die Behandlungsgruppe ist einer zuvor erstellten Randomisationsliste zu entnehmen. Der Liste liegt eine blockweise Randomisation mit Hilfe eines Zufallzahlengenerators zu Grunde, welche durch den verantwortlichen Statistiker

durchgeführt und der Studienzentrale zur Verfügung gestellt wird. Durch Verwendung von Blöcken je Zentrum soll ein möglicher Zentrumsbias ausgeglichen werden.

Die studieninterne Patientenummer findet auf allen Studienunterlagen Verwendung und ist einziges Identifikationsmerkmal innerhalb der Studie. Klinikintern wird eine Liste geführt, welche den Studienpatientennummern die einzelnen Patienten zuordnet. Diese Liste ist streng vertraulich vom jeweiligen Prüfarzt zu führen.

Jedes Zentrum verfügt über einen ausreichend großen Vorrat an Dokumentationsmappen, so dass jederzeit Patienten in die Studie eingebracht werden können.

11 Behandlungsplan

11.1 Präoperativer Ablauf:

Für die Auswahl von Patienten für die Studie ist der histopathologische Befund der transurethralen Resektion und das klinische Staging entscheidend.

Zunächst muss der histologische Befund des transurethralen Resektates ein muskelinvasives Karzinom der Harnblase aufweisen ($\geq T2$).

Nach dem Nachweis eines invasiven Blasenkarzinoms ist anamnestisch sicherzustellen, dass keine vorherigen Therapiemaßnahmen durchgeführt wurden, die die pelvine Lymphadenektomie beeinflussen könnten. In erster Linie sind hier frühere Bestrahlungstherapien des Beckens und operative Eingriffe mit vorausgegangen pelvinen Lymphadenektomien (z. B. radikale Hysterektomie) zu nennen. Weiter sollte keine neoadjuvante Polychemotherapie des Harnblasenkarzinoms durchgeführt worden sein. Eine frühere intravesikale Instillationstherapie ohne Gemcitabin stellt keine Kontraindikation für die Studie dar.

Wenn ein Patient bezüglich Tumorbefund und Anamnese die Einschlusskriterien der Studie erfüllt, schließt sich die kritische Wertung des klinischen Stagings an. Vor Meldung des Patienten an die Studienzentrale sollten folgende Untersuchungen mit entsprechendem Befund vorliegen (Anhang 3):

- Röntgen Thorax: kein Hinweis für Metastasen
- CT-Abdomen: kein Nachweis tumorsuspekter Lymphknoten (Durchmesser > 1 cm oberhalb der Aortenbifurkation), kein Nachweis von Organmetastasen im Abdomen (z.B. Leber)
- Knochenszintigramm: kein Hinweis für Knochenmetastasen

Sobald alle erforderlichen Befunde vorliegen, der Patient die Einschlusskriterien erfüllt und die Einverständniserklärung (Anhang 6) unterschrieben hat, wird er über den Registrierungsbogen an die Studienzentrale gemeldet und randomisiert. Weiterhin wird dem Patienten eine Kopie des Aufklärungsformulars über die Studie und der Einverständniserklärung ausgehändigt (Anhang 7).

11.2 Intraoperativer Ablauf:

Die operative Technik der pelvinen Lymphadenektomie und radikalen Zystektomie sollte weitgehend mit der im Folgenden beschriebenen Technik durchgeführt werden. Abweichungen davon können durch patientenspezifische Eigenheiten und vom Operateur abhängige Gewohnheiten bedingt sein.

Operative Technik (mit Modifikationen für die erweiterte PLND) :

Allgemeine Anmerkungen

Der Beginn der Operation bis zur Exposition des Lymphadenektomie-Gebietes wird der Technik des jeweiligen Operateurs überlassen. In der Regel erfolgt der Zugang über eine mediane Laparotomie, seltener über den Unterbauchquerschnitt. Es ist jedoch zu beachten, dass bei der ausgedehnten Lymphadenektomie das Retroperitoneum bis in die Höhe des Abganges der A. mesenterica inferior dargestellt werden muss. Dafür empfiehlt sich, die mediane Laparotomie bis mindestens 2 Querfinger oberhalb des Nabels auszudehnen.

Die Lymphadenektomie sollte vor der eigentlichen Zystektomie durchgeführt werden. Da im Rahmen der Lymphadenektomie die versorgenden Gefäße der Harnblase bereits durchtrennt werden, gestaltet sich die daran anschließende Zystektomie in der Regel problemlos und weitgehend ohne Blutverlust.

Folgende Strukturen sollten vor Beginn der Lymphadenektomie präpariert sein:

- Chorda umbilicalis mediana: Durchtrennen nahe des Nabels und Anklemmen des blasenwärts verlaufenden Endes, damit die Harnblase nach kaudal und lateral gezogen werden kann.
- Ureteren: bei der ausgedehnten Lymphadenektomie empfiehlt sich die Präparation und Separierung beider Harnleiter bis in Höhe des A. mesenterica inferior (kraniales Ende des Lymphadenektomie-Gebietes), damit es bei der Lymphadenektomie zu keiner Harnleiterläsion kommt. Das Absetzen des Harnleiter von der Blase geschieht zu einem von dem Operateur gewählten Zeitpunkt. Die distalen Absetzungsränder der Harnleiter müssen zur histologischen Begutachtung eingeschickt werden.

Die retroperitoneale Lymphadenektomie oberhalb der Aortenbifurkation kann auf zwei Arten erfolgen. Entscheidend hierbei ist die Frage, ob das parietale Peritoneum im Becken zum Abschluss der Operation wieder verschlossen werden soll oder ob Abdomen und Beckenhöhle abschließend einen gemeinsamen Raum bilden.

1. Verschluss des Peritoneums: Inzision des Peritoneums beiderseits der Blase und Abpräparieren des Peritoneums bis an die seitliche Leibeswand. Für die retroperitoneale Lymphadenektomie muss dann der Dickdarm und die Mesenterialwurzel durch Hakenzug nach kranial gezogen werden.
2. Resektion des Beckenperitoneums: Peritonealinzision um den Zökalpol, Fortsetzen der Inzision medio-kranial bis zum Treitz'schen Band und lateral entlang des Colon ascendens. Abpräparieren des Dün- und Dickdarmmesenteriums nach kranial bis zur Pars horizontalis des Duodenum. Von der medialen Peritonealinzision kann das Peritoneum nach latero-kaudal unterfahren und durchtrennt werden (bei Männern hierbei Durchtrennen des Ductus deferens). Bei diesem Vorgehen wird das parietale Peritoneum des Beckens auf dem Blasenpräparat belassen.

Lymphadenektomie:

Die genaue Durchführung der Lymphadenektomie und die Reihenfolge, in der die definierten Lymphknotenpräparate entnommen werden müssen, bleiben dem Operateur und seiner individuellen Operationstechnik überlassen. Wichtig ist jedoch die vollständige Präparation in Hinsicht auf den Gesamtumfang der Lymphadenektomie und hinsichtlich der kompletten Ausräumung des Lymph- und Fettgewebes aus jedem einzelnen definierten Feld (Abbildung 1). Die Felder, die bei der eingeschränkten **und** ausgedehnten Lymphadenektomie entfernt

werden (Felder 5, 7, 9 und 11), sind von der Beschreibung und Durchführung als identisch einzustufen.

Im Folgenden werden die genauen Grenzen der einzelnen Felder definiert, innerhalb derer die Lymphadenektomie zu erfolgen hat (m=mediale Begrenzung; l=laterale Begrenzung; u=untere oder caudale Begrenzung; o=obere oder craniale Begrenzung, d=dorsale Begrenzung):

Eingeschränkte Lymphadenektomie:

Feld 9 (obturatorische Gruppe rechts): Mitte der A. iliaca externa (l), N. obturatorius (l,d), Beckenboden (u), Aufzweigung der A. iliaca interna und externa.

In dieser Gruppe ist der Lymphknotenstrang zu entfernen, der in dem Gebiet zwischen N. obturatorius und A. iliaca externa liegt. Kaudale Begrenzung ist die Beckenbodenmuskulatur und im Gefäßverlauf der Abgang der Vasa epigastricae inferiores. Als kraniale Begrenzung dient die Aufzweigung der A. iliaca interna und externa. Diese liegt ventral des Lymphknotenstranges, der Operateur sollte das mehr dorsal verlaufende Präparat in dieser Höhe absetzen. In dieser Gruppe sollte das Lymph- und Fettgewebe nach lateral bis zum M. psoas mit reseziert werden.

Feld 11 (obturatorische Gruppe links): analog Feld 9 auf der rechten Seite

Feld 5 (Gruppe iliacal extern rechts): Lymphknotenstrang zwischen dem Abgang der epigastrischen Gefäße aus den Iliacalgefäßen (u), N. genitofemoralis (l), Mitte der A. iliaca externa (m) und Aufzweigung der Iliacalarterien (o).

In diesem Gebiet wird meist nur ein verhältnismäßig schmaler Lymphknotenstrang entfernt.

Feld 7 (Gruppe iliacal extern links): analog Feld 5 auf der rechten Seite

Ausgedehnte Lymphadenektomie:

Feld 1 (paracaval rechts): Aortenbifurkation (u), Höhe des Abganges der A. mesenterica inferior (o), Mitte der V. cava (m).

In diesem Gebiet ist abhängig von dem Ausmaß der Ureterpräparation darauf zu achten, dass dieser nicht lädiert wird. Bei der Präparation ventral auf der V. cava kann es zur Verletzung abgehender Gefäße kommen. Bei der Präparation dorsal der V. cava ist auf eventuell abgehende Lumbalgefäße zu achten.

Feld 2 (interaortocaval): Mitte der V. cava (lateral rechts), Mitte der Aorta (lateral links), Aortenbifurkation (u), Höhe des Abganges der A. mesenterica inferior (o).

Feld 3 (paraaortal links): Mitte der Aorta (m), Aortenbifurkation (u), Höhe des Abganges der A. mesenterica inferior (o).

In diesem Gebiet ist abhängig von dem Ausmaß der Ureterpräparation darauf zu achten, dass dieser nicht lädiert wird. Bei der Präparation dorsal der Aorta ist auf eventuell abgehende Lumbalgefäße zu achten.

Feld 4 (Gruppe iliacal communis rechts): Aortenbifurkation (o), Aufzweigung der Iliacalarterien (u), Mitte der A. iliaca communis (m), N. genitofemoralis (l), Ursprung des N. obturatorius (d).

Bei der Präparation sollte der Raum zwischen A./V. iliaca communis und M. psoas eröffnet und das darin befindliche Lymph- und Fettgewebe entlang des N. obturatorius bis zur Einmündung in den Plexus lumbalis reseziert werden. In der Tiefe ist dann der Ursprung des

N. obturatorius aus dem Truncus lumbosacralis zu sehen. Bei der Präparation ist auf abgehende Muskeläste besonders der V. iliaca communis und der A. iliaca communis zu achten.

Feld 6 (Gruppe iliaca communis links): analog Feld 4 rechts

Feld 5 (Gruppe iliacal extern rechts): Lymphknotenstrang zwischen Abgang dem Abgang der epigastrischen Gefäße aus den Iliacalgefäßen (u), N. genitofemoralis (l), Mitte der A. iliaca externa (m) und Aufzweigung der Iliacalarterien (o).

In diesem Gebiet wird meist nur ein verhältnismäßig schmaler Lymphknotenstrang entfernt.

Feld 7 (Gruppe iliacal extern links) analog Feld 5 auf der rechten Seite

Feld 8 (präasacral): Dreieck zwischen Aa. iliaca communes bis zur Aufzweigung der Iliacalarterien, Promontorium (d).

Für die Präparation in diesem Gebiet muss das Mesenterium des Sigmas von dem retroperitonealen Lymph- und Fettgewebe abgehoben werden. Dies kann in der Regel stumpf erfolgen. Bei der Präparation in diesem Gebiet ist auf die deutlich dünnwandigeren Iliacalvenen zu achten, die dorsal der Arterien liegen. In diese Gruppe gehört auch das Gewebe, dass medial der A. iliaca externa und kranial der A. iliaca interna reseziert wird.

Feld 9 (obturatorische Gruppe rechts): Mitte der A. iliaca externa (l), N. obturatorius (l,d), Beckenboden (u), Aufzweigung der Iliacalarterien

In dieser Gruppe ist der Lymphknotenstrang zu entfernen, der in dem Gebiet zwischen N. obturatorius und A. iliaca externa liegt. Kaudale Begrenzung ist die Beckenbodenmuskulatur und im Gefäßverlauf der Abgang der Vasa epigastricae inferiores. Als kraniale Begrenzung dient die Aufzweigung der A. iliaca interna und externa. Diese liegt ventral des Lymphknotenstranges, der Operateur sollte das mehr dorsal verlaufende Präparat in dieser Höhe absetzen. In dieser Gruppe sollte das Lymph- und Fettgewebe nach lateral bis zum M. psoas mit reseziert werden.

Feld 11 (obturatorische Gruppe links): analog Feld 9 auf der rechten Seite

Feld 10 (tiefe obturatorische Gruppe rechts): Gebiet zwischen Beckenboden (u), N. obturatorius (ventral), Rektum (d), Ursprung des N. obturatorius (o).

Der Ursprung dieses Lymphknotenstrangs liegt in dem Winkel zwischen der dorsalen Blasenwand und dem Rektum. Im kaudalen Bereich finden sich meist nur vereinzelt Lymphknoten, eingebettet in lockerem Bindegewebe. Diese können unter Schonung der obturatorischen Gefäße leicht herausgezupft werden. Bei Bedarf können die obturatorischen Gefäße ligiert oder geclipt werden. Nach kranial sollte das Gewebe entlang des N. obturatorius bis zu dessen Ursprung aus dem Truncus lumbodorsalis entfernt werden. Dazu ist es notwendig den Raum zwischen A. und V. iliaca communis und M. psoas zu eröffnen.

Feld 12 (tiefe obturatorische Gruppe links): analog Feld 10 auf der rechten Seite

Weiteres Vorgehen bei allen Patienten

- Die Lymphadenektomie-Präparate werden auf dem Schema gesammelt (Anhang 8), dann in nummerierte Präparatetöpfe verteilt und an das Institut für Pathologie weitergereicht. Die Sammlung der Präparate auf dem Schema gewährleistet sowohl die genaue anatomische Zuordnung der Präparate als auch die Vollständigkeit der operativen Maßnahme. Es empfiehlt sich, zusätzlich zu den nummerierten Präparatetöpfen eine kurze Legende für die Pathologen mitzugeben (Anhang 8).

- Unter Zug des Rektums nach kranial und der Blase nach kaudal quere Peritonealinzision in der rectovesikalen Umschlagsfalte (falls das Peritoneum nicht erhalten und am Ende der Operation wieder verschlossen werden soll)
- Stumpfes Trennen der Blasen hinterwand vom Rectum und Durchtrennen der Blasenpfeiler möglichst nahe am Ansatz
- Inzision der endopelvinen Faszie beiderseits der Prostata, Durchtrennen der puboprostatistischen Bänder, Umstechung und Durchtrennen des dorsalen Venenplexus der Prostata
- Inzision der Denonvillier'schen Faszie, stumpfes Lösen der Prostatarückseite vom Rectum und Durchtrennen der lateralen Prostatapfeiler (falls hierbei eine nerve-sparing Technik angewendet wird, sollte dies ausdrücklich im OP-Bericht vermerkt werden)
- Durchtrennen der Harnröhre unterhalb des Apex prostatae unter Schonung des M. sphincter externus bei geplanter Darmersatzblase oder Fortsetzen mit der Urethrektomie.

Abweichungen des Vorgehens bei Frauen:

- bei Mitresektion der Ovarien Durchtrennen der Ovarialgefäße nach Aufsuchen der Harnleiter
- Aufsuchen und Durchtrennen des Lig. teres uteri anstelle des Ductus deferens
- Anstelle der Prostatapräparation stumpfe Mobilisation des Spatium rectovaginale, dann Vorlegen von Haltefäden am oberen Scheidenpol und quere Eröffnung der Scheide
- Schrittweises Durchtrennen der lateralen Scheidenwand, bis die oberen Zweidrittel der anterioren Vaginalwand am Blasenpräparat bleiben
- Quere Inzision der anterioren Vaginalwand am Übergang vom mittleren zum unteren Scheidendrittel und weitere Präparation im Spatium vesicovaginale bis zum Meatus urethrae, damit das Blasenpräparat samt Urethra entfernt werden kann
- Wenn eine orthotope Harnableitung geplant ist, sollte die endopelvine Faszie nicht eröffnet und die Blase direkt oberhalb der Faszie unter Belassen der Harnröhre abgesetzt werden

Nach der Zystektomie werden folgende PE's zur Verifizierung einer RO-Resektion entnommen und getrennt zur histopathologischen Untersuchung eingeschickt:

- Dorsale Blasenpfeiler (jeweils eine PE rechts und links): lateral des Rektums in Höhe des Verlaufs der Chorda umbilicalis lateralis
- Endopelvine Faszie und Beckenbodenmuskulatur (jeweils eine PE rechts und links): PE lateral des Urethralstumpfes

Das Lymphknotenschema (Anhang 9) wird den Prüfzentren in Form eines laminierten Blattes in beliebiger Anzahl zur Verfügung gestellt. Das gleiche Vorgehen wurde in der jetzt abgeschlossenen prospektiven Studie über die Verteilung der Lymphknoten beim Blasenkarzinom angewendet (14) und hat sich in der Praxis bewährt. Das Schema kann nach üblicher Wischdesinfektion mehrfach verwendet werden.

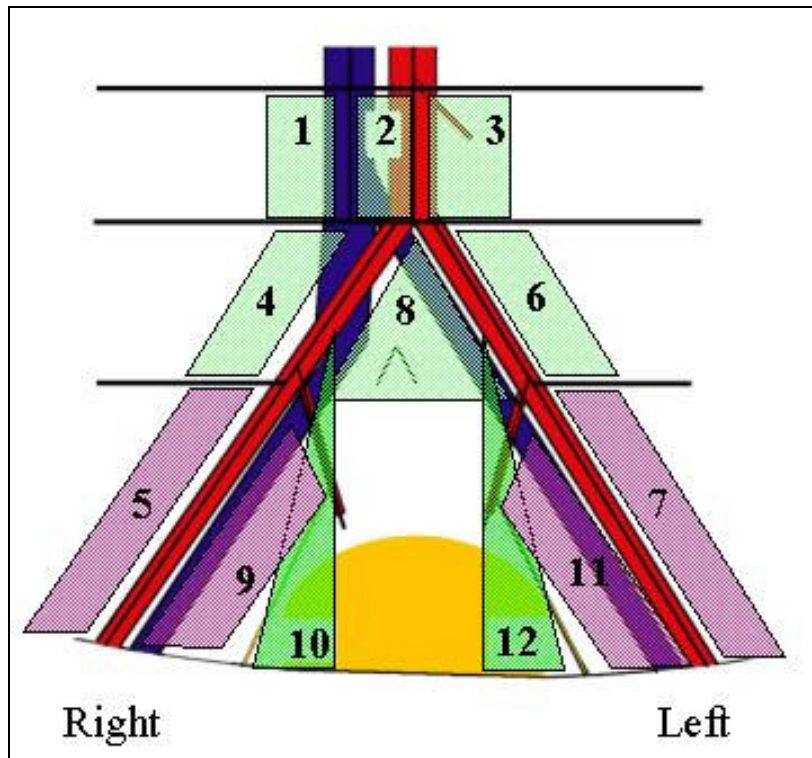


Abbildung 1: Schema zur Lymphadenektomie beim Blasenkarzinom. Die violett markierten Felder werden bei der eingeschränkten Lymphadenektomie ausgeräumt, die grün gefärbten Felder zusätzlich bei der ausgedehnten Lymphadenektomie. Ein identisches Schema wird zur Verwendung im Operationssaal in Form eines laminierten Ausdruckes zur Verfügung gestellt.

11.3 Histopathologische Aufarbeitung

Für die histopathologische Aufarbeitung der Präparate wurde beiliegendes Protokoll (Anhang 9) als Empfehlung aufgestellt. Die detaillierte Bearbeitung bleibt dem individuellen Pathologen überlassen, die Dokumentationsbögen der Studie (Anhang 5) müssen jedoch vollständig ausgefüllt werden. Die Verwendung spezifischer Lösungen zur Darstellung von Lymphknoten ist nicht erforderlich. Bei unklarer Datenlage und bei wichtigen Zusatzinformationen im institutseigenen Befundbericht sollte dieser an die standardisierten Bögen geheftet und mit an die Studienzentrale geschickt werden. In dieser Situation ist der Name des Patienten zu schwärzen und anstelle dessen die Studienpatientennummer einzutragen.

11.4 Postoperatives Vorgehen

Nach der Operation und nach Erhalt des histopathologischen Befundes muss die Dokumentationsmappe des Patienten mit allen relevanten prä- und intraoperativen Befunden sowie Daten über den unmittelbaren postoperativen Verlauf an die Studienzentrale geschickt werden (Anhang 3-5).

11.5 Adjuvante Chemotherapie

Die Indikation zur Durchführung einer adjuvanten Polychemotherapie wird durch die Studie nicht beeinflusst. In der Regel besteht diese bei pathohistologischem Nachweis eines lokal organüberschreitenden Tumors (pT3 und pT4) und Lymphknotenmetastasen (pN1 und pN2).

Postoperativ muss vermerkt werden, ob eine adjuvante Chemotherapie geplant und aus medizinischen Gründen durchführbar ist und ob diese vom Patienten akzeptiert oder abgelehnt wird. Anhand der derzeitigen Datenlage (17) ist die Gabe von Gemcitabine und Cisplatin (Dosierung: Gemcitabine: 1000mg/m², Tag 1, 8, 15, Cisplatin 70 mg/m², Tag 2, vier Zyklen von 28 Tagen oder Gemcitabine: 1200mg/m², Tag 1, 8, Cisplatin 70 mg/m², Tag 2,

vier Zyklen von 21 Tagen) als Standard anzusehen. Alternative Cisplatin-haltige Schemata stellen keinen Grund für einen Ausschluss aus der Studie dar, allerdings sollte vermerkt werden, welches Schema geplant und appliziert wurde. Der Beginn der adjuvanten Therapie sollte ein Intervall von 12 Wochen nach OP nicht überschreiten.

11.6 Nachbeobachtung

Patienten werden im Rahmen der Studie im ersten Jahr nach der Operation in 3-monatlichen Intervallen nachuntersucht. Nach dem ersten bis zum fünften Jahr postoperativ werden die Patienten dann halbjährlich nachkontrolliert bis zum Nachweis einer Tumorprogression (Anhang 10). Dieselben zur Bestimmung des ursprünglichen Krankheitsstatus benutzten Bewertungsmethoden werden während der gesamten Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit verwendet. Zur Bestimmung des Tumorstatus wird jeder Patient den folgenden radiologischen Untersuchungen unterzogen:

- Röntgen Thorax
- CT-Abdomen
- Knochenszintigramm

Die Daten werden in den entsprechenden Erhebungsbögen dokumentiert (Anhang 11) und an die Studienzentrale weitergeleitet. Die Nachbeobachtung im Rahmen der Studie endet 5 Jahre nach der Operation oder bei nachgewiesener Tumor-Progression.

11.7 Anforderung an den Behandlungsplan

Die erfolgreiche Teilnahme an der Studie ist an folgende Voraussetzungen geknüpft:

- Registrierung der Patienten entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien
- Aushändigung der Patienteninformation und Vorliegen der Einwilligung
- Vollständige Dokumentation der klinischen Daten prä-, intra- und postoperativ
- Einhalten des Behandlungsplans
- Einschluss (ausgedehnte Lymphadenektomie): mindestens 10/12 Feldern ausgeräumt, Gesamtanzahl der entfernten Lymphknoten ≥ 12
- Einschluss (eingeschränkte Lymphadenektomie): 4/4 Feldern ausgeräumt, Gesamtanzahl der entfernten Lymphknoten ≥ 4
- Ü Übermittlung der vollständigen histopathologischen und klinischen Daten
- Regelmäßige Nachkontrollen gemäß den Vorgaben

12 Dauer der Studienteilnahme

12.1 Ende der regulären Studienteilnahme

Die reguläre Studienteilnahme des Patienten endet bei Tumorfreiheit nach einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit. Bei Auftreten einer Tumorprogression ist der Zeitpunkt des klinischen, radiologischen oder histologischen Nachweises für das Ende der Studienteilnahme entscheidend. Weitere Informationen über den klinischen Verlauf und weitere Therapie sind wünschenswert (z. B. durch Übermittlung von Arztbriefen).

12.2 Nachträglicher Ausschluss

Ein nachträglicher Ausschluss kann nach Eingang des histopathologischen Befundberichtes erfolgen, wenn hierbei Zeichen für eine mangelnde Radikalität des operativen Vorgehens bestehen.

Gründe für einen Ausschluss sind:

- Bei der ausgedehnten LA wird Gewebe von mehr als 2 Felder nicht entfernt und untersucht
- Bei der ausgedehnten LA werden insgesamt weniger als 12 Lymphknoten histopathologisch nachgewiesen und untersucht
- Bei der eingeschränkten LA wird Gewebe von weniger als 4 Feldern nicht entfernt und untersucht
- Bei der eingeschränkten LA werden insgesamt weniger als 4 Lymphknoten histopathologisch nachgewiesen und untersucht

12.3 Vorzeitiges Ausscheiden

Die Gründe für ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie sind

- Der persönliche Wunsch des Patienten
- Kontaktverlust durch Ortswechsel
- Weigerung des Patienten zur Durchführung weiterer Nachsorgeuntersuchungen

12.4 Keine Gründe für einen Studienausschluss

Folgende Gegebenheiten stellen primär keine Kriterien für einen Ausschluss aus der Studie dar:

- Postoperative therapeutische Intervention (Chemotherapie, Strahlentherapie), die nicht im Studienprotokoll beschrieben sind
- Positive Absetzungsränder des Zystektomie-Präparates (R+-Resektion) und pT4b-Tumoren. Diese Gruppen können abschließend gesondert ausgewertet und analysiert werden

13 Erfassung der therapeutischen Effektivität

Während der Studie wird bei jedem Patienten zu den im Flowchart (Anhang 10) angegebenen Zeitpunkten die Wirksamkeit der Behandlung untersucht. Im Falle einer Progression erfolgt die Kontrolle der Tumormessungen über die Auswertung der in Kopie angeforderten Originalbefunde. Sollten hierbei Unklarheiten auftreten, erfolgt eine zentrale Referenzbeurteilung durch die Klinik für Radiologie des Universitätsklinikums Bonn. Alle Tumormessungen erfolgen in Zentimeter. Bei zweidimensionaler Messbarkeit eines Tumors werden die größte Tumorausdehnung und der zu dieser Linie senkrecht verlaufende größte Durchmesser bestimmt.

14 Ermittlung der Sicherheit

14.1 Erfassung unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse

sind Erkrankungen, Krankheitszeichen oder Symptome, die nach Einschluss des Patienten in die Studie eintreten oder sich verschlechtern.

Unerwartete unerwünschte Ereignisse

sind Ereignisse, die weder im Prüfplan noch in der Fachinformation oder Investigator's Brochure beschrieben sind.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden in folgenden Fällen als schwerwiegend definiert:

- Jeder Todesfall, unabhängig von der Todesursache, der innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der protokollgemäßen Therapie auftritt.
- Lebensbedrohliche /-bedrohende Erkrankungen
- Ereignisse, die zu einer permanenten Behinderung führen.
- Ereignisse, die eine Hospitalisierung erfordern oder einen Krankenhausaufenthalt verlängern.
- Sekundäre Malignome

Jedes unerwünschte Ereignis ist zu dokumentieren, unabhängig davon, ob nach Meinung des Prüfarztes ein ursächlicher Zusammenhang mit der Therapie besteht oder nicht. Die Dokumentation umfasst die Art des Ereignisses, Beginn, Dauer, Ausprägung/Schweregrad und Kausalität. Die Dokumentation erfolgt auf dem entsprechenden Bogen (Anhang 3).

Alle unerwünschten Ereignisse sind bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung zu verfolgen.

Der Prüfarzt hat jedes schwerwiegende und/oder unerwartete unerwünschte Ereignis innerhalb 24 Stunden telefonisch oder per Fax an eine der folgenden Adressen zu melden:

PD Dr. J. med. Leißner
Kliniken und der Stadt Köln
Klinikum Holweide
Neufelder Str. 32
51067 Köln
Tel. 0221/89 07-27 01
Fax 0221 /89 07-27 06
leissner@uni-bonn.de

Prof. Dr. med. J. Gschwend
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Urologische Universitätsklinik Ulm
Prittwitzstraße 43
89075 Ulm
Tel. 0731 – 50027808
Fax 0731 – 50033166
juergen.gschwend@medizin.uni-ulm.de

Bei Todesfällen sollte nach Möglichkeit eine Kopie des Autopsieberichts beigelegt werden.

Ausnahmenregelung

Im Rahmen dieser Studie sollen die folgenden schwerwiegenden Ereignisse von der Meldepflicht ausgenommen werden:

- Schwerwiegende oder unerwartete Ereignisse, die nach der Registrierung, jedoch vor Behandlungsbeginn eintreten
- Eine Hospitalisierung im Zusammenhang mit therapeutischen Maßnahmen (z. B. thromboembolische Komplikationen, Lymphozelen, Bluttransfusionen)

Der Studienleiter wird die für ihn zuständige Ethikkommission über die gemeldeten Ereignisse in Kenntnis setzen. Die Prüfarzte sind für die ggf. erforderlichen Mitteilungen an die lokalen Ethikkommissionen verantwortlich.

Unerwartete, bisher nicht bekannte Ereignisse, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Studie nicht auszuschließen ist, werden den Studienteilnehmern unverzüglich mitgeteilt.

14.2 Erfassung operativer Komplikationen

Der Einfluss der ausgedehnten Lymphadenektomie auf den postoperativen Verlauf wird durch Dokumentation der Menge der Lymphdrainage und regelmäßiger Kontrollen des Serum-Eiweiss-Spiegels registriert. Darüber hinaus sollten alle weiteren Ereignisse und insbesondere Komplikationen, die in direkten Zusammenhang mit der Ausdehnung der Lymphadenektomie zu bringen sind, dokumentiert (Anhang 3) und direkt an die Studienzentrale gemeldet werden.

14.3 Erfassung der Toxizität der Chemotherapie

Die Erfassung der Toxizität der Chemotherapie stellt kein Studienziel dar. Die Kombination von Gemcitabine und Cisplatin stellt einen Standard bei der Therapie des fortgeschrittenen Blasenkarzinoms dar, insofern ist davon auszugehen, dass Toxizität und Nebenwirkungen ausreichend bekannt und untersucht sind.

Zur Evaluation der Toxizität der Chemotherapie werden demnach folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Komplettes Blutbild
- Blutchemie: GOT, GPT, GPT, AP, LDH, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Gesamteiweiß
- Toxizitätsbeurteilung anhand der WHO-Skala am Ende jedes Zyklus

14.4 Studienabbruch

Als Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der gesamten Studie kommen in Frage:

- Entscheidung der Studienleitung bei unvermeidbaren Risiken und Toxizitäten unter Nutzen-Risiko-Abwägung
- Neue (wissenschaftliche) Erkenntnisse während der Laufzeit der Studie
- Nicht adäquate Rekrutierungsrate

Die Entscheidung über den Abbruch der Studie kann nur durch die Studienleitung (PD Dr. J. Leißner, Professor Dr. J. Gschwend) getroffen werden.

14.5 Statistische Methoden

Die statistische Analyse geht in erster Linie von dem Vergleich des progressionsfreien Intervalls der Gruppen eingeschränkte versus ausgedehnte Lymphadenektomie aus. Die Basis für die Berechnung sind die in einer retrospektiven Studie zu dieser Problematik erhobenen Daten (13). Es wird dabei von einer progressionsfreien 5-Jahresüberlebensrate von 65% in der radikal operierten Patientengruppe und 50% in der Gruppe von Patienten ausgegangen, bei denen eine eingeschränkte Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Die Testgrößen werden wie folgt festgesetzt:

- Signifikanzniveau 0,05
- Zweiseitiger Test
- Power 90%
- Rekrutierungszeit 2 Jahre
- Nachbeobachtungszeit 5 Jahre
- 5-Jahresüberlebensraten 50% und 65%
- Fallzahl pro Gruppe 200 Patienten, Gesamtanzahl zu rekrutierender Patienten 400
- Dropout-Rate 5%

Die Schätzung der Fallzahl erfolgte primär nach dem Verfahren von Dupont und Plummer (18). Durch die zusätzliche Simulation wurde überprüft, dass die Power von 80% auch bei einer Dropout-Rate von 5% erreicht wird.

Im Rahmen der Studie soll in zweiseitiger Fragestellung die Frage beantwortet werden, ob eine ausgedehnte Lymphadenektomie der eingeschränkten Lymphadenektomie im Sinne einer verlängerten progressfreien Überlebenszeit überlegen ist.

H0: Überlebenszeit nach ausgedehnter Lymphadenektomie ist gleich der Überlebenszeit nach eingeschränkter Lymphadenektomie

H1: Überlebenszeit nach ausgedehnter Lymphadenektomie ist ungleich der Überlebenszeit nach eingeschränkter Lymphadenektomie

Die Hypothese wird mit einem Logrank-Test zum zweiseitigen Niveau 5% durchgeführt. Kollektiv für die primäre Analyse ist das Intention-to-Treat-Kollektiv (ITT), d. h. alle Patienten werden primär so ausgewertet, wie sie randomisiert wurden. Diese Auswertung wird zusätzlich mit den Patienten wiederholt, die die Studie gemäß Protokoll beendet haben. Qualitativ abweichende Ergebnisse zwischen beiden Tests sind bei der Auswertung ausführlich zu diskutieren.

15 Datenmanagement

Alle patientenbezogenen Daten werden in anonymisierter Form erfasst. Jeder Patient ist durch die studieninterne Patientenummer, die bei der Registrierung zugewiesen wird, unverwechselbar gekennzeichnet. Der Prüfarzt führt eine vertrauliche Patientenliste, in der die Kenndaten mit dem vollen Patientennamen verbunden sind.

Die Datenerhebung erfolgt anhand von Prüfbögen, die von der Studienleitung nach Unterzeichnung der Prüfvereinbarung zur Verfügung gestellt werden. Die Bögen werden in Patientendokumentationsmappen so angeordnet, dass für jeden Untersuchungszeitpunkt die jeweils notwendigen CRF gebündelt vorliegen. Es handelt sich um selbstdurchschreibende Sätze, deren Original an die Studienzentrale gesandt wird, während der Durchschlag in der Mappe verbleibt. Entsprechende Muster befinden sich im Anhang (Anhang 2-5,11). Die Bögen sind mit wasserfestem Kugelschreiber auszufüllen, Bleistifteintragungen sind nicht erlaubt. Korrekturen sind wie folgt vorzunehmen: Der falsche Eintrag wird mit einer einfachen Linie so durchgestrichen, dass der falsche Wert weiterhin lesbar ist. Die korrekte Information wird daneben eingetragen und vom Prüfarzt mit Datum paraphiert und ggf. mit Angabe des Grundes der Korrektur versehen. Datenfelder, die wegen fehlender Information nicht ausgefüllt werden können, sind zu streichen und ggf. zu kommentieren.

Die Bögen sind zeitnah, d. h. unmittelbar nach Entstehung der Daten, auszufüllen und anschließend vom Prüfarzt zu kontrollieren, mit Datum zu unterschreiben und der Studienzentrale zuzuleiten.

Die Studienzentrale überführt die Daten mittels einfacher Datenerfassung in eine studieninterne Datenbank. Die Überprüfung der Richtigkeit der Daten erfolgt durch Range-, Validitäts- und Konsistenzchecks, welche weitgehend auf Datenbankebene installiert sind, so dass Falscheingaben verhindert werden. Nicht plausible oder fehlende Daten werden nach Rücksprache mit dem Prüfarzt korrigiert bzw. ergänzt. Die Korrekturbelege werden zusammen mit den Studienunterlagen aufbewahrt. Am Studienende wird nach Eingabe aller Eintragungen die Datenbank geschlossen und die Daten an den auswertenden Statistiker übergeben bzw. mit der dann aktuell vorliegenden Version des Statistikprogrammpaketes SPSS ausgewertet.

Die Originale aller zentralen Studiendokumente einschließlich Dokumentationsbögen werden in der Studienzentrale für mindestens 15 Jahre, bzw. entsprechend den jeweils geltenden gesetzlichen Aufbewahrungsfristen, nach Erstellung des Abschlussberichts aufbewahrt. Der Leiter des Prüfzentrums bewahrt die angefallenen administrativen Dokumente (Schriftverkehr mit Ethikkommission, Überwachungsbehörde, Studienleitung, Studienzentrale), die Patientenidentifikationsliste, die unterschriebenen Einwilligungserklärungen, Kopien der Dokumentationsbögen und der allgemeinen Studiendokumentation (Protokoll, Amendments) für die oben genannte Zeit auf. Originaldaten der Studienpatienten (Krankenakten) sind entsprechend der für die Prüfzentren gültigen Archivierungsfrist, aber nicht weniger als 15 Jahre aufzubewahren.

16 Qualitätssicherung

Die Studienleitung wird einmal jährlich den Stand der Patientenrekrutierung und die Qualität der Dokumentation und der Behandlung überprüfen. Die Studienleitung entscheidet anhand der Kriterien unter 12.0 jährlich über die Fortführung der Studie. Die Studienzentrale überprüft mittels Monitoring stichprobenartig u.a. die Qualität der Studiendokumentation durch Einsichtnahme in die Originalkrankenunterlagen. Hierbei werden sämtliche relevanten Unterlagen auf Indikationsstellung, Vollständigkeit der Befunde, Behandlungsqualität, Qualität der Studiendokumentation und Nachsorgequalität untersucht.

Nach einem initialen Besuch des Monitors im Studienzentrum vor Start der Studie erfolgt nach Einbringen von 1-3 Patienten ein erstes Monitoring in den jeweiligen Studienzentren mit Überprüfung der Dokumentationsqualität. Es folgen in der Rekrutierungsphase der Studie weitere Besuche in Abhängigkeit der Anzahl der rekrutierten Patienten einer Klinik sowie vom Ergebnis vorangegangener Monitoringbesuche. In der Nachbeobachtungsphase sollte jährliche Besuche zur Überprüfung der Datenqualität ausreichend sein.

Einmal jährlich findet ein Studientreffen mit den beteiligten Zentren statt. Hierbei werden alle Aspekte der Studie inklusive aktueller Fragen und möglicher Probleme besprochen. Das erste Studientreffen findet unmittelbar vor Aktivierung der Studie statt.

Die Qualitätssicherung für den Einschluss der Patienten in die Studie erfolgt anhand der histopathologischen Befunde. Die Leiter der Institute für Pathologie, die zusammen mit den Urologischen Kliniken an der Studie teilnehmen, erklären sich dazu bereit, ihre Befunde in regelmäßigen Konsensustreffen der beteiligten Pathologen zu demonstrieren. Die endgültige Aufnahme eines Patienten in die Endauswertung erfolgt erst nach Sichtung des histopathologischen Befundes im Rahmen einer Konsensuskonferenz.

17 Ethische Grundlagen

Die Durchführung der Studie geschieht in Übereinstimmung mit der letzten Revision der Deklaration von Helsinki (2000 Edinburgh, Schottland).

Studienprotokoll, Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurden der für den Studienleiter zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt. Die Studie wird erst nach Erhalt des zustimmenden Votums begonnen.

Die Ethikkommission wird vom Studienleiter über alle Änderungen im Studienprotokoll, die die Sicherheit der Patienten beeinträchtigen könnten, umgehend informiert. Ferner wird die Kommission über alle gemeldeten schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse sowie über das reguläre oder vorzeitige Ende der Studie unterrichtet.

Die Prüfarzte sind verpflichtet, die für sie zuständige Ethikkommission zu konsultieren, bevor Patienten in die Studie aufgenommen werden. Ggf. ist es erforderlich, das Votum der lokalen

Ethikkommission abzuwarten und die Kommission wie oben über Protokolländerungen, unerwünschte Ereignisse und den Abschluss der Studie zu informieren.

Aufklärung der Patienten

Vor Aufnahme in die Studie (Randomisation) wird jeder Patient vom behandelnden Arzt über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der Studie informiert.

Einwilligung zur Studienteilnahme

Jeder Patient muss seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erklären. Dem Patienten muss dabei ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben werden, um vor der Einleitung von Studienmaßnahmen über seine Teilnahme zu entscheiden und offene Fragen zu klären. Die Einwilligungserklärung wird vom Patienten und vom behandelnden Arzt unterzeichnet.

Ein Muster der Patienteninformation und Einwilligungserklärung sind als Anhang 6 und 7 beigelegt. Äußere Form und Text sind den Gepflogenheiten des Prüfzentrums anzupassen. Auf Anforderung sind die endgültigen Formblätter der zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vorzulegen.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung liegen in zweifacher Ausfertigung vor. Ein Exemplar verbleibt beim Prüfarzt, das andere ist dem Patienten auszuhändigen.

VERWENDUNG, SPEICHERUNG UND WEITERGABE VON DATEN

Die Patienten werden darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in anonymer Form gespeichert und für wissenschaftliche Auswertungen verwendet werden. Die Patienten haben das Recht, über die gespeicherten Daten informiert zu werden.

18 Gesetzliche und administrative Regelungen

Die Empfehlungen der Guten Klinischen Praxis (s. ICH-GCP: International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practice), gültig seit dem 17.1.1997 werden berücksichtigt.

ABSCHLUSSBERICHT UND PUBLIKATION

Nach Abschluss der biometrischen Auswertung wird ein integrierter Bericht von der Studienleitung erstellt.

Der Bericht enthält den klinischen Bericht, den statistischen Bericht, Einzelwerttabellen und die Schlussfolgerungen. Er wird unterschrieben von der Studienleitung.

Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfallen. Die Erstautorenschaft erfolgt durch die Studienleitung. Coautorenschaften werden von der Anzahl der eingebrachten Patienten abhängig gemacht. Davon unabhängig werden in jeder Publikation die einzelnen Zentren mit den verantwortlichen Prüfarzten namentlich erwähnt. Die teilnehmenden Zentren erklären hierzu ihre Zustimmung. Die Studienleitung behält sich die Publikation von Zwischenergebnissen vor. Die Publikation von Teilergebnissen einzelner Zentren darf erst nach Publikation der gesamten Studienergebnisse durch die Studienleitung erfolgen.

Einhaltung des Protokolls

Das Studienprotokoll ist genau einzuhalten. Jede vom Prüfarzt zu vertretende Abweichung von den vorgesehenen Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen oder -zeitpunkten ist zu dokumentieren und zu begründen.

Protokolländerungen

Änderungen oder Ergänzungen des Studienprotokolls können nur von der Studienleitung veranlasst und autorisiert werden.

19 Literatur

- 1 Ghoneim MA, El-Mekresh MM, El-Baz MA, El-Attar IA, Ashamalla A.
Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases.
J Urol, 1997; 158: 393
- 2 Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S et al.
Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients.
J Clin Oncol, 2001; 19: 666
- 3 Sternberg CN, Calabro F.
Chemotherapy and management of bladder tumours.
BJU Int, 2000; 85: 559
- 4 Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Rossmann M, Gertenbach E, Thüroff JW, Huber C, Hohenfellner R.
Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience.
J Urol 1995; 153: 47
- 5 Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis.
Lancet, 2003 7;361(9373):1927-34
- 6 Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED.
Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer.
N Engl J Med, 2003 349(9):859-66
- 7 www.dgu.de
- 8 Bochner BH, Herr HW, Reuter VE.
Impact of separate versus en bloc pelvic lymph node dissection on the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens.
J Urol, 2001; 166: 2295
- 9 Herr HW.
Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens.
Cancer, 2002; 95: 668
- 10 International Union Against Cancer.
TNM Classification of Malignant Tumors, 6th edn. New York: J Wiley & Sons, 2002
- 11 Skinner DG.
Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference.
J Urol, 1982; 128: 34
- 12 Poulsen AL, Horn T, Steven K.
Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall.
J Urol, 1998; 160: 2015

- 13 Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK.
Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder - significance for staging and prognosis.
BJU Int, 2000; 85: 817
- 14 Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF.
Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer.
J Urol, 2002; 167: 1295
- 15 Tajima A, Kameyama S, Kawabe K, Aso Y, Ishikawa A, Ushiyama T et al.
What is the role of pelvic lymph node dissection in bladder cancer?
In: Lymph node surgery in Urology. Donohue JP (Ed), 1995 Isis Medical Media Ltd., Chapter 6, pp 43-50
- 16 Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M et al.
Extended Radical Lymphadenectomy in Patients with Urothelial Bladder Cancer: Results of a Prospective Multicenter Study
J Urol, 2004; 171: 139
- 17 Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF.
Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study.
J Clin Oncol, 2000 18(17): 3068
- 18 Dupont WD, Plummer WD.
PS power and sample size program available for free on the Internet.
Controlled Clin Trials, 1997; 18: 274

20 Anhang

20.1 Liste potentieller Prüfzentren

20.2 Registrierungsbogen

20.3 Patientendokumentation

20.4 Erfassungsbogen für adjuvante Chemotherapie

20.5 Dokumentationsbogen für die histopathologische Befundung

20.6 Einverständniserklärung

20.7 Aufklärungsformular

20.8 Schema für die Lymphadenektomie zur Verwendung im Operationsaal und Legende zur Übermittlung an die Pathologie

20.9 Protokoll für die histopathologische Aufarbeitung der Präparate

20.10 Untersuchungsübersicht

20.11 Nachbeobachtungsbogen

20.12 Prüfvereinbarung

20.13 Screening-Liste