

**Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Analyse der Anwendung der intraoperativen photodynamischen Diagnostik beim  
Harnblasenkarzinom**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Von **Mohamad Hatem Albarghouth, geb. Barghos**

geboren am 31.03.1986 in Rostock

Betreuer:

1. Prof. Dr. med. habil. Amir Hamza
2. Univ.-Prof. Dr. med. Paolo Fornara

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Dirk Vordermark
2. Prof. Dr. med. Jens-Uwe Stolzenburg

03.09.2019

31.07.2020

## Referat

Einleitung: Blaulichtzystoskopie mit photodynamischer Diagnostik (Hexvix®; HAL) und Weißlichtzystoskopie finden heutzutage weit verbreitet Anwendung zur Diagnostik und Therapie der primären oberflächlichen Harnblasenkarzinome. Wir untersuchten beide Methoden hinsichtlich ihres Effekts auf Rezidiv-Rate, Residualtumor-Rate in der Nach-Resektion sowie Progressionsfreies-Überleben unter der neuen Definition der Progression nach EORTC-Risikoklassifizierung.

Material und Methoden: Retrospektive Studie mit einem Kollektiv von 98 Patienten, die im Zeitraum von 10/2014 bis 02/2018 wegen eines primären Harnblasentumors entweder per WL-TURB (49 Patienten) oder BL-TURB mit PDD (49 Patienten) operiert wurden.

Ergebnisse: Es konnten folgende Ergebnisse unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischem Befund dargestellt werden.

- Residualtumor: (BL-Gruppe 13,95 % vs. WL-Gruppe 32,6 %,  $p = 0,02$ , OR 3,8, CI 95 % (1,17-12,85)).
- 3-Monates-Rezidivfreies-Überleben: (BL-Gruppe 87,7 % vs. WL-Gruppe 67,4 %  $p = 0,02$ , HR 3,18, CI 95 % (1,20-8,42)).
- 1-Jahres-Rezidivfreies-Überleben: (BL-Gruppe 77,6 % vs. WL-Gruppe 55,1 %,  $p = 0,015$  HR 2,56, CI 95 % (1,20-5,45)).
- 1-Jahres-Progressionsfreies-Überleben: (BL-Gruppe 95,9 % vs. WL-Gruppe 79,6 %  $p = 0,03$ . HR 5,23, CI 95 % (1,11-24,53)).

Schlussfolgerung: Die Verwendung von PDD (HAL) im Vergleich mit Weißlichtzystoskopie senkt signifikant das Risiko für Residualtumore. Das 3- und 12-Monates-Rezidivfreie Überleben insbesondere bei niedrigen- sowie mittleren Risiko-Tumoren und das 1-Jahres-Progressionsfreie-Überleben insbesondere bei den hohen Risiko-Tumoren werden signifikant verlängert.

Unter kritischer Auswahl von Risikopatienten im täglichen Alltag stellt die PDD-TURB eine sinnvolle Ergänzung der etablierten transurethralen Resektion mit Weißlicht von oberflächlichen Harnblasentumoren dar.

**Albarghouth, Mohamad Hatem: Analyse der Anwendung der intraoperativen photodynamischen Diagnostik beim Harnblasenkarzinom, Halle (Saale), Univ., Med. Fak.; Diss., 78 Seiten, 2019**



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Ätiologie	1
1.3	Pathologie	2
1.4	Pathologische Klassifikation	3
1.5	Klinische Symptomatik	5
1.6	Diagnostik des Harnblasenkarzinoms	5
1.6.1	Labordiagnostik	5
1.6.2	Bildmorphologische Diagnostik	6
1.6.3	Zystoskopie	6
1.7	Therapie	7
1.7.1	Transurethrale Resektion der Blasen Tumoren (TURB)	7
1.7.2	Postoperative Chemotherapie-Frühinstillation nach TUR-B	9
1.7.3	En-bloc Resektion	9
1.7.4	Technische Alternativen zur TURB	9
1.7.5	Verfahren zur verbesserten zystoskopischen Erkennung von Tumoren	10
1.7.6	Adjuvante intravesikale Chemo- und Immuntherapie	14
1.7.7	Radikale Zystektomie	16
1.7.8	Adjuvante Radiotherapie	22
1.7.9	Adjuvante Chemotherapie	23
1.8	Nachsorge	24
2	Zielstellung	28
3	Material und Methodik	28
3.1	Patienten	28
3.2	Operative Verfahren	30
3.2.1	WL-TURB	30
3.2.2	BL-TURB	30
3.3	Statistik	31
3.3.1	Chi-Quadrat-Test	32
3.3.2	Kaplan-Meier-Überlebensraten	32
3.3.3	T-Test für zwei unabhängige Stichproben	32
3.3.4	Logistische Regression	33
3.3.5	Überlebenszeitanalyse: Cox-Regression	33
4	Ergebnisse	33
4.1	Präoperativ erfasste Daten	33

4.1.1	Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	33
4.1.2	Verteilung in Altersgruppen	34
4.1.3	Diagnosestellung	35
4.1.4	Mitomycin Frühinstillations-Therapie	36
4.1.5	Makro- sowie Mikrohämaturie	36
4.1.6	Geschlecht der Patienten	37
4.2	Intraoperativ erfasste Daten	38
4.3	Postoperativ erfasste Daten	38
4.3.1	Histologie	38
4.3.2	Subgruppierung nach niedrigem + mittlerem gegenüber hohem Risiko	40
4.3.3	Residualtumor	40
4.3.4	Rezidiv im 1. Jahresquartal	43
4.3.5	Rezidiv im 2. Jahresquartal	45
4.3.6	Rezidiv im 3. Jahresquartal	46
4.3.7	Rezidiv im 4. Jahresquartal	46
4.3.8	Rezidivfreies-Überleben (RFS)	47
4.3.9	Mittelwert des Zeitpunktes des Rezidivs	53
4.3.10	Progression	54
4.3.11	1-Jahres-Progressionsfreies-Überleben (PFS)	55
4.3.12	Mittelwert des Zeitpunktes des Progresses	58
5	Diskussion	59
6	Zusammenfassung	69
7	Literaturverzeichnis	70
8	Thesen	78

## Abkürzungen und Zeichen

PDD	Photodynamische Diagnostik
WL-TURB	Weißlicht-Transurethrale Resektion des Harnblasentumors
BL-TURB	Blaulich-Transurethrale Resektion des Harnblasentumors
%	Prozent
<	kleiner als
>	größer als
WHO	World Health Organisation
gGmbH	gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung
n	Anzahl oder Stichprobenumfang
t	Testprüfgröße beim t- Test (statistisch)
RKI	Robert-Koch-Institut
Nr.	Nummer
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
EAU	European Society of Urology
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
WL	Weißlicht
BL	Blaulich
nm	Nanometer
lig.	Ligamentum
bzw.	beziehungsweise
HAL	Hexaminolevulinat
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
PFS	Progression-free survival
RFS	Recurrence-free survival
HR	Hazard Ratio
OR	Odds-Ratio
YAG	yttrium-Aluminium-Garnet
Ref.	Referenzgruppe
Exp(B)	entsprechend der Odds-Ratio in der logistischen Regression
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
CIS	Carcinoma in situ
Untersuchungsgruppe	Blaulich-Gruppe
Kontrollgruppe	Weißlicht-Gruppe

1. Quartal	erstes Jahresquartal (zwischen dem Anfang des 1. und dem Ende des 3. Monats des Jahres)
2. Quartal	zweites Jahresquartal (zwischen dem Anfang des 4. Und dem Ende des 6. Monats des Jahres)
3. Quartal	drittes Jahresquartal (zwischen dem Anfang des 7. Und dem Ende des 9. Monats des Jahres)
4. Quartal	viertes Jahresquartal (zwischen dem Anfang des 10. Und dem Ende des 12. Monats des Jahres)
CI	Confidence interval
SPK	suprapubischer Katheter
RCT	randomized controlled trial
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen
N1	Vorhandensein von positiven Lymphknoten



# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom ist der siebent häufigste Tumor bei Männern und der 17.-häufigste bei Frauen. Jedes Jahr erkranken etwa 28.000 Menschen in Deutschland an einer malignen Neubildung der Harnblase (Fernández, 2016). Das Urothelkarzinom der Harnblase tritt häufiger in der westlichen Welt auf (Jemal et al., 2011). Im Jahr 2013 erkrankten etwa 22.300 Männer und 7.200 Frauen an Harnblasenkrebs. Die altersstandardisierte Inzidenz für Krebserkrankungen der Harnblase hat sich in Deutschland für beide Geschlechter nach einem kontinuierlichen Anstieg über mehr als drei Jahrzehnte erst in den letzten Jahren stabilisiert. Die Sterblichkeit ist in Deutschland seit Anfang beziehungsweise Mitte der 1990er Jahre deutlich rückläufig. Bei Männern ist die Mortalitätsrate aktuell eine der niedrigsten in der gesamten Europäischen Union. Regionale Unterschiede in der Sterblichkeit innerhalb Deutschlands zeigen sich für beide Geschlechter in ähnlicher Form. In den neuen Bundesländern sowie in Bremen liegen die Sterberaten deutlich höher als im Süden Deutschlands. Das mittlere Erkrankungsalter für Männer liegt bei 71,9 Jahren und bei 73,4 Jahren für Frauen. Im Jahr 2013 lag das mittlere Sterbealter in Deutschland für Männer bei 77,8 Jahren und bei 80,3 Jahren für Frauen (Robert Koch-Institut, 2016).

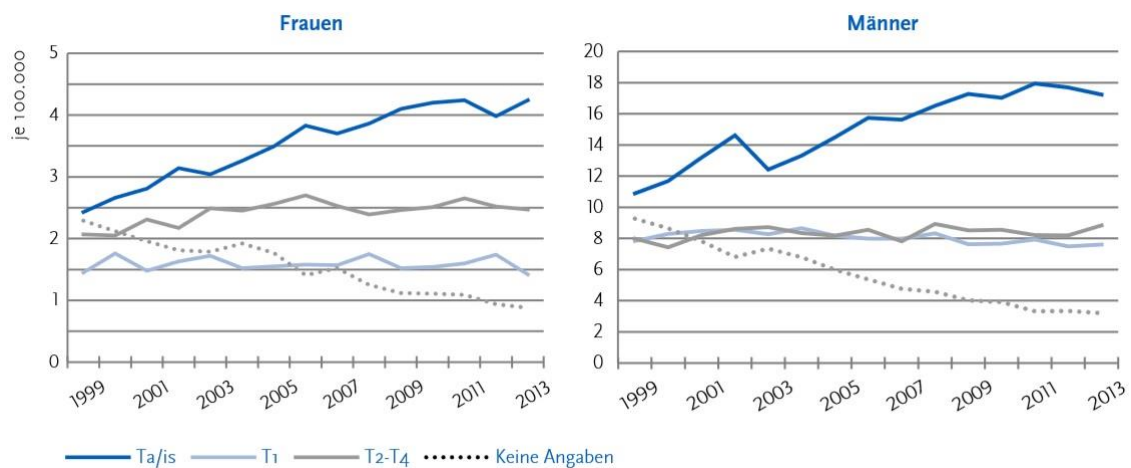


Abbildung 1 Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten in EU je 100.000 Einwohner (RKI, 2016)

## 1.2 Ätiologie

Tabakrauchen ist der wichtigste Risikofaktor für Blasenkrebs und ist verantwortlich für etwa 50 % der Fälle (Fernández, 2016). Es gab ein 4-fach erhöhtes Risiko für aktiver Tabakraucher und 2,22-fach für ehemaliger Tabakraucher für den Zeitraum 1995-2006 in den USA (Freedman et al., 2011). In einer Befragung urologischer Patienten gaben zwar fast alle einen

Zusammenhang zwischen Rauchen und Lungenkrebs an, aber nur 34 % davon wussten, dass Blasenkrebs durch Rauchen verursacht werden kann (Nieder et al., 2006).

Als gesichert für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms gelten chemische Kanzerogene aus der Farbindustrie aus der Gruppe der aromatischen Amine (Benzin,  $\beta$ -Naphthylamin und 4-Aminobiophenyl) sowie Medikamente wie Phenacetin, Cyclophosphamid und Chlornaphazin (Vineis und Pirastu, 1997; Samanic et al., 2008).

Eine erhöhte Inzidenz, vor allem des Plattenepithelkarzinoms, liegt bei der Kombination von chronischen Harnwegsinfekten mit einer Blasenschleimhautirritation durch Blasensteine oder Dauerkatheterableitung vor (Huland und Friedrich, 2006).

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms stellen die Bilharziose und die Balkanephropathie dar (Rübben und Otto, 2001).

Ebenso gilt Strahlentherapie im Beckenbereich als ein Risikofaktor für ein Harnblasenkarzinom (Fernández, 2016).

### 1.3 Pathologie

95 % der Harnblasenkarzinome sind Urothelkarzinome. Prinzipiell wird das Urothelkarzinom in der aktuellen WHO-Klassifikation (2016) in invasive und nichtinvasive Tumore differenziert (Humphrey et al., 2016).

Der Befall der Seitenwand sowie der Hinterwand liegt bei 70 %, des Harnblasenhalses und Trigonums bei 20 % und der Vorderwand bei 10 %. Initial wächst das Harnblasenkarzinom exophytisch oder flach. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium werden die Harnblasenmuskulatur und die Nachbarorgane infiltriert (Manski, 2017).

Betroffene Lymphknotenmetastasen sind die iliakalen, obturatorischen, präsakralen und aortalen Lymphknotengruppen. Die Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung liegt bei 5 % bei pT1, 30 % bei pT2 und 60 % bei pT3b. Die Tumormanifestation am Trigonum geht mit einem höheren Risiko für Lymphknotenmetastasen (HR 1,83) und einer erhöhten Sterblichkeit (HR 1,68) einher (Svatek et al., 2014).

Ferner kann das Harnblasenkarzinom in die Knochen, die Leber, die Lunge, das Peritoneum und das Gehirn metastasieren (Manski, 2017).

Nichtinvasive Urotheltumore können in flache und papilläre Läsionen unterschieden werden. Beide Typen können ein weites Spektrum der Atypie aufweisen (von reaktiv bis hochgradig maligne) (Manski, 2017).

Das mikropapilläre Urothelkarzinom ist eine sehr aggressive Variante und findet sich bei 0,5-6 % aller Urothelkarzinome (Fernández und Schultz, 2016). Generell wird unabhängig vom Tumorstadium eine operative Therapie befürwortet, dies betrifft vor allem die

nichtmuskelinvasiven Tumore, bei denen durch eine frühe radikale Zystektomie ein deutlich besseres Überleben gegenüber einer intravesikalen Therapie erreicht wird (Kamat et al., 2007). Das sarkomatoide Karzinom ist eine seltene (<1 %) Form des Urothelkarzinoms und geht unabhängig von der Therapie mit einer schlechten Prognose einher (26 % krankheitsspezifisches Überleben nach 10 Jahren) (Wang et al., 2010).

Papilläre Neoplasie mit niedrig malignem Potential (PUNLMP): Diese Läsionen sind nicht ausschließlich benigne. Ein Wiederauftreten einer PUNLMP-Läsion ist möglich. Das Risiko für eine Tumorprogression ist jedoch gering 0-4 % mit einer Rezidivrate von bis zu 25 % (Chen et al., 2012).

Das Plattenepithelkarzinom macht etwa 2 % des Harnblasenkarzinoms aus. Die Risikofaktoren für ein Plattenepithelkarzinom sind chronische Infektionen, Bilharziose oder Dauerkatheterisierung der Harnblase. Bei gleichem Tumorstadium ist die Prognose mit dem Urothelkarzinom vergleichbar (Manski, 2017).

Das Adenokarzinom macht etwa 1 % des Harnblasenkarzinoms aus. Es entsteht entweder primär in der Harnblase, ausgehen vom Urachus oder im Rahmen von Harnableitungen mit Darmabschnitten, oder sekundär als Metastase (Manski, 2017).

Eine Sonderform stellt das Carcinoma in situ dar, welches einen niedrigen Differenzierungsgrad und einen Verlust der Epithelschichtung aufweist (Zöller und Ringert, 2004). Obwohl diese Läsion auf die Blasenmukosa beschränkt ist, handelt es sich um eine Tumormanifestation mit einem Progressionsrisiko von 80 % und schlechter Prognose (Jocham und Miller, 2003).

#### 1.4 Pathologische Klassifikation

Die neue klinische Einteilung (TNM) gemäß der neuen WHO-Klassifikation (UICC) 2017 wird in der Tabelle Nr. 1 angezeigt.

Tabelle 1 klinische Einteilung (TNM) laut WHO-Klassifikation 2017

Klassifikation	Tumor
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht bewertet werden
<b>T0</b>	Kein Nachweis von Primärtumor
<b>Ta</b>	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
<b>T1</b>	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
<b>T2</b>	Tumor dringt in Muskularis propria ein
<b>T2a</b>	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
<b>T2b</b>	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äußere Hälfte)
<b>T3</b>	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
<b>T3a</b>	Mikroskopisch
<b>T3b</b>	Makroskopisch (Extravesikale Masse)
<b>T4</b>	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
<b>T4a</b>	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
<b>T4b</b>	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand
<b>N</b>	<b>Regionale Lymphknoten</b>
<b>NX</b>	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
<b>N0</b>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
<b>N2</b>	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
<b>N3</b>	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Grading nach WHO 2004/2016:

- Urotheliales Papillom
- Papilläre Neoplasie mit niedrig malignem Potential (PUNLMP)
- low grade (entspricht G1): gut differenziert und (Anteile von G2): mäßig differenziert
- high-grade (entspricht Anteile von G2 und alle G3): schlecht bis undifferenziert.

Das T-Stadium beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors und die Infiltrationstiefe. Von besonderer Bedeutung für die Therapieentscheidung ist die Unterscheidung in oberflächliche (CIS, Ta, T1) und invasiv wachsende Tumoren (T2), welche die Blasenmuskulatur infiltrieren (Jocham und Miller, 2003).

Zirka 70 % der Urothelkarzinome liegen oberflächlich und sind meist nichtmuskelinvasiv (Fernández und Schultz, 2016). Die Fünfjahresüberlebensrate der pTa-Tumoren beträgt 95 % mit einer Progressionsrate von 5 %. Tumorrezidive sind jedoch mit 65-85 % häufig.

Die Fünfjahresüberlebensrate der pT1-Tumoren liegt bei 70 %. Die Tumorprogressionsrate beträgt bei pT1-Tumoren durchschnittlich 30 % und erreicht bei High-grade-Tumoren 50 % (Zöller und Ringert, 2004).

## 1.5 Klinische Symptomatik

Bei oberflächlichen Harnblasentumoren treten bei 80 % der Patienten schmerzlose, meist intermittierende Hämaturien auf. Seltener liegen Zeichen einer Blasenirritation wie Harndrang, Pollakisurie und Dysurie vor (Martini, 2016). Ansonsten können Unterbauchtumor, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, Harnstau, Gewichtsverlust und Nachtschweiß Zeichen eines fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms darstellen (Manski, 2017).

## 1.6 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms

### 1.6.1 Labordiagnostik

- **Urinsediment:**

Es liegt meistens ein Nachweis von (Mikro)Hämaturie vor.

- **Urinzytologie:**

Urinzytologie ist ein sehr spezifisches, nicht-invasives diagnostisches Verfahren, bei dem gefärbte Urinausstriche mikroskopisch untersucht werden, um das Vorhandensein von abgeschilferten malignen Urothelzellen nachzuweisen (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

Das Vorhandensein der Urinzytologie ist von der Größe und der Ausdehnung des Harnblasenkarzinoms unabhängig. Bei großen exophytischen Tumoren sowie bei ausgedehntem, flächenhaftem CIS steigt die Wahrscheinlichkeit einer positiven Urinzytologie an (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

Eine negative Urinzytologie schließt ein Harnblasenkarzinom nicht aus (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

Urinzytologisch sind high grade-Karzinome mit größerer Sicherheit festzustellen als low-grade-Karzinome, bei denen die Kernveränderungen sehr diskret sein können und die Sensitivität dementsprechend niedrig ist (Vom Dorp et al., 2011).

- **Urinmarker:**

Die Urinmarker können, zusätzlich zur oben genannten Diagnostik, die Erkennung von Harnblasentumoren in Risikogruppen verbessern und die Frequenz von Zystoskopien bei der Nachsorge von oberflächlichen Tumoren reduzieren (Manski, 2017).

Die generelle Anwendung der Urinmarkern zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms wird von der S3 Leitlinie nicht empfohlen (DGU, 2016).

*Tabelle 2 Sensitivität und Spezifität von Urinmarkern (Manski, 2017)*

Urinmarker	Sensitivität	Spezifität
NMP 22	47–100 %	55–98 %
BTA stat	29–83 %	56–86 %
ImmunoCyt	52–100 %	63–75 %

### 1.6.2 Bildmorphologische Diagnostik

Die orientierende Sonographie des oberen Harntraktes ermöglicht die Abklärung einer begleitenden Harnstauung als Zeichen eines lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms sowie die Diagnose sonstiger Ursachen einer Makrohämaturie wie z. B. Urolithiasis oder Raumforderung der Nieren (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

Das Harnblasenkarzinom erscheint als echogene Masse, welche in das Lumen ragt (Falsch-negativ 40 %, Falsch-positiv 10 %) (Manski, 2017).

Wenn eine bildgebende Abklärung des oberen Harntraktes bei Vorliegen eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (Primärbefund oder Rezidiv) indiziert ist, dann sollte eine CT-Urographie durchgeführt werden (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

Bei den Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom sollen Computertomographie des Abdomens (mit einer Spätphase), des Beckens und des Thorax mit Kontrastmittel durchgeführt werden (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

Ein kraniales CT oder eine Knochenszintigrafie sollen nur bei klinischer Symptomatik durchgeführt werden (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

### 1.6.3 Zystoskopie

Die Weißlicht-Zystoskopie der Harnblase stellt bisher den Standard in der primären Diagnostik des Harnblasenkarzinoms dar (Jocham et al., 2008).

Die Sensitivität und Spezifität der Weißlicht-Zystoskopie in der Detektion von Harnblasenkarzinomen ist jedoch limitiert und liegt Untersucher-abhängig zwischen 6-84 % (Sensitivität) und 43-98 % (Spezifität) (Jocham et al., 2008).

Vor allem die Diagnose kleiner papillärer Tumore sowie des Carcinoma in situ (CIS) ist mit der Weißlicht-Zystoskopie im Vergleich zur fluoreszenzbasierten Zystoskopie erschwert (Filbeck et al., 2002).

Es zeigten sich in vielen prospektiven randomisierten Studien durch die Anwendung der Blaulicht-Zystoskopie höhere Sensitivitätsraten im Vergleich zur Weißlicht-Zystoskopie (Stenzel et al., 2010; Hermann et al., 2011; Lapini et al., 2012; Yang, 2014)

## 1.7 Therapie

Die Therapieentscheidung des Harnblasenkarzinoms richtet sich nach unterschiedlichen Faktoren wie Tumorstadium, Tumorgrading, Anzahl der Befunde, Größe des Befundes, Rezidivprofil, Progressionsscore, Vorhandensein von Metastasen, Alter sowie Allgemeinzustand des Patienten (Manski, 2017).

### 1.7.1 Transurethrale Resektion der Blasentumoren (TURB):

Die Durchführung einer Zystoskopie mit transurethraler Resektion von Tumoren stellt sich als Standard-Therapie für nicht muskelinvasive Harnblasentumore dar. Es werden die Tumorgöße, die Ausdehnung des Befundes sowie die Anzahl der Befunde dokumentiert. Suspekte Befunde werden reseziert. Es sollte eine tiefe Resektion zur Erfassung der Muscularis propria sowie eine separate Resektion der Umgebung des Tumors durchgeführt werden, um Carcinoma-in-situ-Herde oder Dysplasien auszuschließen (Manski, 2017).

Zunächst wird jeder Blasentumor im Rahmen der transurethralen Resektion histologisch untersucht. Bei gut differenzierten, nicht muskelinvasiven Tumoren stellt sich dieses Therapieverfahren als Standard-Therapie dar (Jocham und Miller, 2003).

Nach Erfassung der Tumorgöße, der Tumoranzahl, der Rezidivrate, des T-Stadiums und des Gradings können das Rezidivrisiko und das Progressionsrisiko von oberflächlichen Harnblasentumoren erfasst werden.

*Tabelle 3 Rezidiv- sowie Progressionsscorezuordnung (Sylvester et al., 2006)*

Risikofaktor	Rezidivscore	Progressionsscore
<b>Tumoranzahl</b>		
1	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
<b>Tumorgöße</b>		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
<b>Tumorrezidivrate</b>		
Erstbefund	0	0
≤ 1 Rezidiv/Jahr	2	2
>1 Rezidiv/Jahr	4	2
<b>T-Stadium</b>		
Ta	0	0
T1	1	4

Risikofaktor	Rezidivscore	Progressionscore
Grading		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5

Für die EORTC-Risikoklassifizierung (Sylvester et al., 2006) wird die Summe aus der Tabelle Nr. 3 in der folgenden Tabelle Nr. 4 eingesetzt, um das Rezidiv- sowie Progressionsrisiko nach einem Jahr sowie nach 5 Jahren einzuschätzen.

*Tabelle 4 EORTC-Risikoklassifizierung (Sylvester et al., 2006)*

Rezidivrisiko	1 Jahr [%]	5 Jahre [%]
Niedrig (0 Punkte)	15	31
Intermediär (1–4 Punkte)	24	46
Intermediär (5–9 Punkte)	38	62
Hoch (10–17 Punkte)	61	78
Progressionsrisiko	1 Jahr [%]	5 Jahre [%]
Niedrig (0 Punkte)	0,2	0,8
Intermediär (2–6 Punkte)	1	6
Intermediär (7–13 Punkte)	5	17
Hoch (14–23 Punkte)	17	45

Eine Nachresektion nach zirka 4-6 Wochen sollte bei allen Tumoren (außer kleinen solitären Ta low grade), bei inkompletter initialer Resektion oder bei fehlender Muskulatur in der ersten Resektion durchgeführt werden, wobei die alten Narben nachreseziert werden (EAU, Guidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-TaT1-CIS, 2018).

Zusätzlich soll bei Patienten mit positiver Zytologie ohne sichtbaren Tumornachweis, bei Carcinom-in-situ-Tumoren sowie bei T1/High-grade-Tumoren Quadrantenbiopsien mit einer standardisierten Gewebegewinnung aus den verschiedenen Blasenabschnitten durchgeführt werden (Jocham und Miller, 2003). Biopsien der prostatistischen Harnröhre sollten bei den Patienten mit positiver Zytologie und unauffälligem restlichen Harntrakt entnommen werden (Schmeling, 2016). Bei T1-High grade-Tumoren der Harnblase werden in 11,7 % der Fälle CIS in der Harnröhre nachgewiesen (Palou et al., 2012).



### 1.7.2 Postoperative Chemotherapie-Frühinstillation nach TUR-Blase:

Eine postoperative Frühinstillationstherapie bei klinisch nicht-muskelinvasivem Blasentumor sollte durchgeführt werden, sofern weder eine ausgeprägte Blutung noch eine Blasenperforation vorliegt. Hierbei kommen verschiedene Zytostatika wie Mitomycin C, Doxorubicin, Thiotepa, Ethoglucid und Epirubicin sowie der Immunmodulator Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) zum Einsatz (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

Der ideale Frühinstillationszeitpunkt liegt innerhalb der ersten sechs Stunden postoperativ mit einer empfohlenen Einwirkzeit von 2 Stunden (Abern et al., 2013).

Die perioperative Gabe von Mitomycin 40 mg als Single-Shot führt zu einer Reduktion der Rezidivrate um 40 % (Sylvester et al., 2004).

Es existieren bis dato keine Daten, die den Einfluss der Frühinstillation auf die Progressionsrate als primären Endpunkt im Rahmen randomisierter Studien oder Metaanalysen untersucht haben (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

### 1.7.3 En-bloc Resektion:

Die en-bloc Resektion gelingt mit einem monopolaren Haken, mit der Schlinge oder mit Lasertechnik. Sie bietet den Vorteil der verminderten Tumorzellenaussaat und verbessert die pathologische Untersuchung. Es fehlen aber vergleichende Studien (Manski, 2017).

### 1.7.4 Technische Alternativen zur TURB:

- **Laser:**

Es kommen neue Therapieverfahren mit einer thermischen Zerstörung von Tumorarealen durch Elektrokoagulation oder durch den Einsatz von Lasern (z. B. Neodymium-YAG oder Holmium-YAG) zur Therapie von Harnblasenkarzinomen in Frage. Diese können entweder in Kombination mit einer TURB oder als alleinige Therapie, besonders bei kleinen papillären Ta-Tumorrezidiven, durchgeführt werden (Herr et al., 2007).

Nachteilig bei der Fulguration sind die fehlende histologische Beurteilung, die erhöhte Perforationsrate, besonders beim Neodymium-YAG Laser sowie die höheren Kosten (Schmeling, 2016).

- **Hydrojet**

Als innovatives Resektionsverfahren soll das Hybrid-Knife in der Lage sein, kleinere Tumore en-bloc zu entfernen. Dabei wird mit einem relativ hohen Druck von ca. 30 Bar

ein Wasserkissen unter den Tumor durch die Schleimhaut gespritzt. Dies erzeugt ein Abheben des Tumors von der Muskulatur. Hierbei kann der Tumor mit einem monopolaren Schneidinstrument entfernt werden. Von Vorteil sind die Vermeidung einer Tumorzellverschleppung sowie die bessere Beurteilbarkeit der Resektionsränder. Nachteilig sind die fehlende Durchführbarkeit bei ungünstig lokalisierten Tumoren sowie bei großen Tumoren. Klinische Studien sind derzeit in Arbeit (Schmeling, 2016).

### 1.7.5 Verfahren zur verbesserten zystoskopischen Erkennung von Tumoren

- Photodynamische Diagnostik

- Vordergrund:

Die Erkennungsrate von Harnblasentumoren liegt bei Verwendung von WL-Zystoskopie, wobei die Tumore als Raumforderungen oder als gerötete Areale erkannt werden, nicht bei 100 %, da kleine papilläre Tumore und insbesondere das CIS nicht selten übersehen werden. So wurden in Quadranten-Biopsien aus normal aussehenden Schleimhautarealen Tumoren (insbesondere CIS) detektiert. Dies führt zum Auftreten von Rezidivtumoren aufgrund des noch Vorhandenseins des Residualtumors. Deshalb hat sich die photodynamische Diagnostik zur Verbesserung der Erkennung von Harnblasentumoren etabliert (Schmeling, 2016).

- Mechanismus:

Bei dieser Methode handelt sich um ein Real-time-Verfahren, basierend auf der verstärkten Akkumulation photosensibilisierender Moleküle in den neoplastischen Zellen. Die Photosensitizer geben Fluoreszenzlicht ab, wenn sie mit Lichtwellen im blau-violetten Längenbereich (375–440 Nanometer Wellenlänge) beleuchtet werden. Gewebe mit hohem Zellumsatz (Tumoren, aber auch entzündlichen Läsionen) imponieren rot, während sich normales gesundes Gewebe blau-grün darstellt. So können z. B. flache oder kleine papilläre Tumore, die unter WL-Zystoskopie nicht erkennbar sind, visualisiert und gleichzeitig reseziert werden (Schmeling, 2016; Manski, 2017).

Anfang der 1990er-Jahre wurden Fluoreszenzfarbstoffe erstmals bei der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms eingesetzt. Derzeit sind 3 Photosensitizer beschrieben:

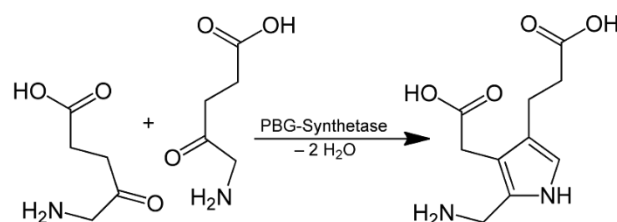


Abbildung 2 Aufbau von Porphobilinoen (PBG) (2 Moleküle  $\delta$ -Aminolävulinat  $\rightarrow$  PBG + 2 H<sub>2</sub>O)

(<https://de.wikipedia.org/wiki/5-Aminol%C3%A4vulins%C3%A4ure> Abrufdatum: 10.11.2018)

➤ **Deltaaminolevulinsäure (5-ALA):**

5-Aminolävulinsäure war die erste Substanz, die zur photodynamischen Diagnostik intravesikal eingesetzt wurde und gilt als Vorstufe des Häms in der Porphyrinsynthese. Hierbei reagieren durch die externe Zugabe von 5-ALA als Arzneimittel zwei Moleküle unter Abspaltung von Wasser zu Porphobilinogen. Das entstehende Porphobilinogen wird dann vom Mitochondrium ins Zytosol transportiert. Hier wird über drei weitere Zwischenstufen aus vier Molekülen Porphobilinogen das für die photodynamische Therapie bedeutsame Protoporphyrin IX gebildet. Dies wird in Geweben mit hohem Zellumsatz (Tumoren, aber auch entzündlichen Läsionen) bevorzugt eingebaut (van Hillegersberg et al., 1992). Zur vermehrten Anreicherung von 5-ALA in Tumorzellen ist die Synthese des Photosensibilisators Protoporphyrin IX aus 5-ALA im Vergleich zu gesunden Zellen begünstigt, da bestimmte Stoffwechselvorstufen des Protoporphyrin IX, Porphobilinogen und Uroporphyrinogen III, verstärkt gebildet werden (Kondo et al., 1993).

Der Abbau von Protoporphyrin IX zu Häm ist durch eine geringere Aktivität der Ferrochelatase in Tumorzellen gegenüber gesunden Zellen vermindert. Durch Belichtung mit geeigneten Lichtquellen nimmt Protoporphyrin IX Lichtenergie auf und überträgt sie auf Sauerstoff, der zum sehr reaktiven, toxischen Singulett-Sauerstoff transformiert wird (Peng et al., 2008). Die Anwendung von 5-ALA war nur in den klinischen Studien erlaubt.

➤ **Hexaminolevulinat (HAL):**

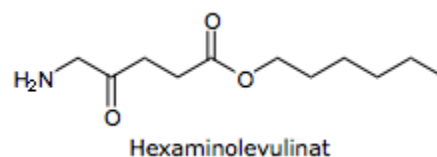


Abbildung 3 chemische Struktur von Hexaminolevulinat  $C_{11}H_{21}NO_3$ ,  $M_r$

(<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Hexaminolevulinat>)

Hexaminolevulinat ist ein vermehrt lipophiler Ester von ALA, der die Menge photoaktiver Porphyrine schneller und bei geringeren Dosierungen induzieren soll. Seit 2006 wurde das HAL (Hexvix®) in der klinischen Anwendung zugelassen.

- **Hypericin:** ist ein natürliches, aus dem Johanneskraut (*Hypericum perforatum*) gewonnenes Quinonderivat. Hypericin ist noch nicht in der klinischen Verwendung zugelassen.

- **Technik (HAL):**

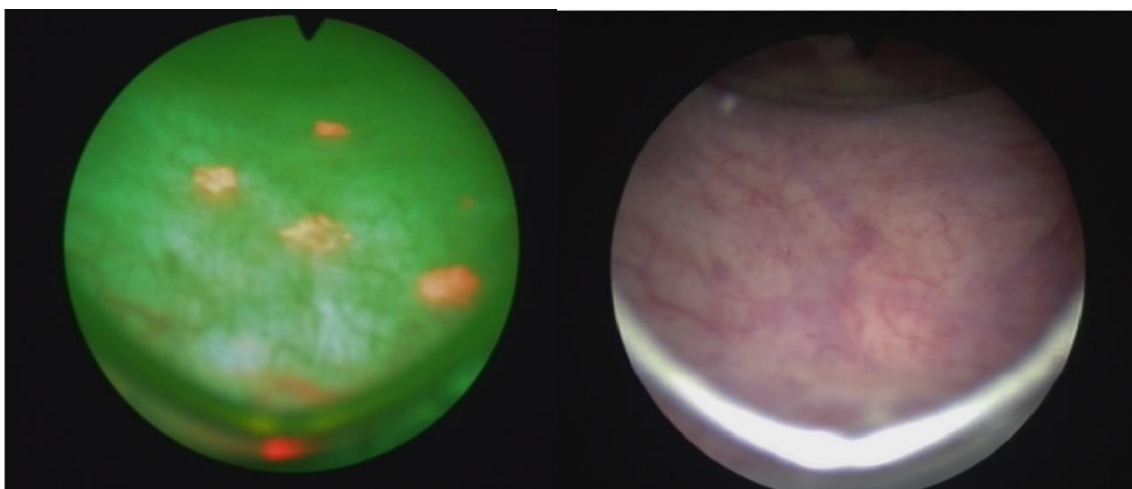
Die Harnblase wird eine Stunde vor der Operation mit Hexaminolevulinat (Hexvix®, HAL) inkubiert und dann wird die Zystoskopie der Blase mit weißem sowie blauem Licht (375–440 Nanometer Wellenlänge) durchgeführt.

Nach vorsichtiger WL-Zystoskopie ohne stärkere Manipulation erfolgt die Umstellung auf Blaulicht. Hier sollte zunächst der Blasenhals inspiziert werden. Dieser ist immer unspezifisch PDD-positiv. Sollte hier keine Positivität verzeichnet werden, muss die Technik oder die Dauer der präoperativen Instillation überprüft werden.

Die Blase muss mehrfach vorsichtig durchspült werden, um die grünliche Fluoreszenz des Urins zu eliminieren. Die gesamte Blase wird dann im PDD-Modus inspiziert.

Die Ureterenleiste und das Ostium sind ähnlich wie der Blasenhals oftmals unspezifisch PDD-positiv. Lateral und am Blasendach treten durch tangentialen Blick häufig falsch-positive PDD-Befunde auf. Hier kann durch leichte Impression der Blasenschleimhaut mit dem Zystoskop zwischen falscher und echter Positivität differenziert werden. Suspekte Areale können auch im PDD-Modus biopsiert oder reseziert werden (Schmeling, 2016).

Eine Limitierung der Fluoreszenzdiagnostik ist die variable Spezifität (33-71 %) aufgrund falsch-positiver Befunde in benignem Urothel bei Harnwegsinfekten bzw. nach BCG- oder Chemotherapie-Instillationen sowie kürzlich vorausgegangener TURB (Schmeling, 2016).



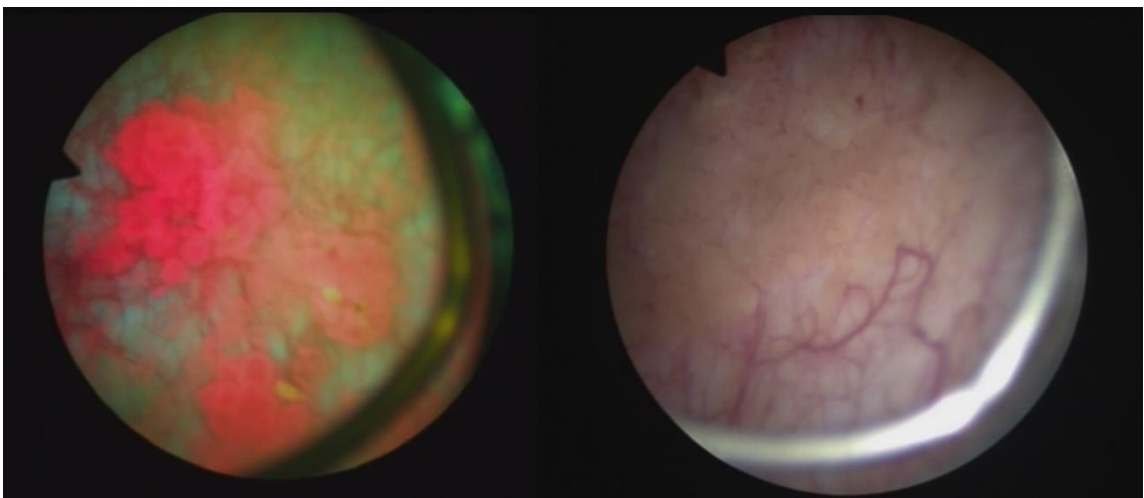
*Abbildung 4 BL-Zystoskopie links und WL-Zystoskopie rechts und (Klinikum St. Georg)*

▪ **Klinische Daten:**

Die Fluoreszenz-Zystoskopie zeigt eine 20 % höhere Tumor-Detektionsrate und eine um 40 % verbesserte Detektion von CIS (DGU, 2016).

Die HAL-gestützte TURB (HAL-TURB) zeigte in vielen prospektiv randomisierten Untersuchungen eine höhere Tumor-Detektionsrate im Vergleich zur WL-TURB (Stenzl et al., 2010; Hermann et al., 2011; Lapini et al., 2012; O'Brien et al., 2013; Burger et al., 2013; Yang, 2014).

Wie bei der TURB mit 5-ALA werden auch bei der HAL-TURB signifikant mehr Carcinoma in situ detektiert als bei der WL-TURB (Lapini et al., 2012; O'Brien et al., 2013; Yang, 2014).



*Abbildung 5 WL-Zystoskopie rechts und BL-Zystoskopie links (Klinikum St. Georg)*

Es gibt mehrere Studien, die einen Vorteil für PDD bei Ta-Tumoren, Carcinoma in situ und multifokalen Tumoren sehen, nicht jedoch bei singulären und T1-Tumoren (Babjuk et al., 2005; Karaolides et al., 2012; O'Brien et al., 2013; Burger et al., 2013; Yang, 2014).

Die fluoreszenzassistierte TURB mit Hexaminolevulinat sollte bei Patienten mit

- multifokalen Tumoren
- und/oder high-grade Tumoren in der Vorgeschichte
- und/oder Verdacht auf Carcinoma in situ (z. B. positive Urinzytologie)

ergänzend durchgeführt werden (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

▪ **Narrow-band-imaging (NBI)**

NBI stellt eine alternative Möglichkeit zur Verbesserung der Visualisierung von Harnblasentumoren dar. Dadurch wird nur ein eingeschränktes (narrow) Lichtspektrum (Wellenlängen von 440-460 und 540-560 nm) verwendet, wobei sich Blutgefäße aufgrund der effektiven Absorption des Lichtes vom Hämoglobin in dem

beim NBI verwendetem Spektrumsbereich dunkler darstellen. Dies führt zur Zunahme des Kontrasts zwischen Tumorarealen mit verdichteten Blutgefäßen und gesunden Arealen (Schmeling, 2016).

Gono und seine Kollegen haben die NBI-Technik 2004 erstmals publiziert (Gono et al., 2004). Die Evidenz dazu basiert ebenfalls auf der Auswertung von Metaanalysen im Vergleich zur Weißlichtzystoskopie. Hierbei zeigt sich eine verbesserte Detektionsrate, sowohl bezogen auf die Anzahl diagnostizierter Patienten als auch die Anzahl der Tumore (Zheng et al., 2012; Li et al., 2013).

Im Vergleich zur PDD hat die NBI-Technik prinzipiell den Vorteil, dass außer Anschaffungskosten keine weiteren höheren fallbezogenen Sachkosten (durch Z. B. Medikamente) entstehen und eine präoperative Katheterisierung nicht erforderlich ist (Schmeling, 2016).

Insgesamt ist die Datenlage der NBI-Technologie vielversprechend. Vergleichende Studien zwischen PDD und NBI liegen nicht vor, weshalb keine Empfehlung hierzu gegeben werden kann. Das fast völlige Fehlen von Daten zu Progress und Rezidivraten lässt derzeit eine generelle Empfehlung der Technik nicht zu (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

#### 1.7.6 Adjuvante intravesikale Chemo- und Immuntherapie:

Nach Erhalt des histologischen Befundes richtet sich die weitere Therapie nach der Risikozuordnung anhand pathologischer Merkmale.

*Tabelle 5 Risikozuordnung anhand pathologischer Merkmale (Babjuk et al., 2017)*

Niedriges Risiko	Erstbefund Ta low-grade <3 cm
Mittleres Risiko	Niedriges oder hohes Risiko nichtzutreffend
Hohes Risiko	T1-Tumore, High-grade Tumore, CIS oder multiple rezidivierende Ta low-grade Tumore über 3 cm Größe.

Bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase mit niedrigem Risiko-Stadium soll nach TURB und Frühinstillation keine weitere adjuvante Chemotherapie-Instillation vorgenommen werden. Es genügen zystoskopische Nachsorgen.

Bei Patienten mit einem erstdiagnostizierten Urothelkarzinom der Harnblase mit einem mittleren Risiko-Stadium sollte entweder eine Chemotherapie-Instillation oder eine Instillationstherapie mit Bacille-Calmette-Guerin (BCG) durchgeführt werden.

Bei Patienten mit einem erstdiagnostizierten Urothelkarzinom der Harnblase, mit hohem Risiko-Stadium oder Carcinoma in Situ wird die intravesikale Behandlung mit BCG vorgezogen. Hierbei soll zusätzlich eine Erhaltungstherapie für die Dauer von mindestens 1 bis höchstens 3 Jahren erfolgen (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

- **Mitomycin C:**

Wirkmechanismus: Mitomycin C führt durch die Interaktion mit der DNA zu deren Synthesestörung und Strangabbrüchen.

Die intravesikale Chemotherapie mit Mitomycin C ist besser verträglich als BCG.

Empfohlen wird initial eine wöchentliche intravesikale Dosierung von 20–40 mg (6 Instillationen), dann sollten monatliche Gaben für mindestens ein Jahr erfolgen (11 Instillationen) (Manski, 2017).

- **Bacillus-Calmette-Guerin (BCG):**

Wirkmechanismus: Die lokale Entzündungsreaktion durch den abgeschwächten Stamm von Mycobacterium bovis führt zu einer Immunreaktion mit antikanzerogenem Effekt.

Die BCG-Immuntherapie ist effektiver als die Mitomycin C-Instillation. Nachteilig ist jedoch die hohe Nebenwirkungsrate mit Pollakisurie, Dysurie, hämorrhagische Zystitis sowie metastatische Infektion (2 %) bis zur BCG-Sepsis.

Dosierung:  $2 \times 10^8$  bis  $3 \times 10^9$  Bakterien in 50 ml NaCl intravesikal einmal wöchentlich über 6 Wochen, dann sollte nach einer sechs-wöchigen Pause eine Nachresektion mit Quadrantenbiopsien durchgeführt werden. Bei erfolgreicher intravesikaler Chemotherapie folgt eine Erhaltungstherapie, welche mit drei Instillationen im wöchentlichen Abstand in den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 erfolgen soll.

Bei schweren Nebenwirkungen sollte ein Therapieabbruch angestrebt und gegebenenfalls eine Anti-Tuberkulose Therapie bei Komplikationen durchgeführt werden (Manski, 2017).

Bei einem Tumor mit hohem Risiko erfolgt nach dem ersten Zyklus eine photodynamische Diagnostik mit Quadrantenbiopsie. Diesem Ergebnis zur Folge ergeben sich die Möglichkeiten:

**Bei negativer Histologie** sollte eine intravesikale Erhaltungstherapie erfolgen.

**Bei low-grade-Rezidiv** sollten Nachresektionen und weitere intravesikale Chemotherapien durchgeführt werden.

**Bei high-grade-Rezidiv** sollte eine Radikale Zystektomie erfolgen (Manski, 2017).

#### 1.7.7 Radikale Zystektomie:

- **Grundlage:**

Die radikale Zystektomie mit einer bilateralen pelvinen Lymphadenektomie ist die Standardtherapie mit kurativer Intention für das lokal begrenzte muskelinvasive Harnblasenkarzinom und für selektierte Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Tumor. Trotz verbesserter Operationstechniken liegt die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate bezogen auf alle pathologischen Tumorstadien bei maximal 66 % (Shariat et al., 2006).

Der Eingriff beinhaltet bei Männern die En-bloc-Entfernung der Harnblase, der Prostata und der Samenblasen und bei Frauen die Entfernung der Harnblase, des Uterus, der Adnexen und der vorderen Vaginalwand (vordere Exenteration des weiblichen Beckens) (Bolenz, 2016).

Die pelvine Lymphadenektomie ist integrierter Bestandteil des Eingriffs. Hierbei muss eine Standard-Lymphadenektomie durchgeführt werden. Die Dissektionsgrenzen sind das Lig. umbilicale (medial), der Nervus genitofemoralis (lateral), der Ramus superior des Os pubis (kaudal), der Nervus obturatorius (in der Tiefe) sowie der Ureter und die Gabelung der A. iliaca communis (kranial). Bei der extendierten Lymphadenektomie werden zusätzlich die Lymphknoten entlang der Vasa iliaca communis bis zur Aorta entfernt. Es gibt Hinweise für ein besseres tumorfreies Überleben durch eine ausführliche Lymphadenektomie. Daten aus prospektiven randomisierten Studien sind jedoch nicht verfügbar (Manski, 2017).

Beim Mann muss die Urethra primär gleichzeitig mitentfernt werden, wenn sie präoperativ durch positive transurethrale prostatistische Biopsien oder intraoperativ mit positivem urethralen Absetzungsrand tumorbefallen ist (Jocham und Miller, 2003).

- **Indikationen zur radikalen Zystektomie sind:**

1. Kurative Intention:

- Erstdiagnose eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ohne Fernmetastasen.
- Rezidiv eines oberflächlichen Harnblasenkarzinoms mit High-grade-Differenzierung, trotz einer zuvor durchgeführten Instillationstherapie mit BCG.
- oberflächliches High-grade-Harnblasenkarzinom mit hohem Progressionsrisiko bei jungen Patienten (frühelektive Zystektomie).
- endoskopisch nicht beherrschbares, oberflächliches Karzinom.



## 2. Palliative Intention:

- Bei fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom mit therapierefraktärer, klinisch relevanter Makrohämaturie.
- Bei fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom mit Harnblasenfisteln und/oder fehlender Harnblasenkapazität mit Pollakisurie und bestehenden Schmerzen (Bolenz, 2016; Manski, 2017).

### ■ Technik:

Die offene radikale Zystektomie gilt bis jetzt als Standard der kurativen Therapie von muskelinvasiven, lokalbegrenzten Harnblasenkarzinomen. Die minimalinvasiven Verfahren (laparoskopische radikale Zystektomie und roboterassistierte radikale Zystektomie) wurden innerhalb der vergangenen Jahrzehnte zunehmend durchgeführt und bieten die klassischen Vorteile der laparoskopischen Operationen wie reduzierter Schmerzbedarf, reduzierter Blutverlust sowie schnellere Mobilisierung und Rekonvaleszenz. Nachteilig sind signifikant längere Operationszeiten sowie deutlich höhere Kosten. Aufgrund fehlender funktioneller und onkologischer Langzeitergebnisse gelten sie nicht als Standardverfahren (Bolenz, 2016).

### ■ Harnableitung nach Zystektomie:

Obwohl die radikale Zystektomie mit Harnableitung mittlerweile eine lange Tradition in der Therapie des Harnblasenkarzinoms besitzt, liegen keinerlei kontrollierte, randomisierte Studien vor, um die Frage nach der idealen Harnableitungsart in Bezug auf Morbidität, Mortalität und Lebensqualität beantworten zu können (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016). Es gibt heutzutage eine Vielzahl von operativen Verfahren, wobei typischerweise Dünndarm- sowie Dickdarmsegmente, der Magen oder der ileozökale Übergang zur Harnableitung verwendet werden. Außerdem kann die Harnableitung entweder orthotop (Rekonstruktion an der Stelle der Harnblase) oder heterotop (an anderer Stelle) durchgeführt werden.

Zudem stehen kontinente und inkontinente Harnableitungen zur Verfügung.

Zur kontinenten Harnableitung zählen folgende Verfahren:

- Orthotoper Blasenersatz (Darmersatzblase, Ileumneoblase nach Studer, W-Blase und Hautman- sowie Masoura-Pouch).
- Darmpouch mit kontinentem Stoma (Kock-, W-, Indiana-Pouch und Mainz-Pouch I).
- Ureterosigmoidostomie.
- Rektumblase und Mainz-Pouch II.

Die folgenden operativen Verfahren gehören zu den inkontinenten Harnableitungen: Harnleiterhautfistel, Ileumconduit sowie Kolonconduit (Bolenz, 2016; Manski, 2017).

In der Abbildung 6 werden Vor- und Nachteile der verschiedenen Formen der Harnableitung dargestellt (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

	Uretero- kutaneo- stomie	Conduit	Ureterosig- moidesostomie	Neoblase	Pouch
<b>Vorteile</b>	Operativ einfachste Form der Harnableitung	Sichere Form der Harn- ableitung	Kontinente Harnableitung	Kontinente Harnableitung  Gute Lebensqualität	Kontinente Harnableitung  Gute Lebensqualität
<b>Nachteile</b>	Inkontinente Harnableitung  Notwendigkeit der Schienung  Aszendieren- de Harnwegs- infekte	Inkontinente Harnableitung  Stomakompli- kationen  Funktionelle Verände- rungen des oberen Harntraktes  Notwendig- keit der Schiennung	Möglichkeit der Inkontinenz- störung (Kloake)  Infektionen des oberen Harntraktes  Adenokarzinome an der Implan- tationsstelle  Erhöhte Stuhlfrequenz	Möglichkeit der Inkontinenz- störung  Metabolische Veränderungen	Funktionsstörung der Pouch- Kontinenz  Reflux/ Obstruktion des oberen Harntraktes  Hohe Rate an Revisions- operationen

Abbildung 6 Vor- und Nachteile der verschiedenen Formen der Harnableitung (S3 Leitlinie, 2016)

o Ileum-Conduit:

Das Ileum-Conduit wird heute als Goldstandard der inkontinenten Harnableitung betrachtet. Es wird ein ca. 10 - 15 cm langes Darmsegment vom terminalen Ileum ausgeschaltet und durch die Haut als Stoma ausgeleitet. Die Harnleiter werden mit der ausgeschalteten Ileumschlinge anastomosiert. Vorteile sind geringer Bedarf an Darm, einfache Technik, geringe metabolische Langzeitkomplikationen und Vermeidung einer transurethralen Inkontinenz. Der Nachteil ist die Notwendigkeit der Stomaversorgung. Es werden zum Conduit allerdings Frühkomplikationsraten von bis zu 48 % beschrieben. Hierzu gehören Harnwegsinfekte, Pyelonephritiden, Leckagen und Stenosen an der Implantationsstelle der Ureteren (Nieuwenhuijzen et al., 2008). Zu den Spätkomplikationen zählen Probleme am Stoma selbst in bis zu 24 % der Fälle (z. B. parastomale Hernien) und morphologische bzw. funktionelle Veränderungen des oberen Harntraktes in bis zu 30 % der Fälle (Madersbacher et al., 2003). Als Kontraindikation gehören chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Vorbestrahlung des Dünndarms, Kurzdarmsyndrom sowie

infauste Prognose des Patienten (Simon und Gschwend, 2006; Bolenz, 2016; Manski, 2017).

- *Ureterokutaneostomie*: Die Ureterokutaneostomie ist die einfachste Form der heterotopen inkontinenten Harnableitung, welche ohne Darm konstruiert werden kann. Nachteilig sind die dauerhafte Harnleiterschienenversorgung aufgrund einer Engstelle im Haut- oder Faszienniveau sowie die ascendierenden Harnwegsinfekte. In folgenden Situationen sollte eine Ureterokutaneostomie Harnableitung mit Verwendung vom Darm vorgezogen werden:
  - hohe Komorbidität des Patienten.
  - kurze Lebenserwartung.
  - Vermeidung einer Darmanastomose wie z. B. Vorbestrahlung des Darms, erwartende Verwachsungen im Bauchraum nach mehrfachen komplizierten abdominellen Eingriffen oder bei einem Kurzdarmsyndrom.

Zu den Komplikationen gehören häufig Dislokation der Harnleiterschienen mit konsekutiver Harnstauungsniere, Harnwegsinfektion, Harnsteinbildung und Komplikationen der Implantationsstelle (Infektionen, Stenose, Retraktion sowie Hernie) (Deliviotis et al., 2005; S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016; Manski, 2017).

- *Neoblase*:  
Der orthotope Blasenersatz kann aus verschiedenen Darmsegmenten gebildet werden, hierzu zählen die Ileum-Neoblase, die Ileokolische-Neoblase sowie die Kolon-Neoblase. Bei motiviertem und medizinisch geeignetem Patienten sowie bei Fehlen von Kontraindikationen wird das Verfahren des orthotopen Blasenersatzes favorisiert. Hierbei wird der orthotope Harnblasenersatz mit Anschluss eines intestinalen Reservoirs an die Urethra durchgeführt. Da dieses Verfahren die natürliche Speicher- und Entleerungsform simuliert, stellt es damit eine komfortable Lösung der Harnableitung dar. Voraussetzung für einen orthotopen Blasenersatz ist ein Niederdruckreservoir mit einer entsprechenden Speicherkapazität. Dies wird durch eine sphärische Konfiguration des Reservoirs erreicht.

Die Kontraindikationen für einen orthotopen Harnblasenersatz sind:

- Karzinomnachweis in der Schnellschnittdiagnostik an der Prostata/prostatischen Harnröhre.

- Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 35-40 ml/min).
- Limitierte Lebenserwartung.
- Fehlende Compliance für die Harnableitungssituation.
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und bestrahlter Darm.
- Bestehende Inkontinenz.
- Komplexe urethrale Strikturen.
- Ab ECOG 2.
- Mangelnde Fähigkeit zum Selbstkatheterismus.

Zu den häufigsten Komplikationen gehören:

- Stenose der ureterointestinalen Anastomose, welche in bis zu 10 % der Fälle auftreten können.
- Osteoporose/Osteopenie: Sie entsteht durch die chronische metabolische Azidose sowie die verminderte Absorption von Vitamin D und  $\text{Ca}^{+2}$ .
- Harnwegsinfekte: Asymptomatische Harnwegsinfekte können bis zu 80 % der Fälle auftreten. Solange die Bakteriurie ohne klinische Symptomatik ist, bedarf sie keiner Therapie.
- Steinbildung: Sie findet sich bei Ileum-Neublaste aufgrund der Restharnbildung in bis zu 10 %.
- Inkontinenz: Die Inkontinenzrate der Darmersatzblase aus Ileum beträgt tagsüber ca. 10 %, die nächtliche Inkontinenzrate liegt jedoch bei 10 - 40 %.
- Metabolische Azidose: Sie entsteht durch die Aufnahme von Protonen und Chlorid-Ionen aus dem Urin und tritt bei ca. 30-50 % der Fälle auf.
- Vitamin-B12-Mangel: Größere Dünndarmresektionen können zu Störungen der Gallensäurerückresorption führen, welche aufgrund der langen Speicherzeit des Vitamin-B12 erst nach ca. drei bis fünf Jahren erkennbar sind (Rübber und Otto, 2001; Hautmann et al., 2011; Stenzl et al., 2011; Hautmann et al., 2013; Bolenz, 2016; Manski, 2017).

○ kontinente heterotope Harnableitung:

Eine kontinente heterotope Harnableitung hat durch die Alternative (orthotoper Blasenersatz) an Bedeutung verloren und ist dann indiziert, wenn der Betroffene über eine Urinableitung selbst motiviert ist, jedoch aus funktionellen oder onkologischen Gründen eine Anastomose des Reservoirs an die Urethra nicht möglich ist, besonders bei Frauen mit insuffizientem Sphinkter oder bei Männern mit Notwendigkeit einer

Urethrektomie. Das Prinzip des Pouch-Systems ist die Anlage eines großvolumigen Niederdruckreservoirs, welches über ein kontinentes Stoma durch Einmalkatheterismus entleert wird. Das Reservoir kann aus dem Ileum (Kock Pouch), dem Ileozökalsegment (Mainz-Pouch I, Indiana-Pouch und Lundiana-Pouch) oder aus dem Kolon (Mainz-Pouch III) konfiguriert werden.

Neben den Kontraindikationen zu den kontinenten orthotopen Harnableitungen zählen Krankheiten, welche dem Patienten die Einmalkatheterisierung des Pouchs unmöglich machen, als wichtige Kontraindikation (Rübben und Otto, 2001; Manski, 2017).

- **Organerhaltende Verfahren:**

Eine partielle Zystektomie beinhaltet die operative Entfernung des Tumors mit einem Sicherheitsabstand von ca. 2 cm im Gesunden und sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden (Patienten mit kleinen unifokalen Tumoren in einer günstigen Lokalisation wie am Blasendach, am Blasenvertex (Urachuskarzinom) oder im Divertikel).

Hierbei muss präoperativ ein transurethraler Ausschluss eines begleitenden Carcinoma in situ, einer Beteiligung von Prostata und/oder eines multifokalen Tumorgeschehens mittels systematischen Biopsientnahmen erfolgen (Jocham und Miller, 2003; Bolenz, 2016).

- **Präoperative Radio- und Chemotherapie:**

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren; klinischem Tumorstadium von mindestens cT3b oder bildmorphologischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen kann durch eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie ein Überlebensvorteil von 5 % nach 5 Jahren in einzelnen Metaanalysen erreicht werden (Ohlmann, 2016).

- **Prognose:**

Die postoperative Prognose ist vom Tumorstadium, Alter des Patienten, Zeitpunkt der Operation nach Indikationsstellung und Morbidität des Patienten abhängig. Trotz verbesserter Operationstechniken liegt die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate bezogen auf alle pathologischen Tumorstadien bei maximal 66 % (Shariat et al., 2006). Die 10-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate beträgt nach alleiniger radikaler Zystektomie bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien mit Lymphknotenmetastasen 16,7 % und bei nicht-muskelinvasiven Tumoren 90,5 % (Hautmann et al., 2012).

### 1.7.8 Adjuvante Radiotherapie:

Die Strahlentherapie besitzt als alleiniger kurativer Ansatz keine Bedeutung mehr und ist ebenfalls keine Standardtherapie vor geplanter Zystektomie als präoperative Therapie.

Mögliche Indikation zur alleinigen Strahlentherapie des Harnblasenkarzinoms ist die Palliation von lokalen Tumorschmerzen oder bei therapierefraktären Blutungen.

Die multimodale (TUR mit R-0 Situation sowie Radiochemotherapie) organerhaltende Therapie sollte bei Patienten mit lokal begrenztem, muskelinvasivem Urothelkarzinom (cT2-4 cN0/Nx M0) sowie bei prognostisch ungünstigen Subgruppen von T1-Karzinom angeboten werden, welche sich nicht für eine radikale Zystektomie (aufgrund des Alters, schwerwiegender Komorbidität oder ihres expliziten Wunsches zum Blasenerhalt) eignen.

Bei vergleichbaren Tumorstadien und Patientenselektionen werden anscheinend nicht wesentlich schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur radikalen Zystektomie berichtet. In einer Studie von (Mak et al., 2014) lag das 5-Jahres-krankheitsspezifische Überleben nach multimodaler Therapie (TURB + Radiochemotherapie) bei 59 % und nach 10 Jahren bei 56 % ohne Notwendigkeit der Zystektomie.

Nachteilig sind die hohe Nebenwirkungsrate wie akute radiogene Zystitis nach ca. 20-25 Gy, Kolitis mit Diarrhöen und Schleimhautbeimengungen, chronische Zystitiden 5 %, Enteritiden 3 %, radiogene Schrumpfbliase und die Notwendigkeit der aufwendigen interdisziplinären Behandlung mit anhaltender Notwendigkeit an interventionellen Eingriffen. Die Entwicklung der Hochvoltageräte mit exakter Strahlendosierung und 3-D-Feld-Bestrahlungs-geometrie verbesserten die Therapieergebnisse bei geringer Toxizität.

Im Rahmen der Beurteilung des Ansprechens sollte eine erneute Zystoskopie mit Probenentnahme nach 6-8 Wochen aus dem ehemaligen Resektionsgrund erfolgen.

Die Indikation zur Salvage-Zystektomie nach erfolgter Radiochemotherapie für das high-Risk T1 Urothelkarzinom bzw. muskelinvasive Blasenkarzinom sollte bei den folgenden drei Szenarien gestellt werden:

1. Eine komplette Response wird nicht erreicht (Residualtumor).
2. Nach initial kompletter Response kommt es im weiteren Verlauf zu einem Rezidiv.
3. Diese Therapie sind mit schwerwiegenden Komplikationen (Fisteln, Blutungen, Organfunktionsverlust oder starke Schmerzen) verbunden (Rödel et al., 2001; Mak et al., 2014; Wenz und Heim, 2016; S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016; Manski, 2017).

### 1.7.9 Adjuvante Chemotherapie:

Die adjuvante Chemotherapie ist definiert als eine Chemotherapie, die nach einer Zystektomie mit histopathologischer Diagnose eines organüberschreitenden muskelinvasiven (>pT3) oder lymphatisch metastasierten (pN1) Urothelkarzinoms der Harnblase indiziert ist. Da für Patienten mit einem organüberschreitenden muskelinvasiven Harnblasenkarzinom >pT3 und/oder pN+ ein hohes Rezidivrisiko in bis zu 80 % der Fälle zu erwarten ist, sollte daher eine multidisziplinäre Tumorkonferenz zwischen Urologen, Onkologen und Strahlentherapeuten erfolgen, um für die einzelnen Patienten optimale Therapieoptionen anbieten zu können. Es besteht keine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie nach radikaler Zystektomie mit R0-Resektion (Jocham und Miller, 2003; Keck, 2016).

Insgesamt führt eine adjuvante Kombinations-Chemotherapie zu einer relativen Reduktion der Gesamtmortalität von 26 % in einer Nachsorgezeit von 2,5 bis 5,75 Jahren. In einem Abstract im systematischen Review von Leow und seinen Kollegen zeigte eine adjuvante Kombinations-Chemotherapie mit einem Cisplatin-haltigen Regime einen Gesamtüberlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Zystektomie mit einer Hazard Ratio (HR=0,74) (Leow et al., 2014).

Als Erstlinientherapie kommen folgende Kombinationen zum Einsatz:

- Gemcitabine und Cisplatin: Dieses Regime hat sich aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin) bei gleicher Effektivität als therapeutischer Standard in der Erstlinientherapie etabliert. Es sollen bei nachgewiesenen Metastasen, bei guter Verträglichkeit, 6 Zyklen verabreicht werden (Jocham und Miller, 2013)
- Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin (=Doxorubin) und Cisplatin (MVAC Schema): Dieses Regime besitzt hohe Nebenwirkungsrate, vor allem Mukositis, Knochenmark-Depression (Leukopenie), Alopezie, Übelkeit und Erbrechen. Eine komplette Remission (CR) wurde in bis zu 13-35 % der Fälle beschrieben. Die Ansprechrate (OR) liegt in Phase III-Studien bei 35–45 %. Die mediane Überlebenszeit beträgt trotz Chemotherapie nur 14 Monate bei metastasiertem Urothelkarzinom (Jocham und Miller, 2013).
- Carboplatin und Gemcitabine oder Monotherapie mit Gemcitabine: Diese Regime werden bei den Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet sind (GFR < 60 ml/min; Performance Status ≤2), verabreicht (Jocham und Miller, 2013).

### **Zweitlinientherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms:**

Bei der Erstlinienchemotherapie soll ein Re-Staging alle 2-3 Zyklen erfolgen. Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, sollten eine Zweitlinientherapie (z. B. Vinflunin) erhalten. Dies ist nur bei gutem Allgemeinzustand des Patienten eine sinnvolle Therapieoption.

- Vinflunin: Es zeigte sich in einer Phase-III Studie ein Überlebensvorteil gegenüber supportive-care in der Zweitlinientherapie. Deshalb gilt Vinflunin als eine zugelassene Therapie in dieser Indikation (Bellmunt et al., 2009).

### **Immuntherapie des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms:**

Diese Substanzen richten sich gegen den Immun-Checkpoint-Signalweg "Programmed Death" und führt zur Stärkung der zellulären Immunreaktion gegen den Tumor. Aufgrund des Votums der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde im Juli 2018 die Indikation für den Einsatz von Atezolizumab in der Erstlinie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten Urothelkarzinom modifiziert. Die Patienten, bei denen Cisplatin kontraindiziert ist und bei denen infiltrierende Immunzellen mit PD-L1-Expression in  $\geq 5\%$  der Tumorfläche nachgewiesen werden, können von Atezolizumab profitieren (Susani et al., 2018).

-Atezolizumab (PD-L1 Hemmer) wurde bei den oben genannten Patienten oder bei Patienten mit einem Rezidiv unter bzw. nach einer Cisplatin-basierten Therapie zugelassen. Ansprechrate 23 % und das Gesamtüberleben 15,9 Monaten (Balar et al., 2017).

-Nivolumab (PD-1 Inhibitor) wurde 10/2017 bei Patienten mit einem Rezidiv unter bzw. nach einer Cisplatin-basierte Therapie in einer Phase-II-Studie zugelassen. Gesamt-Ansprechrates 19,6 % (Sharma et al., 2017).

-Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) wurde bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom, welche für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet sind, in einer Phase-III-Studie zugelassen. Gesamt-Ansprechrates 29 % (O'Donnell et al., 2015).

### **Ossäre Metastasierung:**

Liegt eine ossäre Metastasierung vor, sollte eine Therapie mit Bisphosphonate oder Denosumab angestrebt werden.

(Jocham und Miller, 2003; Bellmunt et al., 2009; Leow et al., 2014; O'Donnell et al., 2015; Keck, 2016; S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016; Manski, 2017).

### **1.8 Nachsorge:**

Das Nachsorgeschema für das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom richtet sich nach der Risikoordnung anhand pathologischer Merkmale nach Babjuk 2017 und wird in der Abbildung 7 dargestellt (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).



Risikogruppe/ Untersuchung	Zeitpunkt nach TURB/Erstdiagnose								
	3 Monate	6 Monate	9 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	> 5 Jahre Folgejahre
<b>Low risk</b>									
Zystoskopie	x	-	-	x	x	x	x	x	-
Urinzytologie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bildgebung	Bei multifokalen oder das Trigonum befallenden Tumoren	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Intermediate risk</b>									
Zystoskopie	x	x	x	x	2x	2x	1x	1x	1x
Urinzytologie	x	x	x	x	2x	2x	1x	1x	1x
Bildgebung	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>High risk</b>									
Zystoskopie	x	x	x	x	4x	2x	2x	1x	1x
Urinzytologie	x	x	x	x	4x	2x	2x	1x	1x
Bildgebung	x	-	-	-	x	x	x	x	x

Abbildung 7 Nachsorgeschema nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinoms (S3 Leitlinie, 2016)

Bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Harnableitung soll eine regelmäßige laborchemische sowie bildmorphologische Nachsorge erfolgen, um sowohl Tumorrezidive (wenn behandlungsrelevant) als auch funktionelle Störungen erfassen zu können. Dies richtet sich nach dem Tumorstadium und wird in den folgenden Abbildungen 8 und 9 einzeln dargestellt (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

Diagnostik	Zeit nach Zystektomie in Monaten											
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	Kontrollen jährlich
Labor & Blutgasanalyse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinkultur	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinzytologie		X	X	X	X		X		X		X	X
Spülzytologie Urethra <sup>a</sup>			X		X		X		X		X	
Vitamin B12 <sup>c</sup>							X		X		X	X
Sonographie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Thorax/Abdomen inkl. Urographie	(X)	X	X	X	X		X		X		X	X <sup>b</sup>
Stomakontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Kontinenz und Sexualfunktion	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Psychoonkologischer Sozialstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Abbildung 8 Nachsorgeschema Tumorstadium < pT2 pN0 cM0 Harnblasenkarzinom (S3 Leitlinie, 2016)

- Stellenwert der Zytologie ist unklar.
- CT und MRT-Urographie sind von besonderem Stellenwert.
- Bei Risikofaktoren für ein Harnröhrenrezidiv ist eine Urethralavage indiziert (Jocham und Miller, 2003; Heinzelbecker, 2016; S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

Diagnostik	Zeit nach Zystektomie in Monaten											
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	Kontrollen jährlich
Labor & Blutgasanalyse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinkultur	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinzytologie		X	X	X	X		X		X		X	X
Spülzytologie Urethra <sup>a</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vitamin B12 <sup>c</sup>							X		X		X	X
Sonographie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Thorax/Abdomen inkl. Urographie	(X)	X	X	X	X	X	X		X		X	X <sup>b</sup>
Stomakontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Kontinenz und Sexualfunktion	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Psychoonkologischer Sozialstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Abbildung 9 Nachsorgeschema Tumorstadium > pT3 und/oder pN+ Harnblasenkarzinom (S3 Leitlinie, 2016)

## 2 Zielstellung

Blaulichzystoskopie mit photodynamischer Diagnostik (Hexvix®; HAL) und Weißlichtzystoskopie finden heutzutage weit verbreitet Anwendung zur Diagnostik und Therapie bei primären oberflächlichen Harnblasenkarzinomen.

Ziel der Arbeit ist die retrospektive Analyse der intraoperativen Verwendung der Blaulichtzystoskopie mit photodynamischer Diagnostik (PDD) Hexaminolevulinat (Hexvix®; HAL) im Vergleich zur klassischen Weißlichtzystoskopie in der Diagnostik und Therapie des primären nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms und deren Effekt auf Rezidiv-Rate, Residualtumor-Rate in der Nach-Resektion sowie auf das Progressionsfreie-Überleben. Diese Arbeit wurde in der Klinik für Urologie und Andrologie am Klinikum St. Georg Leipzig gGmbH durchgeführt.

Die Dissertation soll zeigen, dass Patienten mit primärem Harnblasenkarzinom der intraoperativen Verwendung der Hexaminolevulinat (Hexvix®; HAL) in der Diagnostik und Therapie des Karzinoms profitieren können.

## 3 Material und Methodik

### 3.1 Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden die Patientendaten der Urologischen Klinik des Klinikums St. Georg Leipzig gGmbH verwendet. Ausgewertet wurden die Daten von 98 Patienten anhand einer retrospektiven Analyse, die sich im Zeitraum von 10/2014 bis 02/2018 wegen eines primären Harnblasentumors in Behandlung befanden. Diese wurden entweder mittels der klassischen Weißlichtzystoskopie (49 Patienten) oder der Blaulichtzystoskopie mit photodynamischer Diagnostik (49 Patienten) behandelt.

Die Zuordnung des gesamten Kollektivs in die beiden Gruppen (Weißlich/Blaulich) erfolgte zufällig, da keine Kriterien bestimmt wurden, welche Patienten der Weißlicht- oder Blaulichtzystoskopie zugeführt werden sollten. Die Verwendung von photodynamischer Diagnostik wurde von einigen zuweisenden ambulanten Urologen bevorzugt und deshalb stimmten deren Patienten dieser Methode nach entsprechender Aufklärung ebenfalls zu.

Ausgeschlossen wurden:

1. Die Patienten, die sich mit histologisch T2-Tumoren oder transurethral nicht beherrschbaren Tumoren präsentierten. Solche Patienten sollten sich leitliniengerecht nach histologischer Sicherung entweder einer radikalen Zystektomie bei organbegrenzten Tumoren oder einer systematischen adjuvanten Therapie bei metastasierten bzw. organüberschreitenden Tumoren unterziehen.
2. Die Patienten, die einen nicht therapierten Harnwegsinfekt hatten.
3. Die Patienten, die unter Porphyrie litten.

4. Des Weiteren wurden die Patienten, die einen sekundär in die Harnblase eingebrochen Tumor aufwiesen, von der Studie ausgeschlossen.

Anschließend wurden die Patienten in beiden Gruppen (Weißlicht/Blaulicht) alle 3 Monaten im ersten postoperativen Nachsorgejahr nach dem Nachsorge-Schema der aktuellen S3 Leitlinie in Deutschland zystoskopisch betreut. Die suspekten Rezidivtumore wurden gleichzeitig reseziert und histologisch untersucht.

Das Auftreten von histologisch gesicherten Tumorrezidiven wurde in den einzelnen Jahresquartalen bis zum Ende des ersten Beobachtungsjahres analysiert. Zudem wurden das Rezidivfreie-Überleben (RFS) nach 3 Monaten sowie nach einem Jahr bestimmt.

86 Patienten vom gesamten Kollektiv erhielten leitliniengerecht eine Nachresektion. Bei diesem Patientenanteil wurde die Residualtumorraten bei der Nachresektion erfasst.

Es wurden zusätzlich die Progressionsrate innerhalb des ersten Nachsorge-Jahres berechnet und das 1-Jahres-Progressionsfreie-Überleben (PFS) bestimmt, wobei ein Tumorprogress als Erhöhung des Tumorstadiums, Erhöhung des Gradings oder Erhöhung der Tumoranzahl mit bestimmten Kriterien definiert wurde. Hierbei galt die Erhöhung der Anzahl von Tumoren mit dem selbem Grading und Tumorstadium als Tumorprogress, wenn diese Erhöhung den Progressionsscore und gleichzeitig das Progressionsrisiko nach EORTC-Risikoklassifizierung (Sylvester et al., 2006) erhöhte. Laut dieser Definition wurden drei Patienten mit Erhöhung der Tumoranzahl und konsekutiver Erhöhung des Progressionsrisikos in unserem Kollektiv eingeschlossen. So hat beispielsweise ein Patient mit einem primären Harnblasenkarzinom (ein solitärer, kleiner als 3 cm, pTa high grade Tumor) gemäß der EORTC- Risikoklassifizierung einen Progressionsscore von 5 und ein Progressionsrisiko von 1 % nach einem Jahr und 6 % nach 5 Jahren. Wenn nun aber derselbe Patient eine Änderung der Tumoranzahl von initial unilokulär zu multilokulär aufweist, führt dies zu einer Erhöhung des Progressionscores auf 8 Punkte mit konsekutiver Erhöhung des Progressionsrisikos auf 6 % nach einem Jahr und auf 17 % nach 5 Jahren.

18 Patienten (36,7 %) in der BL-Gruppe gegen 10 Patienten (20,4 %) in der WL-Gruppe erhielten bei fehlenden Kontraindikationen eine Frühinstillationstherapie mittels Mitomycin 20 mg innerhalb der ersten zwei postoperativen Stunden.

Die Patienten in unserem Kollektiv wurden anhand deren Risiko-Stadien postoperativ versorgt. Patienten mit niedrigem Risiko-Stadium erhielten zystoskopische Nachkontrollen.

Patienten mit mittlerem und hohem Risiko-Stadium wurden einer adjuvanten intravesikalen Instillationstherapie unterzogen, wenn dies nicht explizit vom Patienten abgelehnt wurde (Insgesamt 6 Fälle von Ablehnung) (Babjuk et al., 2017)

Anschließend wurden die Ergebnisse zwischen den beiden Untersuchungsgruppen sowie in den einzelnen histologischen Subgruppen verglichen und statistisch ausgewertet.

Die Daten der Studie stammen aus den prä- sowie intraoperativen Untersuchungsbefunden, den Operationsprotokollen, den pathologischen Befunden und den Krankenakten. Die Tests wurden dementsprechend auf Anwendbarkeit bei geringerer Fallzahl geprüft.

## 3.2 Operative Verfahren

Das operative Procedere erfolgte nach klinikinternen Standards unter Wahrung der Facharztkompetenz.

### 3.2.1 WL-TURB:

Weißlichtzystoskopie wird mit Optiken mit einem Winkel von 30°, welche mit einem Kameraaufsatz versehen werden, durchgeführt. Die Bildinformation wird entweder konventionell über ein Okular oder neuartig mit einem digitalen Chip, welcher ein digitales Bild erzeugt, weitergeleitet (Michel et al., 2016). Zuerst wurden die Größe in cm, die Anzahl, die Lokalisation sowie das Aussehen der Tumore dokumentiert. Anschließend erfolgte die Resektion der Tumore mit hochfrequentem monopolarer Wechselstrom, wobei der Strom von einer Aktivelektrode am Resektoskop zu einer an der Haut des Patienten angebrachten Neutralelektrode läuft.

Alle papilläre Tumore wurden am Tumorstiel makroskopisch komplett abgetragen. Zudem wurde eine tiefe Resektion des Tumorgrundes bis ins sichtbar gesunde Gewebe durchgeführt. Zusätzlich wurde die Umgebung des Tumors als Rand-Probeexzisionen reseziert. Bei Multilokularität oder großem Befund erfolgten zusätzlich Quadrantenbiopsien (kleine Proben von Vorderwand, beiden Seitenwänden, Hinterwand und prostatischer Harnröhre) zum Ausschluss eines Carcinoma in situ. Anschließend erhielt ein Teil der Patienten eine frühzeitige Instillationstherapie mittels Mitomycin 20 mg bei fehlender Kontraindikation. Ein postoperativ eingelegter Spülkatheter wurde im Durchschnitt 2 Tage belassen.

### 3.2.2 BL-TURB:

Es handelt sich hierbei um ein Real-time Verfahren. Die Blaulichtzystoskopie dient der Verbesserung der Detektion von Harnblasentumoren, da kleine papilläre Tumore oder ein Carcinoma in situ (CIS) aufgrund des normalen Aussehens nicht selten übersehen werden. Diese Methode basiert auf der verstärkten Akkumulation photosensibilisierender Moleküle in den neoplastischen Zellen, welche im blau-violetten Längenbereich Fluoreszenzlicht abgeben. Als Photosensitizer wurde klinisch nur Hexaminolevulinat eingesetzt, in Deutschland seit 2006 (Hexvix®; HAL) zugelassen (Manski, 2017).

Es wurden, nach Ausschluss von Kontraindikationen sowie in unserer Studie vorerwähnten Ausschlusskriterien Hexvix® 85 mg, Pulver nach Auflösung in 50 ml Lösungsmittel, ca. 60 Minuten vor der Zystoskopie intravesikal instilliert. Nach vorsichtiger WL-Zystoskopie ohne stärkere Manipulation erfolgte die Blaulicht-Zystoskopie. Hier erfolgte zunächst die Inspektion des Blasenhalses, da dieser unspezifisch PDD-positiv ist. Auch Ureterenleiste und Ostien sind ähnlich wie der Blasenhals oftmals unspezifisch PDD-positiv (Schmeling, 2016). Falls keine Positivität verzeichnet wurde, musste die Technik oder die Dauer der präoperativen Instillation überprüft werden.

Zunächst wurden unter Blaulicht alle suspekten Befunde dokumentiert. Danach erfolgte unter Weißlicht die Resektion aller im Blaulicht nachgewiesenen Befunden mit tiefem Schnitt. Anschließend und als wichtigster Schritt erfolgte die erneute Umstellung auf Blaulicht um sicherzustellen, dass keine weiteren Fluoreszenzen, besonders im Bereich des Tumorgrunds, nachweisbar waren, um das Risiko von Residualtumoren zu minimieren. Anschließend erhielten ein Teil der Patienten bei fehlender Kontraindikation eine frühzeitige Instillationstherapie mittels Mitomycin 20 mg. Ein postoperativ eingelegter Spülkatheter wurde im Durchschnitt 2 Tage belassen.

### 3.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 24. Alle Daten wurden vor der Berechnung auf Vollständigkeit, Plausibilität und systematische Fehler überprüft. Das Patientenkollektiv wurde in 2 Gruppen (Weißlichtzystoskopie vs. Blaulichtzystoskopie) unterteilt, die einander gegenübergestellt wurden. Die deskriptive Statistik beschreibt das Patientenkollektiv mit den statistischen Kenngrößen Häufigkeitsauszählungen, Mittelwert, Median, Minimal- und Maximalwert. Die induktive Statistik vergleicht die Patienten in den 2 Hauptgruppen sowie in den einzelnen histologischen Subgruppen bezüglich verschiedener Merkmale unter Verwendung von statistischen Tests, die im Folgenden aufgeführt werden. Alle Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  kann von einem signifikanten, bei  $p < 0,01$  von einem hoch signifikanten Unterschied ausgegangen werden. Die graphischen Darstellungen sind mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 365 sowie SPSS 25 erstellt worden.

Es wurden insgesamt 5 statistische Tests zur Auswertung der Daten benutzt (Chi-Quadrat-Test, Kaplan-Meier-Überlebensraten sowie t-Test für zwei unabhängige Stichproben). Zusätzlich wurden zur Bestimmung von Effekten unter Kontrolle anderer Variablen (Alter, Geschlecht und histologischer Befund) logistische- sowie Cox Regressionen berechnet.

### 3.3.1 Chi-Quadrat-Test:

Bei nominalen Merkmalen wurde der Chi-Quadrat-Test zur Analyse und Auswertung der Ergebnisse benutzt. Der Chi-Quadrat-Test dient dazu, die Häufigkeit eines Merkmals in zwei statistisch unabhängigen Gruppen zu vergleichen und zugleich die Frage nach der Signifikanz des Tests zu beantworten. Es werden kategorische Variablen miteinander verglichen und auf Unabhängigkeit überprüft. (Pearson, 1900) Unabhängigkeit bedeutet, dass Blaulichtzystoskopie oder Weißlichtzystoskopie keinen Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben. Errechnet sich ein p-Wert von  $<0,05$ , kann von einem signifikanten Unterschied der beiden Variablen ausgegangen werden (Röhr et al., 1983; Pearson, 1900).

### 3.3.2 Kaplan-Meier-Überlebensraten:

Die Kaplan-Meier-Methode ist ein spezielles Schätzverfahren, welches die Berechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten ermöglicht. Mit Hilfe dieser Methode kann die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Versuchsobjekt ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines Zeitintervalls eintritt, geschätzt werden. Es wird die kumulative Wahrscheinlichkeit des Progressionsrisikos dargestellt (Kaplan und Meier, 1958). Die Abszisse trägt die Bezeichnung „Eventzeit in Monaten“ und stellt den Zeitraum zwischen Operationsdatum und Eintritt eines Ereignisses dar. Dieses Ereignis kann entweder „zensiert“ sein, d.h. der Patient ist zu diesem Zeitpunkt „Progress frei“, oder einen „Event“ darstellen, was bedeutet, dass der Patient in den Progress kam. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests können die gewonnenen Werte für beide Gruppen (WL-TURB und BL-TURB) verglichen werden. Zeigen die Ergebnisse einen p-Wert  $<0,05$ , so wird von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichskollektiven ausgegangen.

### 3.3.3 T-Test für zwei unabhängige Stichproben:

Der t-Test für zwei unabhängige Stichproben ist ein Signifikanztest aus der mathematischen Statistik, welcher anhand der Mittelwerte zweier Stichproben prüft, ob die Mittelwerte zweier Grundgesamtheiten gleich oder voneinander verschieden sind. Im einfachsten Fall prüft der Zweistichproben-t-Test

- die Nullhypothese  $H_0$ , dass die Mittelwerte der Grundgesamtheiten gleich sind.
- gegen die Alternativhypothese  $H_1$ , dass die Mittelwerte der Grundgesamtheiten ungleich sind.

Die Mittelwerte, Standardabweichungen, Korrelationskoeffizienten und der Prüfwert für den t-Test wurden unter Beachtung des üblichen Signifikanzniveaus von 5 % berechnet (Bland und Altman, 1994; Guyatt et al., 1995)

Zuerst wurde die Vergleichbarkeit der ermittelten Untersuchungsgrößen in der Untersuchungs- (BL-TURB) und Kontrollgruppe (WL-TURB) geprüft. Dann erfolgte die



Berechnung der Prüfgröße  $t$  zur Untersuchung von signifikanten Unterschieden eines Merkmals.

Zwei Entscheidungskriterien lagen vor:

$H_0$  wird beibehalten, Unterschied ist zufällig.

$H_0$  wird abgelehnt, Unterschied ist signifikant (Hippmann, 2003).

#### 3.3.4 Logistische Regression:

Mit Hilfe der linearen Regression lässt sich der Einfluss einer oder mehrerer Variablen (Risikofaktoren) auf eine konstante Zielvariable (Krankheit ja/nein) statistisch untersuchen. Die Bedeutung des Regressionsmodells in der medizinischen Statistik liegt darin, dass der zu untersuchende Effekt einer Variable bezüglich der Interaktion mit anderen Variablen adjustiert werden muss, um eine Verzerrung bei der Effektschätzung zu reduzieren. Aus den Regressionskoeffizienten lassen sich adjustierte Odds Ratio's als Maß für die Stärke des Zusammenhangs berechnen (Bender et al., 2007).

#### 3.3.5 Überlebenszeitanalyse: Cox-Regression:

Das Cox-Modell ist die populärste Regressionsmethode zur Analyse von Überlebensdaten. Das Cox-Modell wird eingesetzt, wenn gleichzeitig der Effekt mehrere Einflussgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden soll, bei der es sich um zensierte Überlebenszeiten handelt. Dadurch wird die Relevanz bzw. das Ausmaß des Therapieeffekts hinsichtlich des Überlebens unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren im Rahmen einer multiplen Überlebenszeitanalyse untersucht. Der zentrale Begriff des Cox-Modells ist die Hazard-Funktion. Damit wird die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit bezeichnet, dass eine Person innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls das Zielereignis (z. B. Tod, Rezidiv oder Progression) erfährt (Ziegler et al., 2007).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Präoperativ erfasste Daten

#### 4.1.1 Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Das beobachtete Kollektiv umfasst 98 Patienten, die aufgrund eines primären Harnblasentumors entweder eine BL-TURB (n=49) oder WL-TURB (n=49) erhielten. Das durchschnittliche Alter aller an der Studie beteiligten Patienten betrug 69,68 Jahre mit einem Median von 72 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten in der Kontrollgruppe WL-TURB betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 71,39 Jahre mit einem Median von 74 Jahren. Das Alter der Patienten in der Untersuchungsgruppe BL-TURB betrug im Durchschnitt 67,98 Jahre mit einem Median von 71 Jahren.

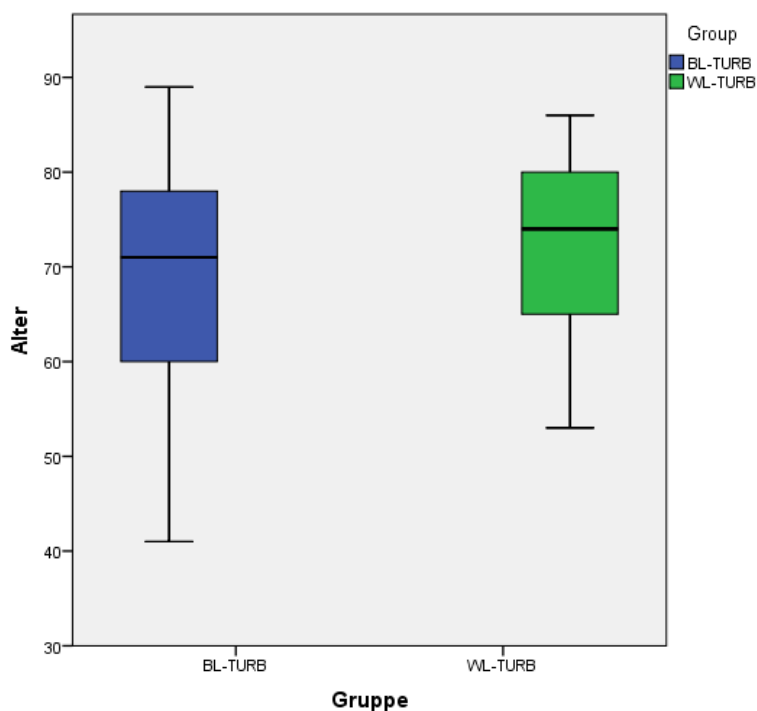


Abbildung 10 Medianes Alter in beiden Gruppen

Tabelle 6 statistische Merkmalausprägung BL/WL

Gruppe	n	Prozent	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
<b>Gesamt</b>	98	100 %	69,68	72	10,778	41	89
<b>BL-TURB</b>	49	50 %	67,98	71	11.604	41	89
<b>WL-TURB</b>	49	50 %	71,39	74	9.704	53	86

Für die Altersverteilung in beiden Gruppen errechnet sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,118$ ). Das heißt, dass das Alter des Patienten bei der Diagnosestellung sich statistisch zwischen den beiden Vergleichsgruppen nicht unterscheidet.

Tabelle 7 t-Test bezüglich des Mittelwerts des Alters WL/BL

T-Wert	p-Wert	Ergebnis
<b>1,577</b>	0,118	Kein statistisch signifikanter Unterschied

#### 4.1.2 Verteilung in Altersgruppen

Die Patienten beider Untersuchungs- sowie Kontrollgruppe wurden in 5-Jahres-Altersgruppen verteilt.

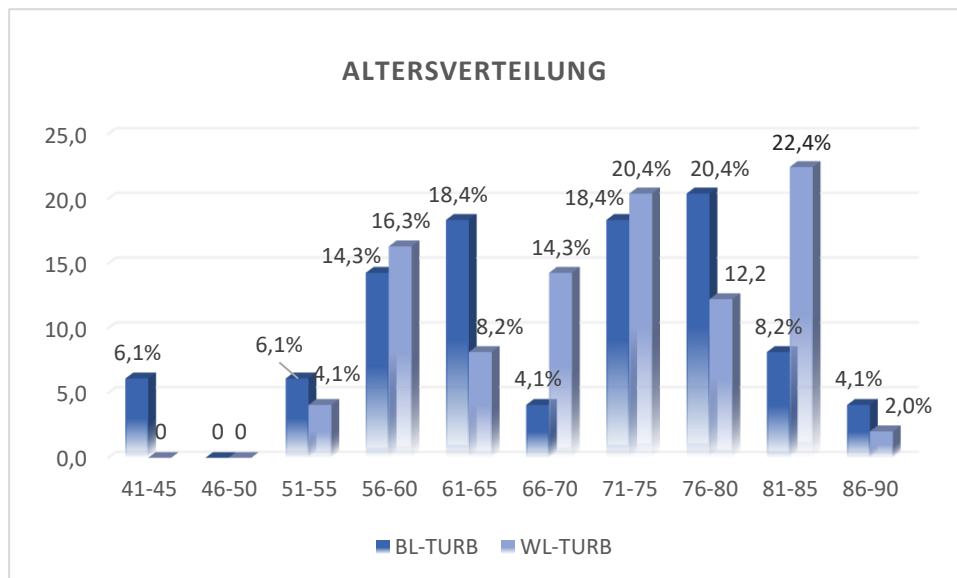


Abbildung 11 Altersstruktur der Patienten in beiden Gruppen

Tabelle 8 Verteilung der Patienten beider Gruppen in die Alterssubgruppen

BL-TURB		WL-TURB		Altersgruppen In Jahren
Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
3	6,1 %	0	0 %	<b>41-45</b>
0	0 %	0	0 %	<b>46-50</b>
3	6,1 %	2	4,1 %	<b>51-55</b>
7	14,3 %	8	16,3 %	<b>56-60</b>
9	18,4 %	4	8,2 %	<b>61-65</b>
2	4,1 %	7	14,3 %	<b>66-70</b>
9	18,4 %	10	20,4 %	<b>71-75</b>
10	20,4 %	6	12,2 %	<b>76-80</b>
4	8,2 %	11	22,4 %	<b>81-85</b>
2	4,1 %	1	2,0 %	<b>86-90</b>

#### 4.1.3 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung mittels Durchführung einer TURB mit pathologischer Untersuchung erfolgte im Patientenkollektiv aufgrund eines Auftretens von Makrohämaturie, eines bildmorphologischen Zufallsbefundes, eines ambulanten pathologischen zystoskopischen Befundes oder eines Zufallsbefundes im Rahmen anderer transurethraler Eingriffe.

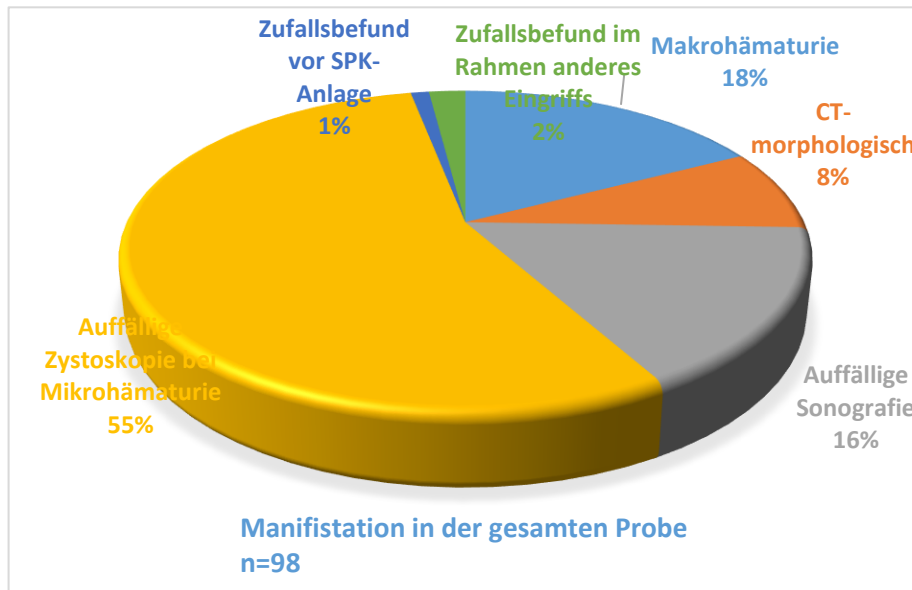


Abbildung 12 Art der Diagnose bzw. Manifestation des Tumors im gesamten Kollektiv

#### 4.1.4 Mitomycin Frühinstillations-Therapie:

18 Patienten (36,7 %) in der BL-Gruppe gegen 10 Patienten (20,4 %) in der WL-Gruppe erhielten bei fehlenden Kontraindikationen eine Frühinstillationstherapie mittels Mitomycin 20 mg innerhalb der ersten zwei postoperativen Stunden.

Tabelle 9 Anzahl und Prozent der Patienten mit einer Frühinstillation (Mitomycin)

Gruppe	BL-TURB		Frühinstillation		Gesamt
			Nein	Ja	
		Anzahl	31	18	49
		%	63,3 %	36,7 %	100 %
	WL-TURB	Anzahl	39	10	49
		%	79,6 %	20,4 %	100 %
Gesamt		Anzahl	70	28	98
		%	71,4 %	28,6 %	100 %

Der Chi-Quadrat-Test wurde bezüglich der Häufigkeit der Applikation von Mitomycin-Frühinstillation zwischen den Vergleichsgruppen angewendet. Mitomycin wurde häufiger in der BL-Gruppe instilliert, jedoch ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied berechnen (Chi-Quadrat 3,200,  $p=0,074$ ). Das heißt, die Häufigkeit der Applikation von Frühinstillation mittels Mitomycin war statistisch zwischen den WL- sowie BL-gruppen nicht unterschiedlich.

#### 4.1.5 Makro- sowie Mikrohämaturie

Das Patientenkollektiv wurde in der Anamnese gezielt nach dem Auftreten von blasentumorspezifischen Symptomen befragt. Hierzu zählen insbesondere Makro- oder Mikrohämaturie. Sowohl 32 % der Patienten in der WL-Gruppe als auch 39 % der Patienten in der BL-Gruppe hatten anamnestisch Makro- bzw. Mikrohämaturie angegeben.

Eine Makrohämaturie trat verstärkt bei den Patienten in der WL-Gruppe auf, während die Mikrohämaturie bei den BL-Gruppe häufiger war, jedoch konnte kein statistisch signifikanter

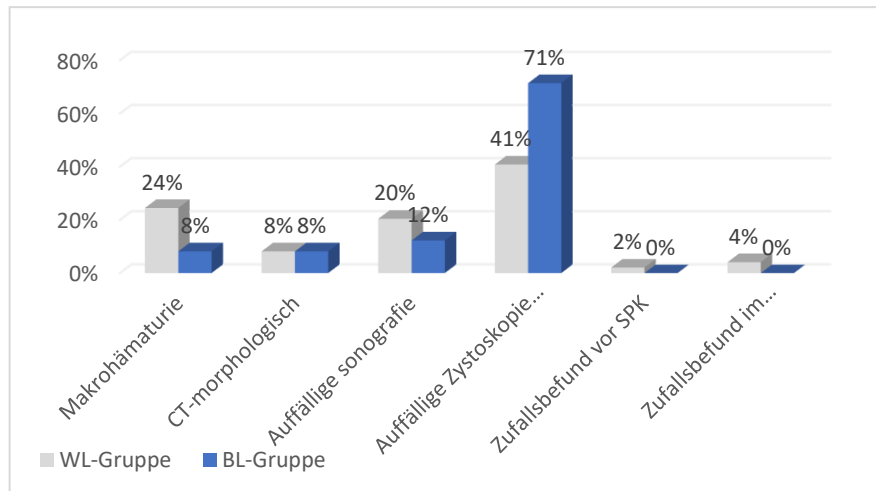


Abbildung 13 Art der Diagnose bzw. Manifestation des Tumors in beiden Gruppen

Unterschied bezüglich des Auftretens einer Hämaturie in den Untersuchungsgruppen nachgewiesen werden (Chi-Quadrat nach Pearson: 2,505,  $p=0,113$ ).

#### 4.1.6 Geschlecht der Patienten

Das beobachtete Kollektiv umfasst insgesamt 78 männliche Patienten (79,6 % Gesamtanteil) mit einem durchschnittlichen Alter bei Diagnosestellung von 69,85 Jahre und 20 weibliche Patientinnen (20,4 % Gesamtanteil) mit einem durchschnittlichen Alter bei Diagnosestellung von 70,10 Jahre

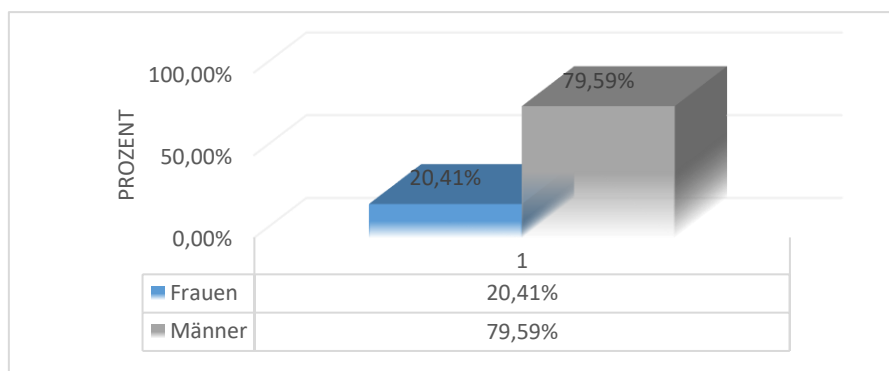


Abbildung 14 Geschlechtsverteilung im gesamten Kollektiv

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den weiblichen und männlichen Patienten bezüglich des Alters bei Diagnosestellung des Primärtumors (T-Wert: 0,192,  $p=0,848$ ). Das bedeutet, dass der primäre Tumor bei den beiden Geschlechtsgruppen statistisch nicht zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftrat. Des Weiteren war die Geschlechtsverteilung in der Untersuchungs- sowie Kontrollgruppe identisch zu der Verteilung im gesamten Kollektiv (79,6 % männliche Patienten und 20,4 % weibliche Patienten).

Tabelle 10 Geschlechtsverteilung und Alter in den Untersuchungsgruppen

Gruppe	Prozent	Männlich	Weiblich	Mittelwert des Alters bei Männern	Mittelwert des Alters bei Frauen	Unterschied bezüglich des Alters
<b>Gesamt</b>	100 % (n=98)	79,6 % (n=78)	20,4 % (n=20)	69,85 Jahre	70,10 Jahre	Kein p= 0,848
<b>BL- TURB</b>	50 % (n=49)	79,6 % (n=39)	20,4 % (n=10)	68,10 Jahre	67,50 Jahre	Kein p= 0,885
<b>WL- TURB</b>	50 % (n=49)	79,6 % (n=39)	20,4 % (n=10)	71,05 Jahre	72,70 Jahre	Kein p= 0,637

## 4.2 Intraoperativ erfasste Daten

### Komplikationen

Wie im Folgenden zu sehen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der beobachteten intraoperativen Komplikationen. p-Werte wurden einzeln berechnet.

- *Perforation*

Es kam bei einem Patienten in der BL-Gruppe zu einer kleinen extraperitonealen Perforation im Bereich des Trigonum vesicae, welche konservativ mittels 5-tägiger Blasenkathetereinlage behandelt wurde. Dem gegenüber trat keine Perforation in der WL-Gruppe auf (0 %). Bei dieser geringen Fallzahl ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,315$ ).

- *Allergische Reaktion*

Es gab keine Fälle von Allergien gegen den Wirkstoff Hexaminolevulinat (Hexvix®) in der BL-Gruppe.

- *Postoperative Interventionsbedürftige Makrohämaturie*

In der WL-Gruppe traten zwei Fälle von Interventionsbedürftiger Makrohämaturie auf, welche mittels operativer Koagulation komplikationslos behandelt werden konnten (4,1 %). In der Gruppe der BL-TURB gab es keine interventionspflichtige Nachblutung (0 %). Bei dieser geringen Fallzahl ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,153$ ).

## 4.3 Postoperativ erfasste Daten

### 4.3.1 Histologie

Histologisch konnte bei allen Patienten ein Urothelkarzinom nachgewiesen werden. Das transurethrale Resektat wurde histopathologisch untersucht und gemäß dem TNM-System und WHO-Klassifikation (UICC) 2017 klassifiziert. Zusätzlich wurde ein Grading des histologischen Präparates nach den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2004/2016 vorgenommen.

Insgesamt wiesen 59% der Patienten ein Ta low grade und 19 % der Patienten ein T1 high grade auf. Zusätzlich konnte Ta high grade-Tumore in 17 % und CIS-Variante in 5 % der Fälle nachgewiesen werden.

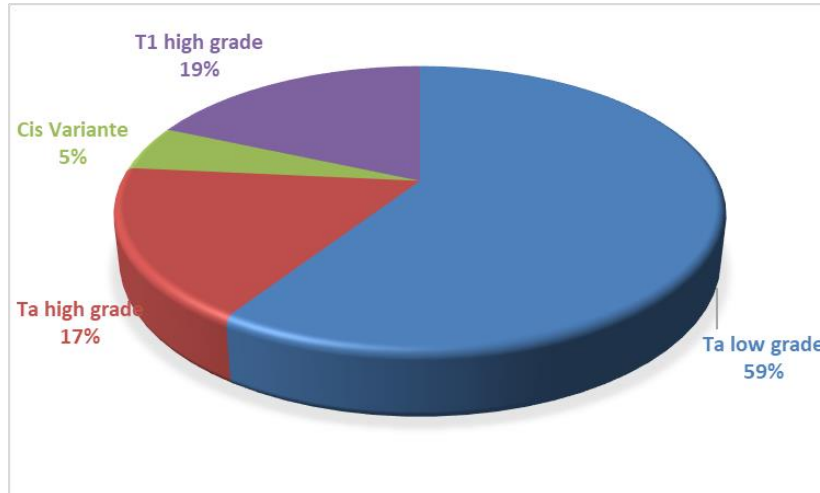


Abbildung 15 Verteilung der histologischen Varianten im gesamten Kollektiv

Hiernach wurden die oben genannten histologischen Varianten zwischen den Untersuchungs- sowie Kontrollgruppen verglichen. Hierbei zeigt sich, dass bei der WL-Gruppe gehäuft Ta low grade-Karzinome vorkommen, während die T1 high grade-Karzinome relativ häufiger in der BL-Gruppe auftreten. Es wurde der Chi<sup>2</sup>-Test angewendet. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der histologischen Verteilung zwischen den beobachteten Gruppen (p=0,908).

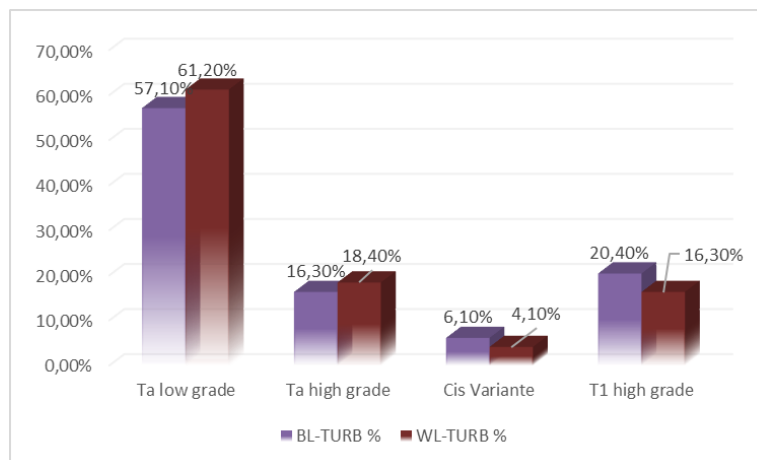


Abbildung 16 Verteilung der histologischen Varianten in beiden Gruppen

#### 4.3.2 Subgruppierung nach niedrigem + mittlerem gegenüber hohem Risiko

Zur Vereinfachung und gemäß der Empfehlung der EAU-2017 (Babjuk et al., 2017) wurde eine Aufteilung der Tumore anhand histopathologischer Merkmale in eine Gruppe mit niedrigem- sowie mittlerem-Risiko-(primäre Ta low grade-Tumore unabhängig von der Tumorgöße und der Anzahl der Tumore) und eine Gruppe mit hohem Risiko (jedes Tumorstadium T1, jeder High grade, jedes CIS, oder multiple rezidivierende Ta low-grade Tumoren über 3 cm Größe) vorgenommen (Siehe Abbildung 17)

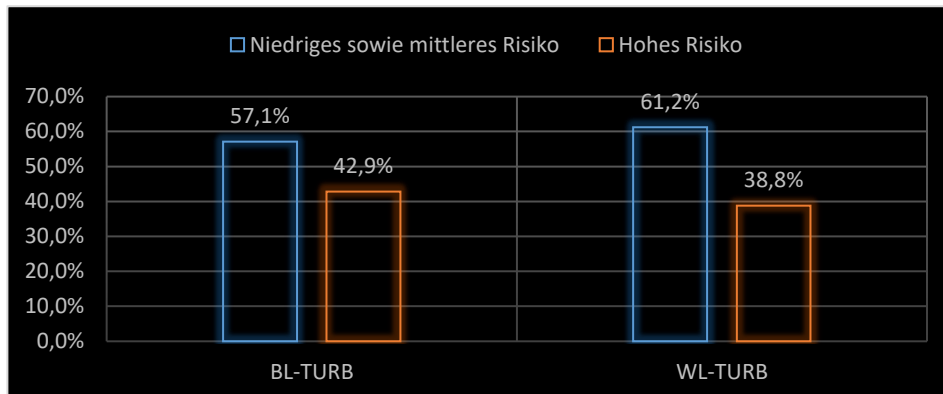


Abbildung 17 Aufteilung des Kollektivs in beiden Gruppen in Risikosubgruppen

Ein Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit der Tumorstadien anhand des Risikos (Chi<sup>2</sup>-Test: 0,169, p= 0,681).

#### 4.3.3 Residualtumor

Es wurden bei 86 Patienten beider Gruppen leitliniengerecht eine Nachresektion 4-6 Wochen nach der ersten Resektion durchgeführt und hinsichtlich des Auftretens eines histologischen Rezidivs im Bereich der alten Resektionsnarben beobachtet. Insgesamt wurde bei 12 Patienten beider Gruppen (BL und WL) aufgrund des histologischen Befundes (Ta, low grade, unilokulär und kleiner als 3 cm) leitliniengerecht auf eine Nachresektion verzichtet. Deshalb wurden diesen 12 Patienten aus der Nachbeobachtung, bezüglich des Vorhandenseins eines Residualtumors, ausgeschlossen.



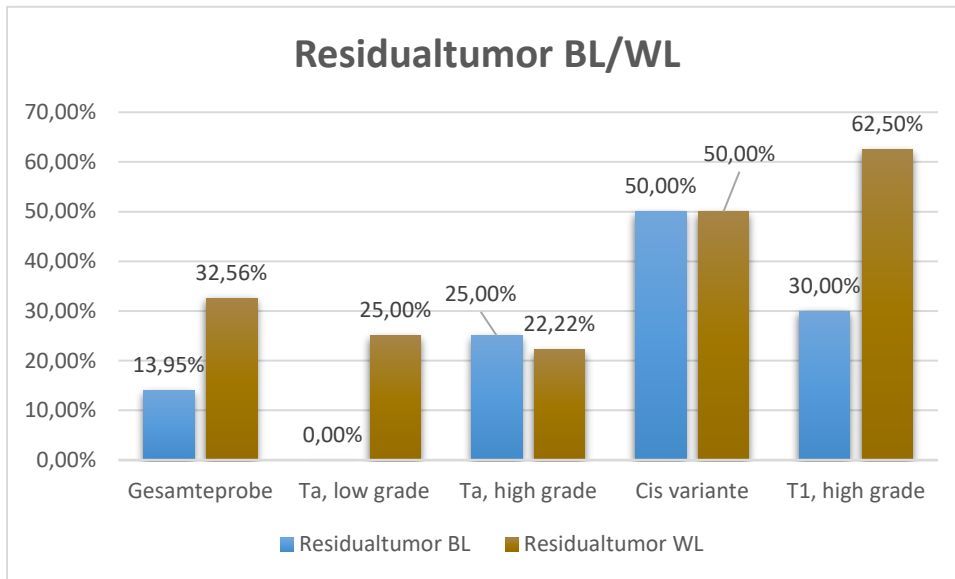


Abbildung 18 Die Residualtumorraten anhand der histologischen Varianten

Es fanden sich bei der Nachresektion in der BL-Gruppe mit 18,65 % signifikant weniger histologisch gesicherte Residualtumore als in der WL-Gruppe (BL-Gruppe 13,95 % (n=6) vs. WL-Gruppe 32,6 % (n=14),  $p=0,041$ ).

Die Ergebnisse werden nach der Aufteilung der Tumoren in die Risiko-Gruppen (Babjuk et al., 2017) erneut grafisch dargestellt (Abbildung 19 und Tabelle 11).

Zunächst wurden beide Methoden (WL- und BL-TURB) sowie deren histologischen Subgruppen mittels Chi-Quadrat Test, ohne gleichzeitige Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren, bezüglich des Auftretens von Residualtumoren verglichen. Es konnten sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der niedrigen bis mittleren-Risikogruppe signifikante Differenzen nachgewiesen werden (Chi-Quadrat nach Pearson 4,170,  $p=0,041$ ; Chi-Quadrat nach Pearson 6,591,  $p=0,01$ ). In der Hochrisikogruppe konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Chi-Quadrat nach Pearson 0,620,  $p=0,431$ ).

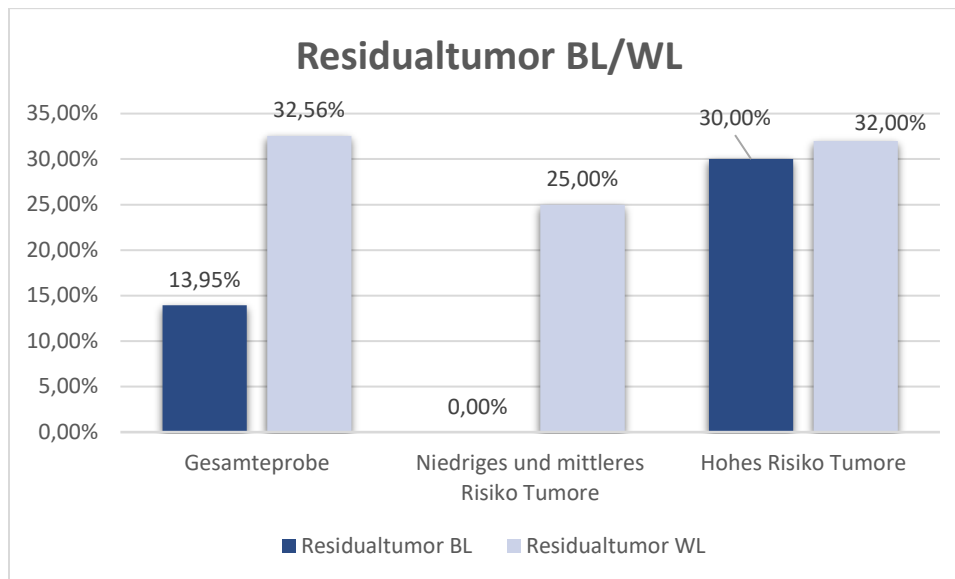


Abbildung 19 Die Residualtumorraten in den histologischen Subgruppen nach Risiko (Babjuk et al., 2017)

Tabelle 11 Die Residualtumorraten in den histologischen Subgruppen nach Risiko (Babjuk, 2017)

	Gruppe	Anzahl			Prozent		
		Residual		Gesamt	Residual		Gesamt
		Ja	Nein		Ja	Nein	
<b>Gesamt</b>	BL-TURB	6	37	43	13,95 %	86,05 %	100 %
	WL-TURB	14	29	43	32,6 %	67,4 %	100 %
<b>Niedriges bis mittleres Risiko-Tumore</b>	BL-TURB	0	23	23	0 %	100 %	100 %
	WL-TURB	6	16	24	25 %	75 %	100 %
<b>Hohes Risiko-Tumore</b>	BL-TURB	6	14	20	30 %	70 %	100 %
	WL-TURB	8	8	19	32 %	68 %	100 %

Die weitere Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe logistischer Regression. Hierbei betrug unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund die adjustierte Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio), einen Residualtumor zu finden, das 3,8-fache bei Patienten in der WL-Gruppe, im Vergleich zu den Patienten in der BL-Gruppe ( $p=0,026$ , OR 3,8 CI 95 % (1,17-12,85)).

Unter Einbeziehung der histologischen Subgruppen ergeben sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Methoden. So sagt die logistische Regression beispielsweise für einen Mann mittleren Alters und hohem Risiko mit verwendeter Blaulichtmethode das Risiko, einen Residualtumor zu entwickeln, mit einer Wahrscheinlichkeit von 25,8 % voraus, während für einen Mann mittleren Alters mit hohem Risiko und verwendeter Weißlichtmethode eine Wahrscheinlichkeit von 57,5 % vorhergesagt wird. Zudem liegt die Wahrscheinlichkeit, einen

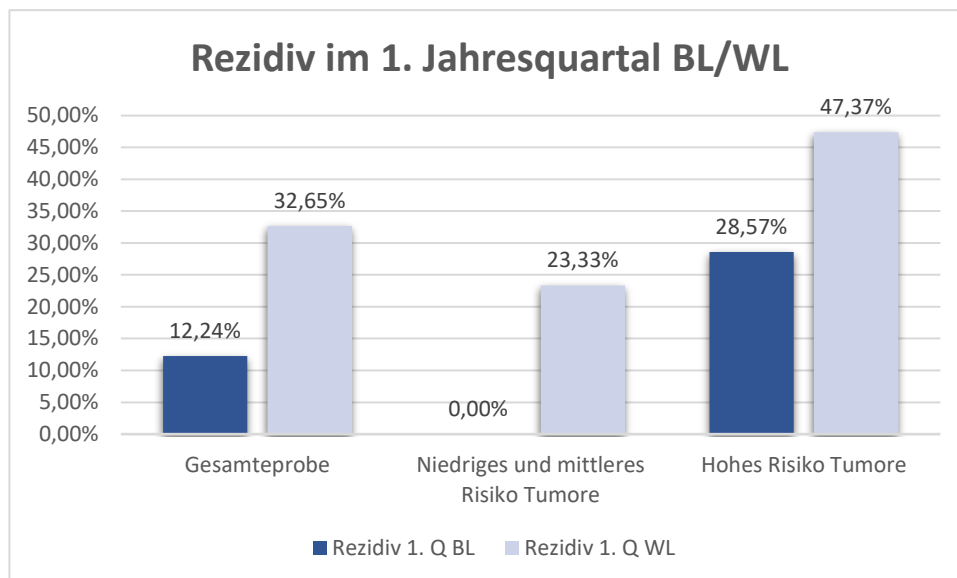
Residualtumor zu entwickeln, bei einem Mann mittleren Alters mit niedrigem bzw. mittlerem Risiko mit der Blaulichtmethode bei 0,06 % und mit der Weißlichtmethode bei 22 %.

*Tabelle 12 Ergebnisse der logistischen Regression bezüglich der Residualtumorraten WL/BL*

Residual	Gruppe (Ref. BL)	p-Wert	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
				Unterer Wert	Oberer Wert
		<b>0,026</b>	<b>3,888</b>	1,176	12,851

#### 4.3.4 Rezidiv im 1. Jahresquartal

Die Patienten in unserem Kollektiv erhielten leitliniengerecht zystoskopische und bei Auffälligkeiten operative Resektion mit histologischer Sicherung. Die Ergebnisse wurden erfasst und dokumentiert. Die Abbildung 20 und Tabelle 13 geben die Tumorrezidivraten im ersten Jahresquartal (zwischen dem 1. und 3. Nachsorgemonat) wieder.



*Abbildung 20 Die Rezidivraten im 1.Quartal in den histologischen Subgruppen nach Risiko*

Es ließen sich in der BL-Gruppe signifikant weniger histologisch gesicherte Tumorrezidive nachweisen, als in der WL-Gruppe (BL-Gruppe 12,24 % vs. WL-Gruppe 32,6 %, p= 0,015).

Tabelle 13 Die Rezidivraten im 1.Quartal in den histologischen Subgruppen nach Risiko

	Gruppe	Anzahl			Prozent		
		Rezidiv im 1. Jahresquartal		Gesamt	Rezidiv im 1. Jahresquartal		Gesamt
		Ja	Nein		Ja	Nein	
<b>Gesamt</b>	BL-TURB	6	43	49	12,24 %	87,76 %	100 %
	WL-TURB	16	33	49	32,6 %	67,4 %	100 %
<b>Niedriges bis mittleres Risiko-Tumore</b>	BL-TURB	0	28	28	0 %	100 %	100 %
	WL-TURB	7	23	30	23,33 %	76,67 %	100 %
<b>Hohes Risiko-Tumore</b>	BL-TURB	6	14	21	28,57 %	71,43 %	100 %
	WL-TURB	9	10	19	47,37 %	52,63 %	100 %

Zunächst wurden beide Methoden (WL- und BL-TURB) sowie deren histologischen Subgruppen mittels Chi-Quadrat Test, ohne gleichzeitige Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren, bezüglich des Auftretens von Tumorrezidiv verglichen. Es konnten sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der niedrigen bis mittleren Risikogruppe signifikante bzw. hochsignifikante Differenzen nachgewiesen werden (p-Werte= 0,015 bzw. 0,006). In der Hochrisikogruppe konnte im Gegensatz dazu kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p= 0,220).

Nach Auswertung der Daten mit Hilfe der logistischen Regression betrug, unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund, die adjustierte Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio) eines Rezidivs im ersten Jahresquartal, das 4,8-fache bei den Patienten in der WL-Gruppe im Vergleich zu den Patienten in der BL-Gruppe (p= 0,009; OR 4,8 CI 95 % (1,47-12,09)).

Unter Einbeziehung der histologischen Subgruppen ergeben sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Methoden. So sagt die logistische Regression beispielsweise für einen Mann mittleren Alters und hohem Risiko mit verwendeter Blaulichtmethode das Risiko für ein Rezidiv im 1. Quartal mit einer Wahrscheinlichkeit von 26,3 % voraus, während für einen Mann mittleren Alters mit hohem Risiko und verwendeter Weißlichtmethode eine Wahrscheinlichkeit von 63,4 % vorhergesagt wird. Zudem liegt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Tumorrezidivs bei einem Mann mittleren Alters mit niedrigem bzw. mittlerem Risiko mit der Blaulichtmethode bei 0,05 % und mit der Weißlichtmethode bei 21 %.

Tabelle 14 Ergebnisse der logistischen Regression bezüglich der Rezidivraten im 1. Quartal WL/BL

Rezidiv im 1. Jahresquartal	p-Wert	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Gruppe (Ref. BL)	<b>0,009</b>	<b>4,873</b>	1,476	16,094

#### 4.3.5 Rezidiv im 2. Jahresquartal

Die Abbildung 21 gibt die Tumorrezidivraten im zweiten Jahresquartal (zwischen dem 3. und 6. Nachsorgemonat) wieder.

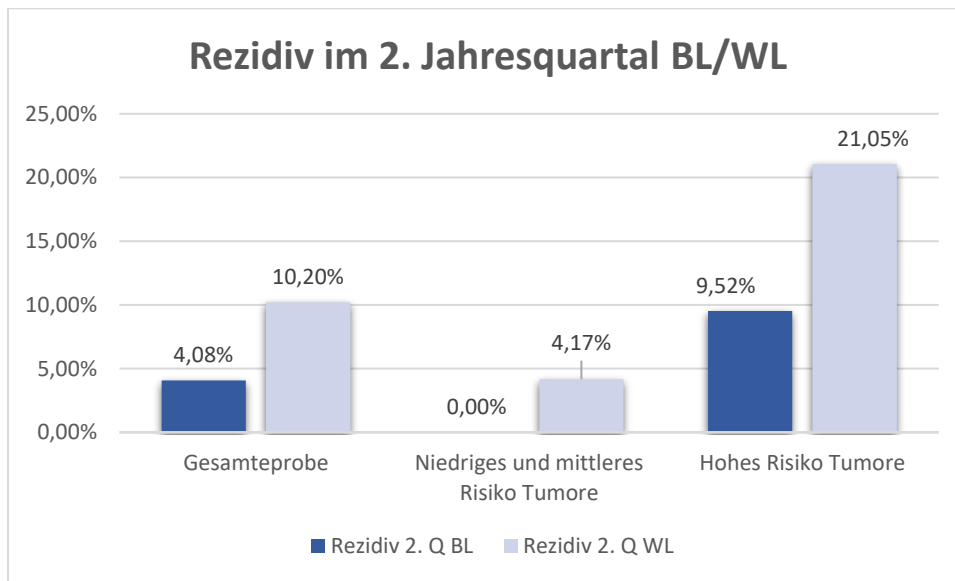


Abbildung 21 Die Rezidivraten im 2.Quartal in den histologischen Subgruppen nach Risiko

Es konnte weder im gesamten Kollektiv noch in den einzelnen histologischen Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen (BL und WL-TURB) nachgewiesen werden ( $p= 0,239$ ). Das heißt, die Verwendung von PDD hat keinen Einfluss auf das Auftreten von Tumorrezidiven im zweiten Jahresquartal, jedoch unabhängig vom Rezidivereignis im vorherigem Jahresquartal. Eine zusätzlich durchgeführte logistische Regression unter Einbezug von Alter und Geschlecht, konnte ebenfalls keine signifikanten Effekte nachweisen.

#### 4.3.6 Rezidiv im 3. Jahresquartal

Hier wurden bei den Patienten in unserem Kollektiv das Auftreten von einem Tumorrezidiven im dritten Jahresquartal (zwischen dem 6. und 9. Nachsorgemonat) beobachtet.

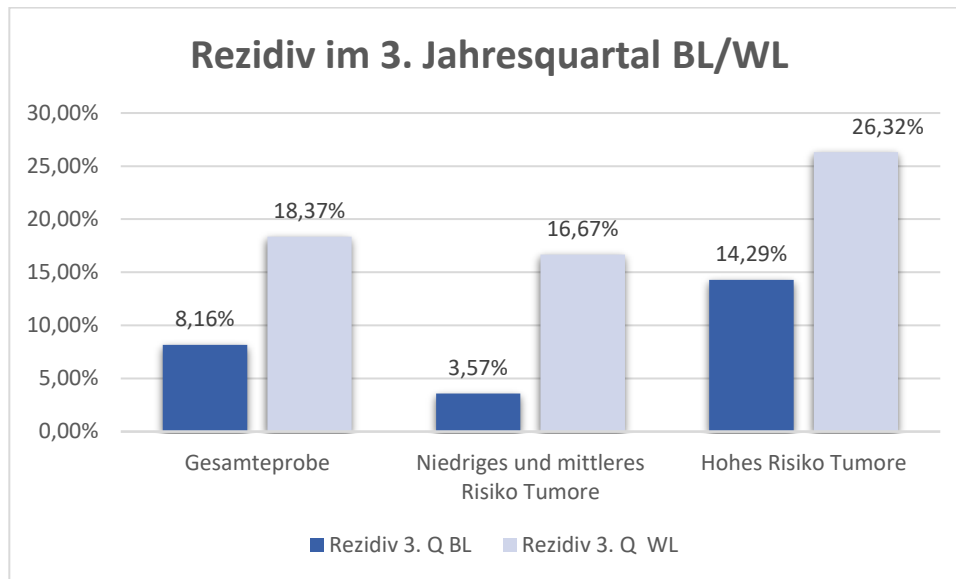


Abbildung 22 Die Rezidivraten im 3.Quartal in den histologischen Subgruppen nach Risiko

Ein statistisch signifikanter Vorteil zur Rezidivreduktion im 3. Jahresquartal (unabhängig vom Rezidivereignis in vorherigen Jahresquartalen) konnte für keines der Verfahren in der gesamten Population und auch in den einzelnen histologischen Subgruppen nachgewiesen werden. Im Chi-Quadrat-Test errechnet sich ein p-Wert= 0,136. Auch eine zusätzlich durchgeführte logistische Regression, unter Einbezug vom Alter und Geschlecht, konnte keine signifikanten Effekte nachweisen.

#### 4.3.7 Rezidiv im 4. Jahresquartal

Es wurde weiterhin das Auftreten von Tumorrezidiven im 4. Jahresquartal (zwischen dem 9. und 12. Nachsorgemonat) untersucht.

Ein statistisch signifikanter Vorteil zur Rezidivreduktion im 4. Jahresquartal (unabhängig vom Rezidivereignis in vorherigen Jahresquartalen) konnte auch für keines der Verfahren in der gesamten Population sowie in den einzelnen histologischen Subgruppen nachgewiesen werden. Im Chi-Quadrat-Test errechnet sich ein p-Wert= 0,118. Auch eine zusätzlich durchgeführte logistische Regression, unter Einbezug vom Alter und Geschlecht, konnte keine signifikanten Effekte nachweisen. Abbildung 23 gibt die Tumorrezidivraten im vierten Jahresquartal (zwischen dem 9. und 12. Nachsorgemonat) wieder

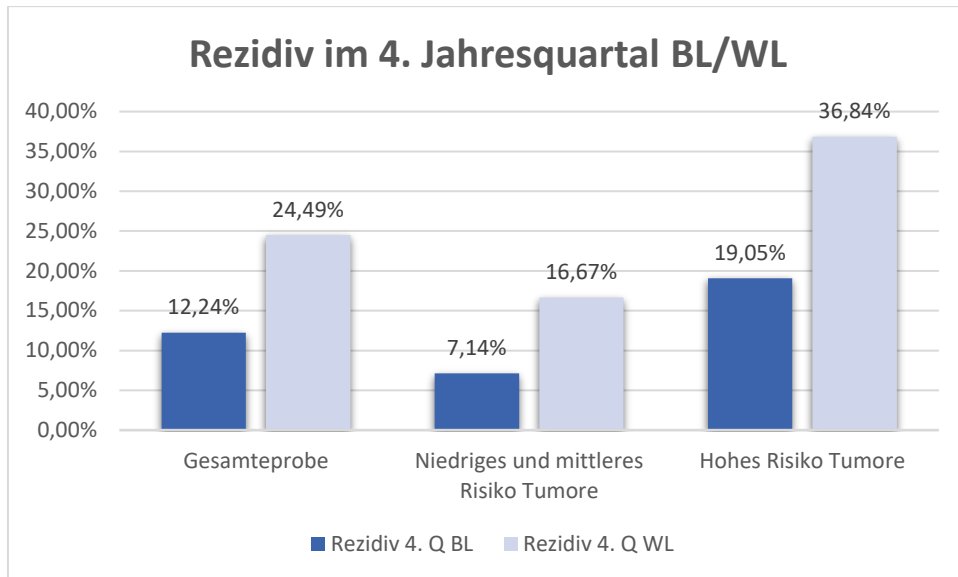


Abbildung 23 Die Rezidivraten im 4.Quartal in den histologischen Subgruppen nach Risiko

#### 4.3.8 Rezidivfreies-Überleben (RFS)

- 3-Monats-Rezidivfreies-Überleben

Bis Ende des 3. beobachteten Monats waren insgesamt 77,6 % (n=76) der Patienten in unserem Kollektiv ohne Tumorrezidivnachweis (RFS-Gesamt: 77,6 %). Zudem waren 87,76 % (n=43) der Patienten in der BL-Gruppe rezidivfrei, gegenüber 67,4% (n=33) der Patienten in der WL-Gruppe (RFS -BL: 87,76 % vs. RFS-WL: 67,4 %).

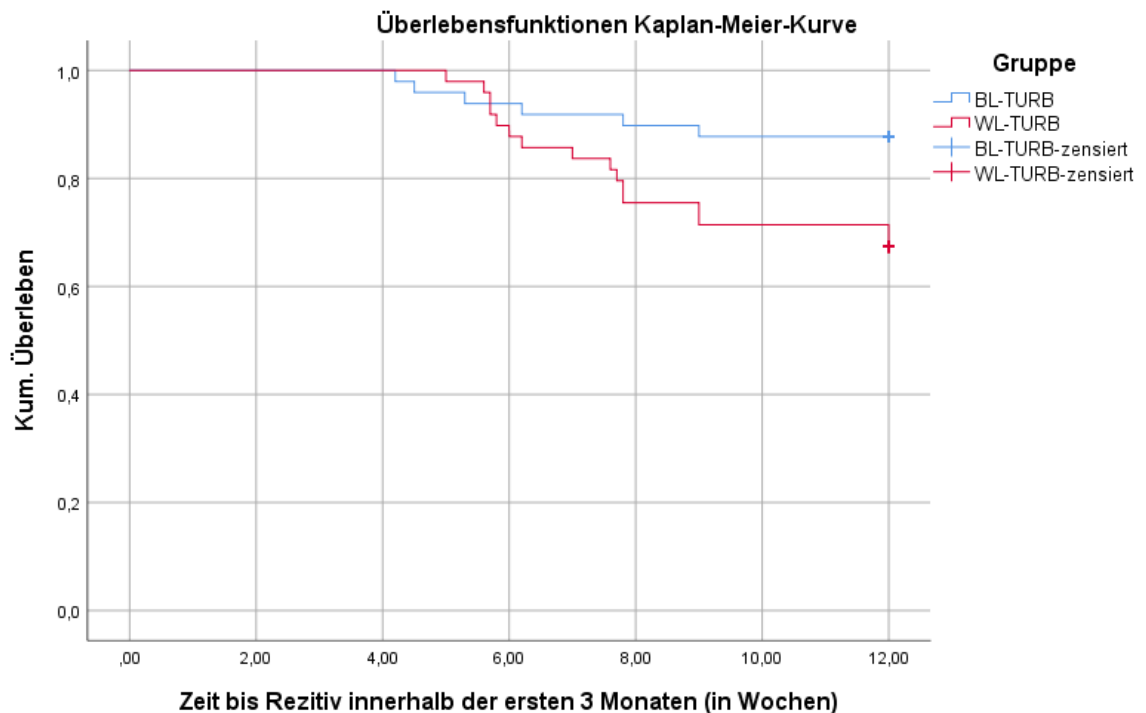


Abbildung 24 Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in den ersten 3 Monaten WL/BL Kaplan-Meier

Zunächst wurden beide Methoden (WL- und BL-TURB) sowie deren histologischen Subgruppen mittels Kaplan-Meier-Kurve, ohne gleichzeitige Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren, bezüglich des Auftretens des ersten Rezidivs innerhalb der ersten 3 Monaten verglichen. Es konnten unter Verwendung von Kaplan-Meier-Kurve (Irrtumswahrscheinlichkeit 5%) sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der niedrigen bis mittleren-Risikogruppe signifikante bzw. hochsignifikante Differenzen nachgewiesen werden (Log Rank 5,406,  $p=0,02$ ; Log Rank 7,284,  $p=0,007$ ). In der Hochrisikogruppe konnte im Vergleich dazu kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Log Rank 1,187,  $p=0,27$ ).

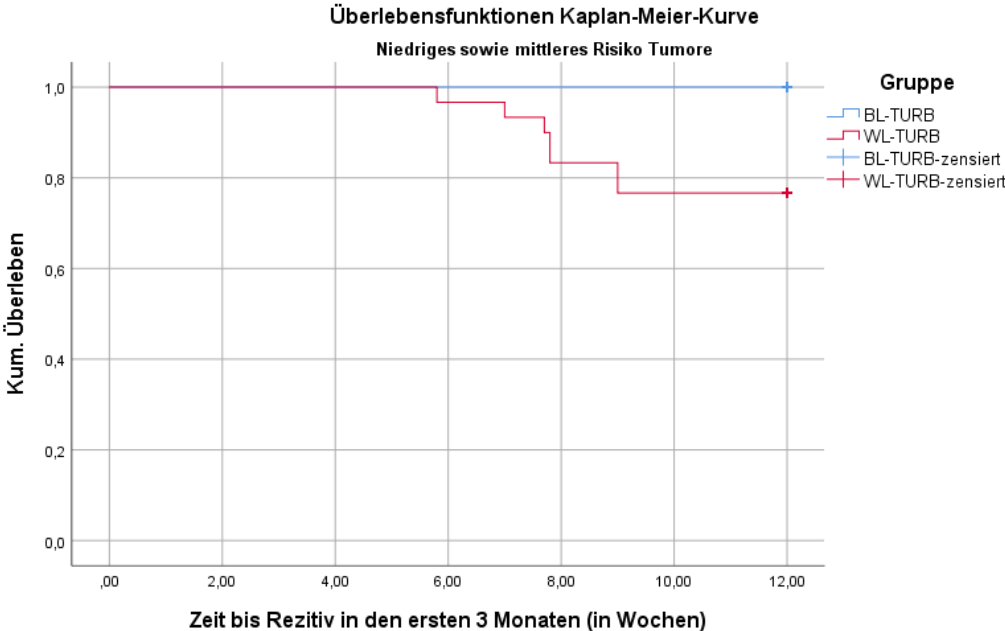


Abbildung 25 Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs niedriges/mittleres-Risiko Kaplan-Meier 3 Mon.

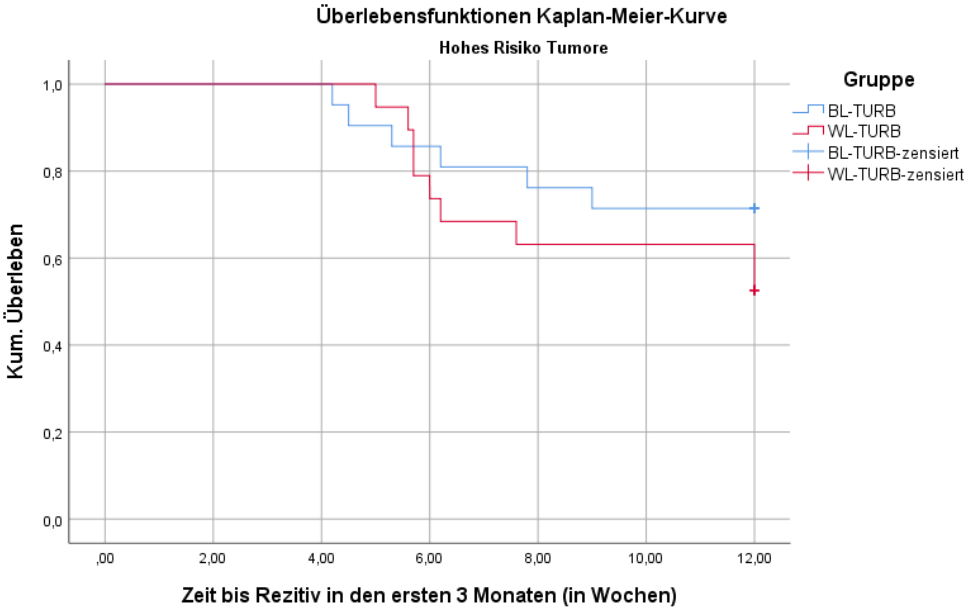


Abbildung 26 Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs hohes-Risiko Kaplan-Meier 3 Monate



Das "Hazard" bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines definierten Zeitraums eintritt. Die Hazard Ratio entspricht dem Verhältnis der Hazard Raten zweier Gruppen. Die Hazard Ratio (HR) wird auch in dieser Studie verwendet. Sie gibt das Risikoverhältnis zwischen den beiden Behandlungsgruppen WL und BL für ein Rezidiv an. Dabei wird das Rezidivrisiko in der WL-Gruppe zum Risiko in der BL-Gruppe in Relation gesetzt. Hierbei lag nach Auswertung der Daten mit der Cox Regression unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund eine Hazard Ratio von 3,18 zwischen BL- und WL-Gruppen vor. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv in der WL Gruppe 3,18 Mal höher ist als in der BL Gruppe (p= 0,020, HR 3,18 CI 95 % (1,20-8,42)).

Tabelle 15 Ergebnisse der Cox-Regression bezüglich des 3-Monats-RFS WL/BL

3-Monats-RFS Gruppe (Ref. BL)	p-Wert	Exp(B)	95,0 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Unterer Wert	Oberer Wert
	<b>0,020</b>	<b>3,181</b>	1,201	8,424

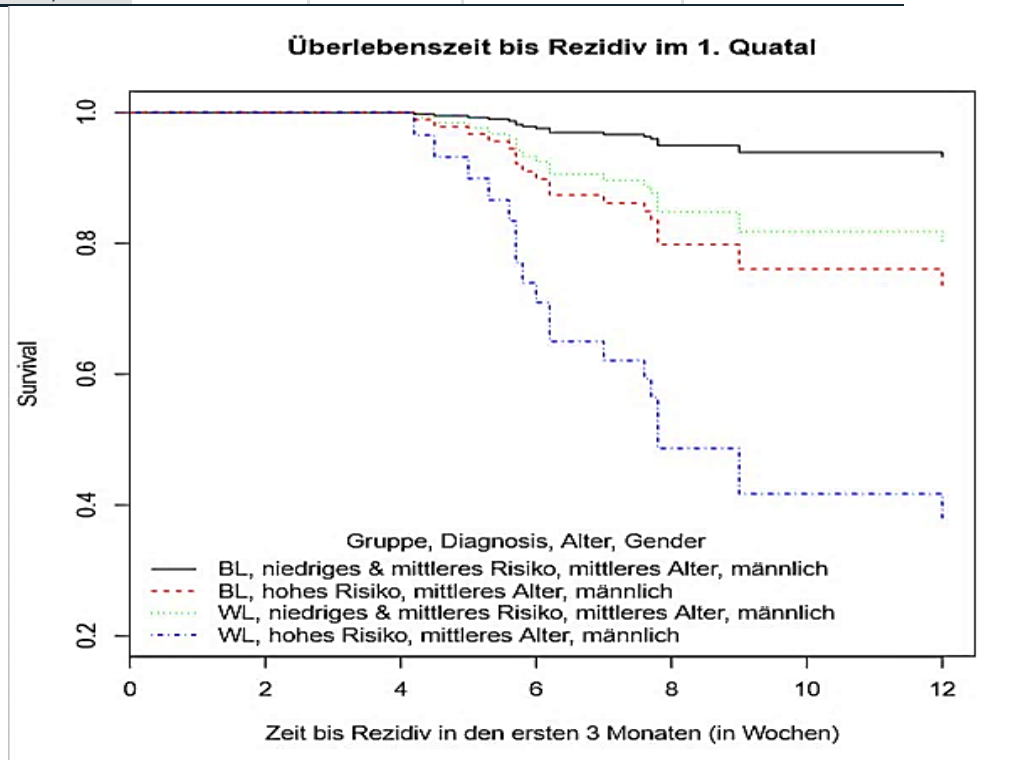


Abbildung 27 Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs (3-Monats-RFS) in allen Subgruppen Cox-Regression

Unter Einbeziehung der histologischen Subgruppen ergeben sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Methoden. So liegt laut Cox-Regression zum Beispiel für einen Mann mittleren Alters und hohem Risiko mit verwendeter Blaulichtmethode das Rezidivfreie-Überleben bis zum dritten beobachteten Monat bei 73,5 %. Dagegen beträgt das Rezidivfreie-Überleben bis zum dritten Monat für einen Mann mittleren Alters und mit hohem Risiko und verwendeter

Weißlichtmethode 37,4 %. Zudem liegt die Wahrscheinlichkeit „rezidivfrei zu bleiben“ bis zum dritten beobachteten Monat bei einem Mann mittleren Alters mit niedrigem bzw. mittlerem Risiko mit der Blaulichtmethode bei 93,1 % und mit der Weißlichtmethode bei 79,8 %.

▪ *1-Jahres-Rezidivfreies-Überleben*

Bis Ende des ersten beobachteten Jahres waren insgesamt 66,3 % (n=65) der Patienten im Kollektiv ohne Tumorrezidivnachweis (RFS-Gesamt: 66,3 %). Zudem waren 77,6 % (n=38) der Patienten in der BL-Gruppe rezidivfrei, gegenüber 55,1 % (n=27) der Patienten in der WL-Gruppe. (RFS-BL: 77,6 % vs. RFS-WL: 55,1 %).

*Tabelle 16 Die Rezidivraten bis Ende des 1. Jahres in den histologischen Subgruppen nach Risiko*

	Gruppe	Anzahl			Prozent		
		Rezidiv im ersten Jahr		Gesamt	Rezidiv im ersten Jahr		Gesamt
		Ja	Nein		Ja	Nein	
<b>Gesamt</b>	BL-TURB	11	38	49	22,4 %	77,6 %	100 %
	WL-TURB	22	27	49	49,9 %	55,1 %	100 %
<b>Tumore Niedriges bis mittleres Risiko-</b>	BL-TURB	2	26	28	7,1 %	92,9 %	100 %
	WL-TURB	10	20	30	33,3 %	66,7 %	100 %
<b>Tumore Hohes Risiko-</b>	BL-TURB	9	12	21	42,9 %	57,1 %	100 %
	WL-TURB	12	7	19	63,2 %	36,8 %	100 %

Analog des 3-Monats-RFS, wurden beide Methoden (WL- und BL-TURB) sowie deren histologische Subgruppen mittels Kaplan-Meier-Kurve (Irrtumswahrscheinlichkeit 5%), ohne gleichzeitige Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren, bezüglich des Auftretens des ersten Rezidivs innerhalb des ersten Jahres verglichen. Es konnten sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der niedrigen bis mittleren-Risikogruppe signifikante Differenzen nachgewiesen werden (p= 0,014; p= 0,012).

In der Hochrisikogruppe konnte im Gegensatz dazu kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p= 0,16).

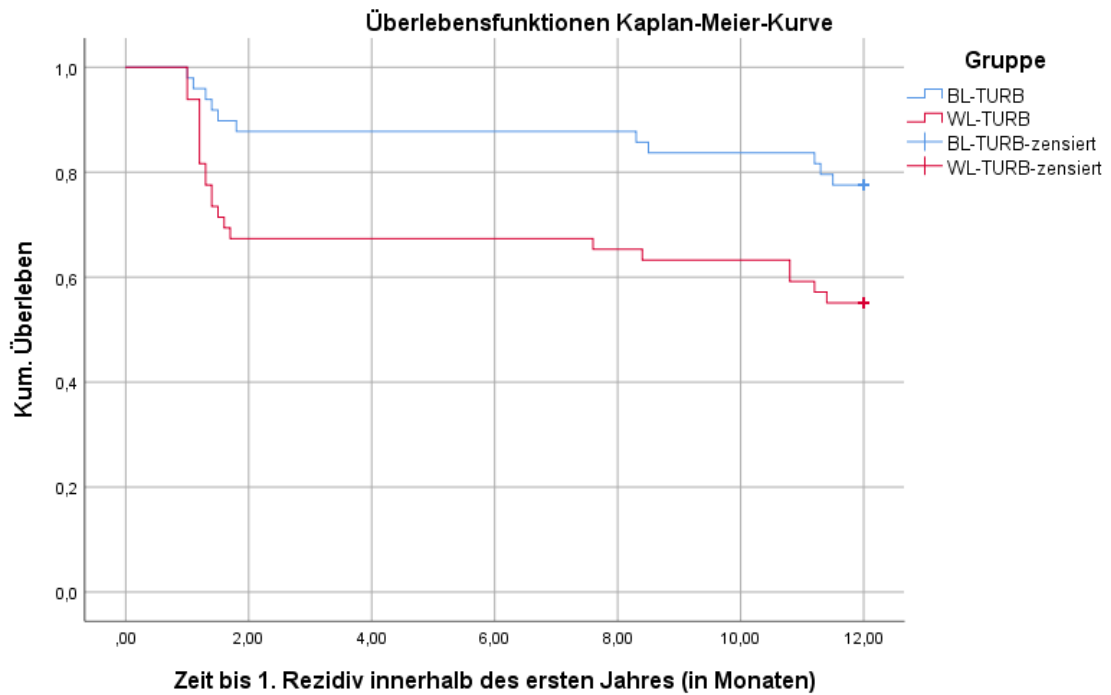


Abbildung 28 Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs im 1. Jahr WL/BL Kaplan-Meier

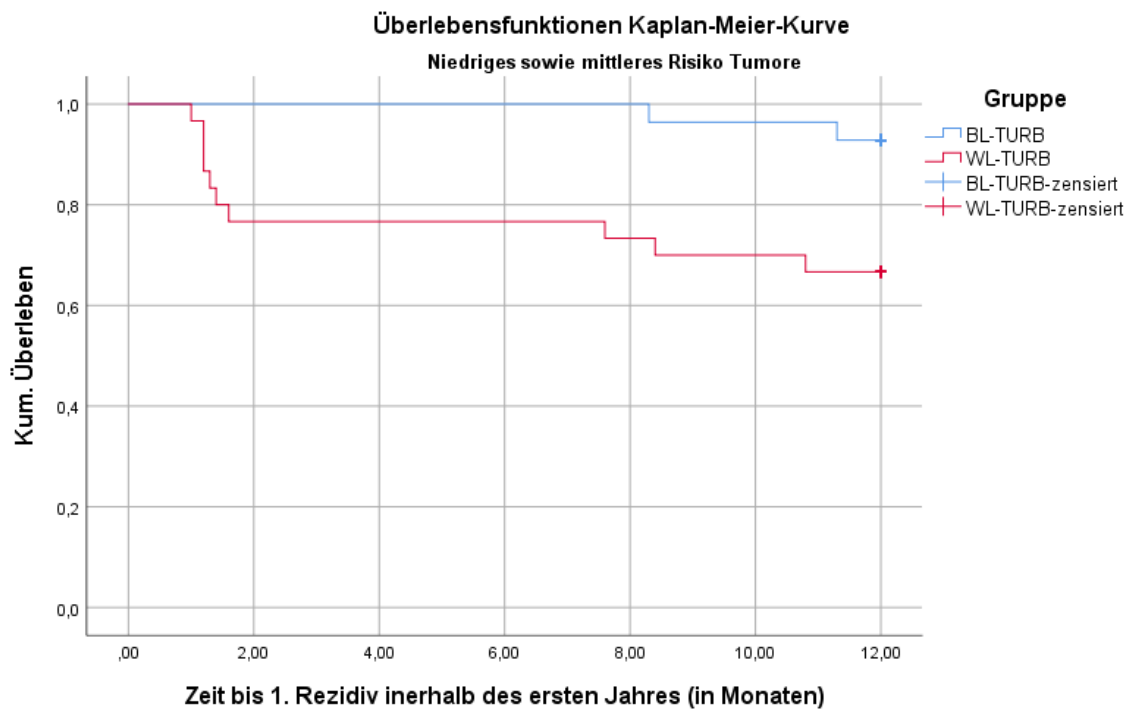


Abbildung 29 Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs niedriges/mittleres Risiko Kaplan-Meier 1 Jahr

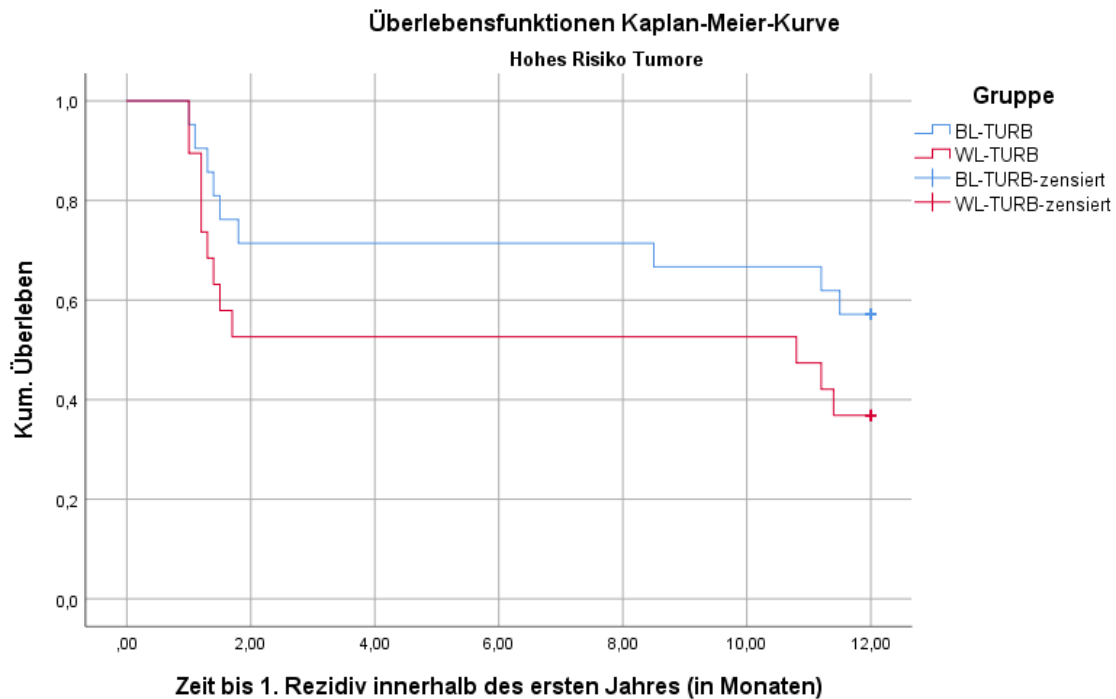


Abbildung 30 Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs hohes Risiko Kaplan-Meier 1 Jahr

Nach Auswertung der Daten mit der Cox Regression konnte unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund für die WL Gruppe eine um den Faktor 2,56 erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit (Hazard Rate) bestimmt werden. ( $p= 0,015$ , HR 2,56 CI 95 % (1,20-5,45)).

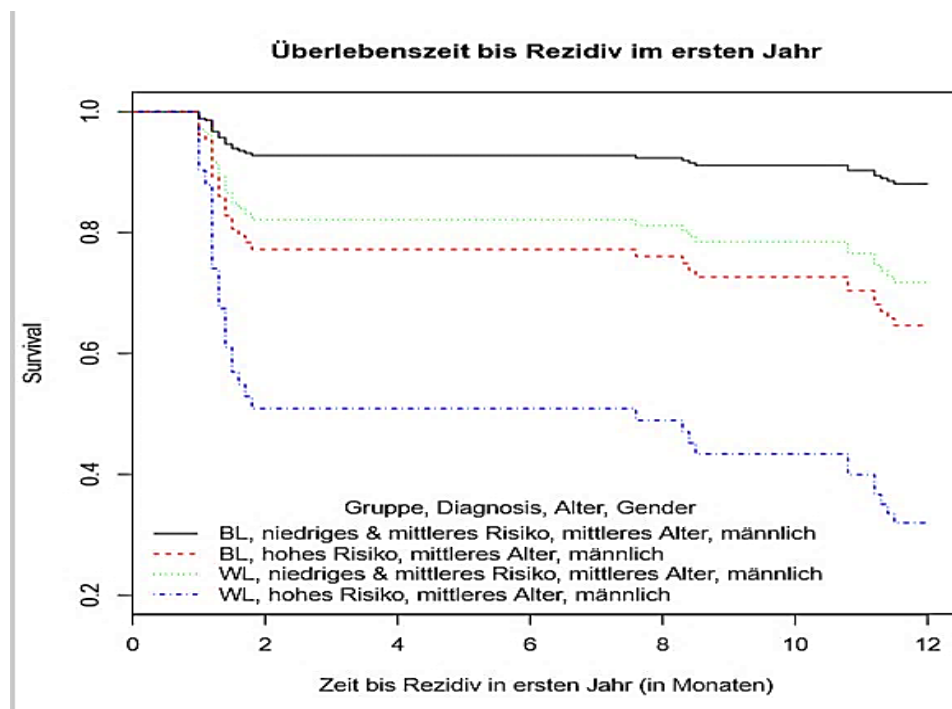


Abbildung 31 Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs (1-Jahres-RFS) in allen Subgruppen Cox-Regression

Unter Einbeziehung der histologischen Subgruppen ergeben sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Methoden. So liegt laut Cox-Regression zum Beispiel für einen Mann mittleren Alters und hohem Risiko mit verwendeter Blaulichtmethode das Rezidivfreie-Überleben bis zum elften beobachteten Monat bei 68,1 %. Dagegen beträgt das Rezidivfreie-Überleben bis zum elften Monat für einen Mann mittleren Alters und mit hohem Risiko bei verwendeter Weißlichtmethode 36.6 %. Zudem liegt die Wahrscheinlichkeit „rezidivfrei zu bleiben“ bis zum elften beobachteten Monat bei einem Mann mittleren Alters mit niedrigem bzw. mittlerem Risiko mit der Blaulichtmethode bei 89,4 % und mit der Weißlichtmethode bei 74,6 %.

*Tabelle 17 Ergebnisse der Cox-Regression bezüglich des (1-Jahres-RFS) WL/BL*

1-Jahres-RFS	p-Wert	Exp(B)	95,0 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Gruppe (Ref. BL)	<b>0,015</b>	<b>2,563</b>	1,205	5,453

#### 4.3.9 Mittelwert des Zeitpunktes des Rezidivs

Es kam nur bei 11 Patienten in der BL-Gruppe zu einem Tumorrezidiv mit einem durchschnittlichen postoperativen Rezidivzeitpunkt von 5,3 Monaten. Dagegen trat aber in der WL Gruppe bei 22 Patienten ein Tumorrezidiv mit einem durchschnittlichen Rezidivzeitpunkt nach 3,6 Monaten auf.

*Tabelle 18 Mediane und Mittelwert der Zeit des Rezidivs im 1. Jahr beider Gruppen WL/BL*

Gruppe	n	Prozent	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
<b>BL-TURB</b>	11	22,4 %	5,3 Monate	1,8	4,716	1	11,5
<b>WL-TURB</b>	22	49,9 %	3,6 Monate	1,3	4,072	1	11,4

Es wurde der T-Test für den Mittelwertvergleich „Auftreten von Rezidiven“ zwischen WL und BL innerhalb des ersten postoperativen Jahres angewandt. Hier ließ sich ein T-Wert von 1,067 (P= 0,294) ohne statistisch signifikanter Unterschied berechnen. Das heißt, dass das durchschnittliche Auftreten von Rezidiven in der WL-Gruppe ca. 1,7 Monate früher als in der BL-Gruppe war, dies ist jedoch nicht signifikant.

#### 4.3.10 Progression

Die gesamte Population wurde bis Ende des ersten Beobachtungsjahres nach der Diagnosestellung des Urothelkarzinoms beobachtet und hinsichtlich des Auftretens eines Tumorprogresses kontrolliert.

Der Tumorprogress wurde in unserer Studie als Erhöhung des Tumorstadiums, Erhöhung des Gratings oder Erhöhung der Anzahl der Tumore mit demselben Tumorstadium und Grading definiert (z. B. unilokulär zu multilokulär). Die Erhöhung der Tumoranzahl (bei identischem Grading und Tumorstadium) wurde aber als Progress gewertet, wenn diese Erhöhung den Progressionscore und gleichzeitig das Progressionsrisiko nach EORTC-Risikoklassifizierung (Sylvester et al., 2006) erhöhte.

In der BL-Gruppe kam es bei zwei Patienten zu einem Tumorprogress von einem oberflächlichen Karzinom (pT1, high grade) zu einem muskelinvasiven Tumor (pT2). Ein Patient unterging einer radikalen Zystektomie mit Ileum-Conduit-Anlage. Der zweite Patient wurde palliativ transurethral therapiert, bei abgelehnter Zystektomie.

In der WL-Gruppe kam es bei 3 Patienten zu einer Tumoranzahl-Erhöhung von unilokulär zu multilokulär mit gleichzeitiger Erhöhung des Progressionscore nach Sylvester. Zwei Patienten wiesen einen Tumorprogress mit Erhöhung des Grading von Ta-low grade zu Ta-high grade vor. Bei einem Patienten zeigte sich ein Tumorprogress im Sinne einer Erhöhung des Tumorstadiums von Ta-high grade zu einem T1-high grade. Des Weiteren entwickelten vier Patienten Karzinome mit Muskelinvasion mit drei anschließenden radikalen Zystektomien. Der vierte Patient lehnte eine Zystektomie ab. Die Abbildung 32 und die Tabelle 19 geben die Progressionsraten bis Ende des ersten Beobachtungsjahres für die beiden WL- sowie BL-Gruppen wieder.

Tabelle 19 Die Progressionsraten im 1. Jahr in den histologischen Subgruppen nach Risiko

	Gruppe	Anzahl			Prozent		
		Progression im ersten Jahr		Gesamt	Progression im ersten Jahr		Gesamt
		Ja	Nein		Ja	Nein	
<b>Gesamt</b>	BL-TURB	2	47	49	4,08 %	95,92 %	100 %
	WL-TURB	10	39	49	20,41 %	79,59 %	100 %
<b>Niedriges und mittleres Risiko-Tumore</b>	BL-TURB	0	28	28	0 %	100 %	100 %
	WL-TURB	2	28	30	6,67 %	93,33 %	100 %
<b>Hohes Risiko-Tumore</b>	BL-TURB	2	19	21	9,52 %	90,84 %	100 %
	WL-TURB	8	11	19	42,11 %	57,89 %	100 %

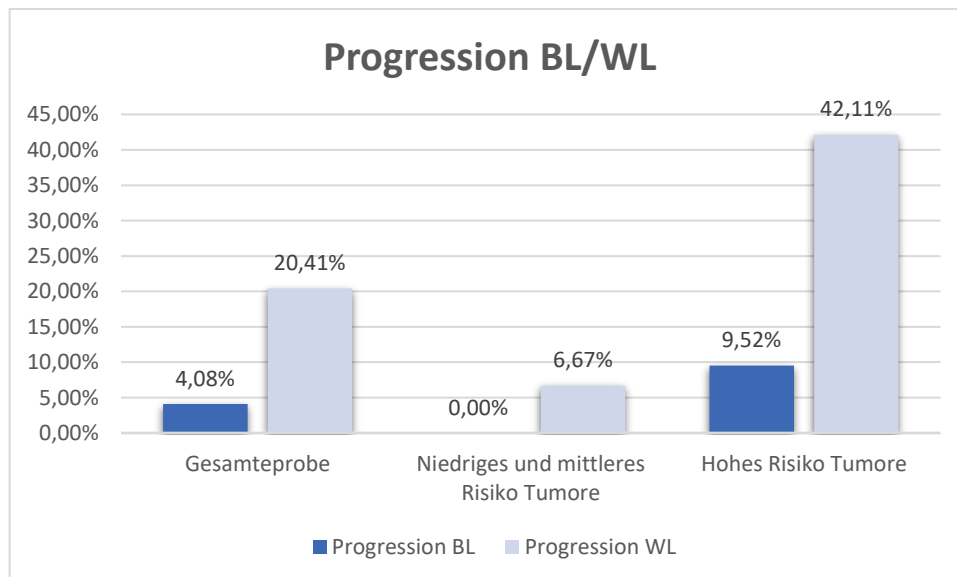


Abbildung 32 Progressionsraten im 1. Jahr in den histologischen Subgruppen nach Risiko

#### 4.3.11 1-Jahres-Progressionsfreies-Überleben (PFS)

Bis Ende des ersten beobachteten Jahres waren insgesamt 87,8 % (n=86) der Patienten in unserem Kollektiv ohne Progress (PFS 86,7 %). Zudem waren 79,6 % (n=39) der Patienten in der WL-Gruppe progressionsfrei, gegenüber 95,9 % (n=47) der Patienten in der BL-Gruppe (PFS-WL: 79,6 % vs. PFS-BL: 95,9 %). Das heißt, dass das 1-Jahres-Progressionsfreie-Überleben (PFS) bei der WL-Gruppe 16,33% geringer ausfiel (absolute Risikoreduktion um 16,3 %).

Zunächst wurden beide Methoden (WL- und BL-TURB) sowie deren histologischen Subgruppen mittels Kaplan-Meier-Kurve, ohne gleichzeitige Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren, bezüglich des Auftretens des ersten Tumorprogresses innerhalb des ersten beobachteten Jahres, verglichen. Es konnten sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der

Hochrisikogruppe signifikante Differenzen nachgewiesen werden (p-Werte= 0,015 bzw. 0,021). In der niedrigen bis mittleren Risikogruppe konnte im Gegensatz dazu kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p= 0,16).

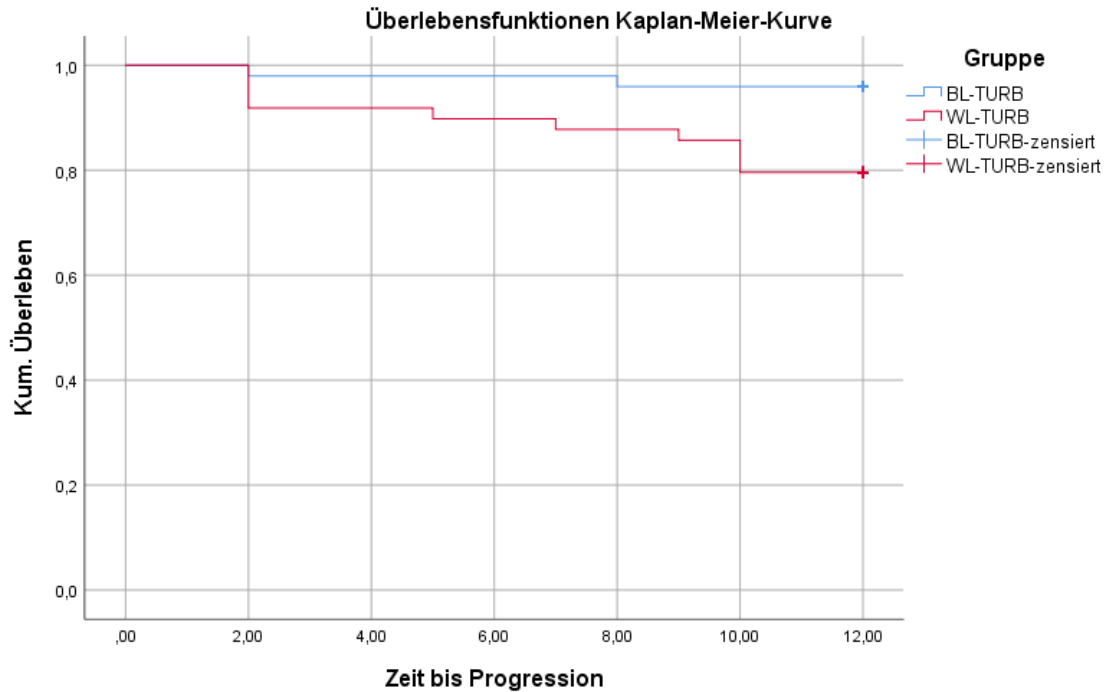


Abbildung 33 Wahrscheinlichkeit einer Progression im 1. Jahr WL/BL Kaplan-Meier

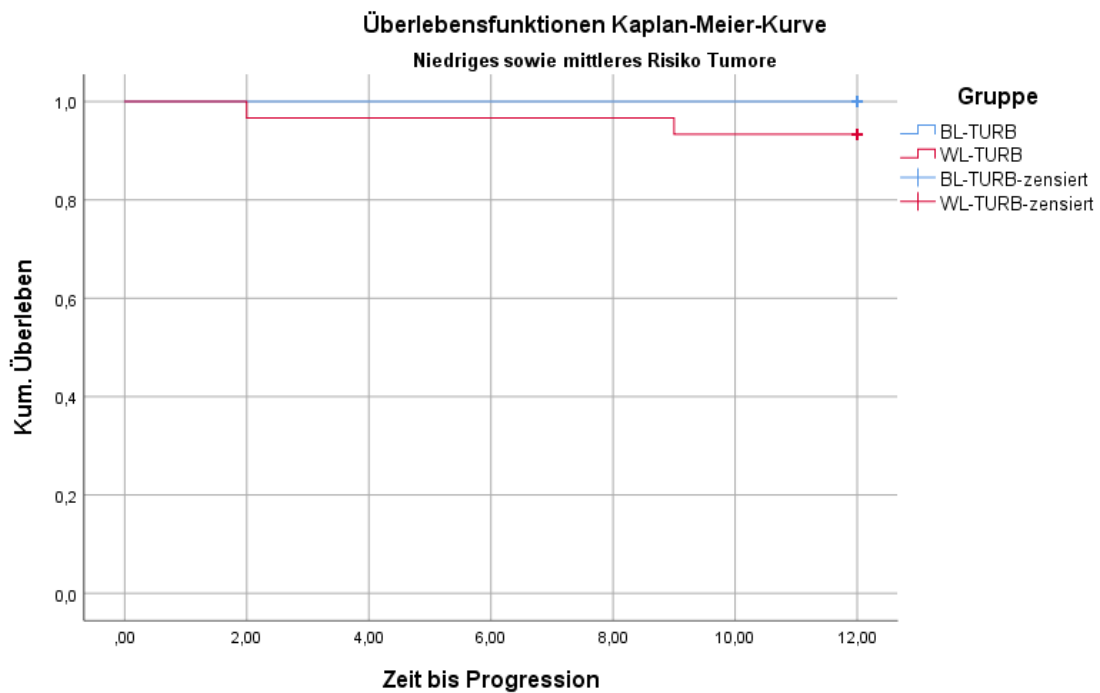


Abbildung 34 Wahrscheinlichkeit einer Progression niedriges-/mittleres-Risiko Kaplan-Meier 1 Jahr



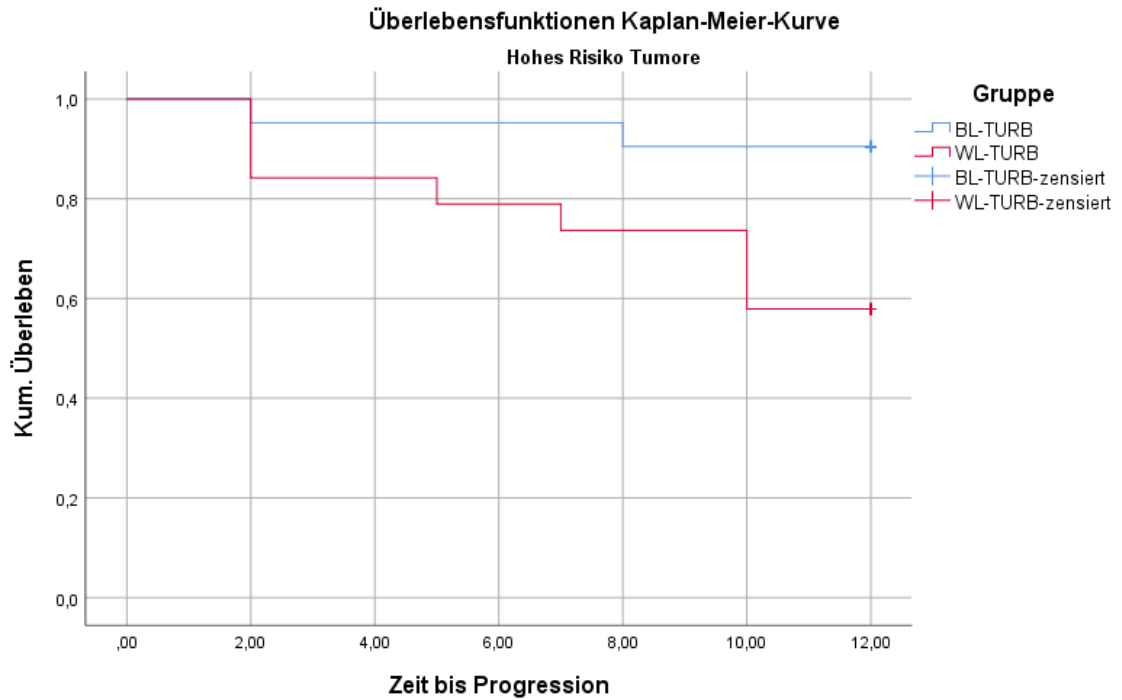


Abbildung 35 Wahrscheinlichkeit einer Progression hohes-Risiko Kaplan-Meier 1 Jahr

Nach Auswertung der Daten mittels der Cox Regression war, unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund, das adjustierte Risiko (Hazard Ratio) für das Auftreten eines Tumorprogresses innerhalb des ersten Beobachtungsjahres bei den Patienten in der WL-Gruppe 5,23 mal höher als in der BL-Gruppe ( $p = 0,03$ , HR 5,23 CI 95 % (1,11-24,53)).

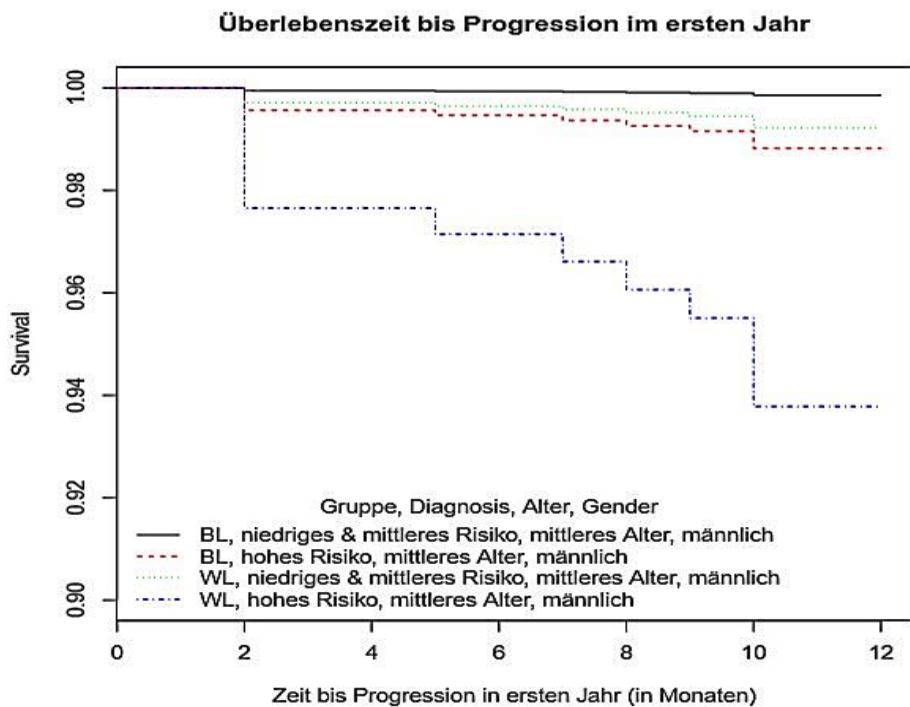


Abbildung 36 Wahrscheinlichkeit einer Progression (1-Jahres-PFS) in allen Subgruppen Cox-Regression

Tabelle 20 Ergebnisse der Cox-Regression bezüglich des (1-Jahres-PFS) WL/BL

1-Jahres-PFS	p-Wert	Exp(B)	95,0 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Gruppe (Ref. BL)	<b>0,036</b>	<b>5,239</b>	1,119	24,537

Unter Einbeziehung der histologischen Subgruppen ergeben sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Methoden. So liegt laut Cox-Regression zum Beispiel für einen Mann mittleren Alters und hohem Risiko mit verwendeter Blaulichtmethode die Wahrscheinlichkeit, progressfrei bis zum 10. beobachteten Monat zu bleiben, bei 98,8 % gegenüber 93,7 % bei verwendeter Weißlichtmethode. Zudem liegt die Wahrscheinlichkeit „progressfrei bis zum 10. beobachteten Monat zu bleiben, bei einem Mann mittleren Alters mit niedrigem bzw. mittlerem Risiko, mit der Blaulichtmethode bei 99,8 % und mit der Weißlichtmethode bei 99,2 %.

#### 4.3.12 Mittelwert des Zeitpunktes des Progresses

In der BL-Gruppe kam es bei zwei Patienten im Durchschnitt nach 5 Monaten zu einem Tumorprogress. Im Vergleich dazu trat in der WL-Gruppe bei 10 Patienten ein Tumorprogress nach durchschnittlich 5,9 Monaten auf.

Tabelle 21 Mediane und Mittelwert der Zeit der Progression im 1. Jahr beider Gruppen WL/BL

Gruppe	n	Prozent	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
<b>BL-TURB</b>	2	4,08 %	5 Monate	5	4,242	2	8
<b>WL-TURB</b>	10	20,41 %	5,9 Monate	7	3,695	2	10

Der Mittelwert des Zeitpunkts bis zur Progression im ersten Jahr nach der ersten TURB wurde in beiden Gruppen mit einem T-Test untersucht.

Hier ließ sich ein T-Wert von 0,310 ( $p = 0,763$ ) ohne statistisch signifikanter Unterschied berechnen. Das heißt, im Durchschnitt trat eine Progression in der WL-Gruppe ca. 0,9 Monate früher als in der BL-Gruppe auf, aber ohne statistisch signifikanter Unterschied.

## 5 Diskussion

Das Harnblasenkarzinom ist der siebenthäufigste Tumor beim Mann und der 17.-häufigste bei der Frau (Michel et al., 2016). Mit der demographischen Entwicklung der Bevölkerung und dem damit verbundenen Anstieg der Lebenserwartung nimmt die Inzidenz des Tumors weiter zu. Der Krankheitsverlauf wird maßgeblich von der Invasivität des Harnblasenkarzinoms beeinflusst. Dabei kommt der frühzeitigen Entdeckung des Tumors eine große Bedeutung zu. Das mittlere Sterbealter in Deutschland für Männer lag bei 77,8 Jahren, für Frauen bei 80,3 Jahren im Jahr 2013 (Robert Koch-Institut, 2016).

Die Therapiekonzepte richten sich hauptsächlich nach dem Tumorstadium. Die Weißlicht-Zystoskopie (WL-Zystoskopie) mit transurethraler Resektion stellt bisher die Standardtherapie für die Behandlung eines nichtinvasiven Harnblasentumors (Ta und T1) dar. Die Detektionsrate von Harnblasentumoren mittels Weißlicht-Zystoskopie, wobei die Tumoren als Raumforderungen oder als gerötete Areale erkannt werden, liegt nicht bei 100 %, da kleine papilläre Tumore und insbesondere das CIS nicht selten übersehen werden. So wurden in den zusätzlich durchgeführten Quadranten-Biopsien aus normal aussehenden Schleimhautarealen Tumore, insbesondere CIS, detektiert. Dies führt zum Auftreten von Rezidivtumoren aufgrund der noch vorhandenen Residualtumore. Deshalb wurden im Laufe der Zeit mit dem Ziel der besseren Erkennung von Tumoren sowie reduzierter Tumorrezidivraten weitere OP-Verfahren wie die photodynamische Diagnostik und das Narrow-band-imaging entwickelt (van Hillegersberg et al., 1992; Kondo et al., 1993; Gono et al., 2004; Stenzl et al., 2010; Yang, 2014). Durch die Entwicklung neuer Lichtquellen und Optiken sowie der Bildbearbeitung im medizinischen Bereich kam die photodynamische Diagnostik zum Einsatz. Das Prinzip dieser Technik beruht auf der verstärkten Akkumulation photosensibilisierender Moleküle, die sich in dem untersuchten Gewebe anreichern und bei der Bestrahlung von einer Hochleistungslichtquelle, die wahlweise weißes oder blaues Licht erzeugt, im blau-violetten Längenbereich (375-440 Nanometer) fluoreszieren. Gewebe mit hohem Zellumsatz (Tumoren, aber auch entzündlichen Läsionen) imponieren rot, während sich normales, gesundes Gewebe blau-grün darstellt. So können z. B. flache oder kleine papilläre Tumore, die unter WL-Zystoskopie nicht erkennbar sind, visualisiert und gleichzeitig reseziert werden (Schmeling, 2016; Manski, 2017).

Es wurden Anfang der 1990er-Jahre drei Photosensitizer bei der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms in klinischen Studien eingesetzt. Seit 2006 wurde das Hexaminolevulinat (Hexvix®; HAL) in der klinischen Anwendung zugelassen.

Ausgehend von den in Studien geprüften Vorteilen konnte das Hexaminolevulinat (Hexvix®; HAL) allmählich an Popularität gewinnen und sollte laut der Empfehlungen der S3 Leitlinien 2016 bei Patienten mit multifokalen Tumoren, high-grade Tumoren in der Vorgeschichte und/oder Verdacht auf Carcinoma in situ (z. B. positive Urinzytologie) ergänzend durchgeführt werden (S3 Leitlinie, Harnblasenkarzinom, Leitlinienprogramm 2016).

Die Klinik für Urologie und Andrologie im Klinikum St. Georg in Leipzig versucht stetig die Therapie des nicht-invasiven Urothelkarzinoms der Harnblase zu optimieren, um einen besseren Umgang mit Harnblasentumoren zu ermöglichen und daraus resultierend auch unnötigen Folgeeingriffe zu reduzieren.

Diese retrospektive Analyse untersuchte 98 Patienten, welchen aufgrund eines primären Harnblasentumors transurethral im Zeitraum zwischen 10/2014 und 02/2018 in der Urologischen Klinik des Klinikums St. Georg Leipzig gGmbH operiert wurden. Davon erhielten 86 Patienten leitliniengerecht eine Nachresektion. Bei diesem Patientenanteil wurde die Residualtumorrates bei der Nachresektion erfasst. Im gesamten operierten Kollektiv wurden die Rezidiv- sowie Progressionsrate des primären Tumors ermittelt. Im Rahmen der ersten Resektion wurde entweder die Weißlicht-TURB oder die Blaulicht-TURB mit photodynamischer Diagnostik verwendet. Hier wird auch die Möglichkeit einer Chemotherapie-Frühinstitution angeführt. Diese konnte bei nichtinvasivem Tumorwachstum und nach transurethraler Resektion, bei fehlenden ausgeprägten Blutungen/Blasenperforation, durchgeführt werden.

Die Zuordnung des gesamten Kollektivs in die beiden Gruppen (Weißlicht/Blaulicht) erfolgte zufällig, da keine Kriterien bestimmt wurden, welche Patienten der Weißlicht- oder Blaulichtzystoskopie zugeführt werden sollten. Die Verwendung von photodynamischer Diagnostik wurde von einigen ambulanten Urologen bevorzugt und deshalb stimmten deren Patienten dieser Methode nach entsprechender Aufklärung ebenfalls zu.

Das Durchschnittsalter des beobachteten Kollektivs betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Harnblasenkarzinoms bei den Frauen 70,1 Jahre und bei den Männern 69,8 Jahre. Damit lag der Altersdurchschnitt unter dem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland, das für Frauen mit 73,4 Jahren und für Männer mit 71,9 Jahren angegeben wird (Robert Koch-Institut, 2016).

Männer erkrankten deutlich häufiger an einem Harnblasenkarzinom als Frauen. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug im Gesamtkollektiv unserer Studie 3,9:1. Dies liegt geringgradig über dem vom Robert-Koch-Institut im Jahr 2012 angegebenen Verhältnis mit einer Relation von 3,08:1 (Robert Koch-Institut, 2016).

Die beiden Gruppen waren bezüglich des Alters bei der ersten Diagnosestellung sowie der Geschlechtsverteilung vergleichbar, da sich der Altersmittelwert zwischen den beiden

Behandlungsgruppen statistisch nicht unterscheiden ließ ( $P= 0,118$ ). Zudem war die Geschlechtsverteilung in beiden Untersuchungs- sowie Kontrollgruppe ähnlich (79,6 % männliche Patienten und 20,4 % weibliche Patienten).

Die postoperative Applikation einer Frühinstillations-Therapie mittels Mitomycin 20 mg war bei der Blaulicht-TURB häufiger als bei der Weißlicht-TURB, aber ohne statistisch signifikanten Unterschied ( $p= 0,074$ ).

Es trat bei den Patienten in der BL-Gruppe keine Allergien gegen den Photosensitizer (HAL) auf. Es kam lediglich im Rahmen der Resektion in der BL-Gruppe zu einer extraperitonealen Perforation, welche konservativ behandelt wurde. Auf der anderen Seite traten bei der WL-Gruppe zwei Fälle von interventionsbedürftiger Nachblutung auf. Es zeigte sich aber bezüglich des Auftretens von Komplikationen zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p= 0,074$ ).

In unserem Kollektiv wurde bei der Mehrzahl der Patienten ein „pTa-low grade“ Tumorstadium ( $n=58$ ) diagnostiziert (T1-high grade:  $n=18$ ; Ta-high grade:  $n=17$ ; Carcinoma in situ:  $n=5$ ).

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den folgenden histologischen Subgruppen (CIS, Ta high grade sowie T1 high grade) wurden die Patienten zur Verbesserung der statistisch auswertbaren Ergebnisse anhand der histologischen Merkmale gemäß der Empfehlung der EAU-Leitlinien 2017 (Babjuk et al., 2017) in sowohl eine Gruppe mit „niedrigem bis mittlerem Risiko“ (Ta low grade, Erstbefund uni- sowie multilokulär) als auch eine Gruppe mit „hohem Risiko“ (Tumorstadium T1; high grade; CIS oder multiple rezidivierende Ta low-grade Tumore über 3 cm Größe) aufgeteilt. Hiernach erfolgte der Vergleich zwischen den BL- sowie WL-Gruppe in Bezug auf die Häufigkeit der oben genannten histologischen Varianten. Hierbei zeigte sich, dass bei der WL-Gruppe gehäuft Tumore mit niedrigem bzw. mittlerem Risiko vorkommen (WL 61,2 % vs. BL 57,1 %). Während die Tumore mit hohem Risiko relativ häufiger in der BL-Gruppe auftraten (BL 42,9 % vs. WL 38,8 %). Hierbei ließ sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied berechnen ( $p= 0,681$ ). Daraus war zu schlussfolgern, dass die beiden Gruppen (BL- sowie WL-TURB) unabhängig vom histologischen Befund vergleichbar waren.

Die Residualtumore, die aufgrund einer inkompletten initialen Resektion entstehen, sind für das frühzeitige Rezidiv verantwortlich. Daraus resultiert die Notwendigkeit der kompletten Resektion von Tumoren in der initialen Resektion, um konsekutiv das frühzeitige Rezidiv zu verringern (Schmeling, 2016).

Es zeigten sich in unserer Studie bei der Nachresektion in der BL-Gruppe 18,65% weniger histologisch gesicherte Residualtumore (BL-Gruppe 13,95 % vs. WL-Gruppe 32,6 %). Diesbezüglich konnten nach Aufteilung der Patienten in die Risiko-Gruppen (Babjuk et al., 2017) ohne gleichzeitige Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren sowohl im

gesamten Kollektiv als auch in der „niedrigen bis mittleren“ Risikogruppe signifikante Differenzen nachgewiesen werden ( $p$ -Werte= 0,041 bzw. 0,01). In der Hochrisikogruppe konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p= 0,431$ ).

Um die Bias zu reduzieren, wurde die logistische Regression verwendet. Hierbei zeigte sich (unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren), dass unabhängig vom Alter, dem Geschlecht und dem histologischen Befund die adjustierte Chance (Odds Ratio), einen Residualtumor zu finden, um das 3,8-fache bei der WL-Gruppe im Vergleich zu den Patienten in der BL-Gruppe erhöht war ( $p= 0,026$ , OR 3,8 CI 95 % (1,17-12,85)).

Vergleichbare Residualtumorraten zeigten sich in verschiedenen sowohl retrospektiven als auch randomisiert prospektiven Studien (Daniltchenko et al., 2005; Burger et al., 2009; Riedl et al., 2001; Karaolides et al., 2012). Zum Beispiel fanden sich in der randomisierten prospektiven Studie von Riedl et al. 16 % Residualtumore in der Nach-Resektion in der BL-Gruppe gegen 39 % in der WL-Gruppe. Ein Unterschied zu unserer Studie war, dass in unserer Studie nur Primärbefunde eingeschlossen wurden. In der exemplarisch erwähnten Studie von Riedl et al., könnten eventuell auch rezidivierende Tumore eingeschlossen werden, da hier ein Harnblasenkarzinom anamnestisch nur in den letzten 6 Monaten vor dem Beginn dieser Studie ausgeschlossen wurde.

Konform zu uns haben sich Daniltchenko und seine Kollegen nur mit den Patienten mit primären Tumoren beschäftigt, wobei sich auch vergleichbare Residualtumorraten zu unserer Studie darstellen ließen (WL-Gruppe 41 % vs. BL-Gruppe 16 %). In dieser Studie wurde aber als Fluoreszenzfarbstoff das 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) benutzt. Laut der Studie von (Burger et al., 2009) konnte nachgewiesen werden, dass kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Residualtumorraten bei der Nachresektion zwischen 5-ALA und HAL vorlag ( $p= 0,37$ ).

In den Studien von Burger et al. und Karaolides et al. konnten vergleichbare Residualtumorraten zu unserer Studie unter der Verwendung von HAL mit statistischen Vorteilen zugunsten der BL-Gruppe dargestellt werden (WL-Gruppe 32 % vs. BL-Gruppe 9 %,  $p<0,01$ ; WL-Gruppe 35 % vs. BL-Gruppe 15 %).

Die Tabelle 22 gibt eine Zusammenfassung der zu unserer Studie vergleichbaren Studien wieder.

Tabelle 22 vergleichbare Studien bezüglich der Residualtumorraten

Residual		Unsere Studie (HAL)	Burger et al., 2009 (HAL)	Daniltchenko et al., 2005 (5-ALA)	Riedl et al., 2001 (5-ALA)	Karaolides et al., 2012 (HAL)
Art der Studie		Kohorte retrospektive	Retrospektive	Randomisierte prospektive	Randomisierte prospektive	Randomisierte prospektive
Anzahl der Patienten mit N-TURB	BL-TURB	43* (Gesamt=49)	53** (Gesamt=135)	51 (Gesamt=51)	51 (Gesamt=51)	41 (Gesamt=41)
	WL-TURB	43* (Gesamt=49)	62** (Gesamt=142)	51 (Gesamt=51)	51 (Gesamt=51)	45 (Gesamt=45)
Primäre Diagnose	BL-TURB	100 %	71 %	100 %	primäre und eventuell rezidivierende Tumore	58,7 %
	WL-TURB	100 %	75 %	100 %	primäre und eventuell rezidivierende Tumore	67,7 %
Mittelwert des Alters	BL-TURB	67,9	69	70	70	63,8
	WL-TURB	71,3	71	67	67	66,2
Prozent der Männer	BL-TURB	79 %	67,4 %	70,5 %	70,5 %	75,8 %
	WL-TURB	77 %	65,4 %	72,5 %	72,5 %	89 %
Residual bei N-TURB	BL-TURB	13,9 % (n=6)	9 % (n=5)	16 % (n=8)	16 % (n=8)	15 %
	WL-TURB	32,6 % (n=14)	32 % (n=20)	41 % (n=21)	39 % (n=20)	35 %
*nur 86 Patienten unseres kollektives erhielten eine Nach-Resektion.						
** nur 115 Patienten des kollektives erhielten eine Nach-Resektion.						

In unserer Studie fanden sich bei der BL-Gruppe 20,36 % weniger histologisch gesicherte Tumorrezidive innerhalb der ersten drei Monaten (BL-Gruppe 12,24 % vs. WL-Gruppe 32,6 %,  $p=0,02$ ). Es konnten nach Aufteilung der Patienten nach dem histologischen Risiko ohne gleichzeitige Berücksichtigung weiterer relevanter Faktoren sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der niedrigen bis mittleren Risikogruppe signifikante bzw. hochsignifikante Differenzen nachgewiesen werden ( $p$ -Werte= 0,02 bzw. 0,007). In der Hochrisikogruppe konnte im Vergleich dazu kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,27$ ).

Ähnliche Ergebnisse konnten in der Studie von (Mariappan et al., 2015) dargestellt werden, hierbei erfolgte nach der Aufteilung der Patienten in Gruppen mit niedrigem-, mittlerem- sowie hohem-Risiko die Berechnung der Raten von frühen Rezidiven. Die Studie zeigte statistisch signifikante Reduktionen der Rezidivraten in sowohl der niedrigen als auch der mittleren Risiko-Gruppen (BL 0,02 % vs. WL 22,1 %,  $p<0,001$ ; BL 10,2 % vs. WL 34 %,  $p<0,01$ ). Bei den hoch-Risiko-Patienten stellten sich die Rezidivraten in der BL-Gruppe ebenfalls

geringer dar, hier aber ohne statistisch signifikanten Unterschied (BL 25 % vs. WL 40 %,  $p=0,19$ ).

Die Cox Regression wurde verwendet, um die Verzerrung der Effektschätzung durch unabhängige Faktoren zu reduzieren. Nach Auswertung der Daten mit der Cox Regression lag unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund eine Hazard Ratio von 3,18 zwischen BL- und WL-Gruppen vor. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für ein frühes Rezidiv in den ersten 3 Monaten in der WL Gruppe 3,18 Mal höher ist als in der BL Gruppe ( $p=0,020$ , HR 3,18 CI 95 % (1,20-8,42)).

Vergleichbare frühe rezidivfreie Überlebensrate findet sich bei der WL-Gruppe in der prospektiven randomisierten Studie von (Hermann et al., 2011). Das Rezidivfreie-Überleben betrug hier nach 4 Monaten 68,9 % gegenüber 67,4 % nach 3 Monaten in unserer Studie.

In der BL-Gruppe derselben Studie betrug das frühe Rezidivfreie-Überleben 83,1 % gegenüber 87,7 % der BL Patienten in unserer Studie. Die leicht erhöhte Rate in der Hermann-Studie ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass in dieser Studie nicht nur Patienten mit Primärtumoren sondern auch Patienten mit Rezidivtumoren eingeschlossen wurden. Patienten mit Rezidivtumoren haben eine schlechtere Prognose und häufiger erneute Rezidive (Fernández und Schultz, 2016).

In unserer Studie fanden wir innerhalb den einzelnen 2., 3. und 4. Jahresquartalen (jedoch unabhängig vom Rezidivereignis in den vorherigen Jahresquartalen) mehr Tumorrezidive in der WL Gruppe als in der BL Gruppe. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Rezidiv im 2. Jahresquartal  $p=0,239$ ; Rezidiv im 3. Jahresquartal  $p=0,136$ ; Rezidiv im 4. Jahresquartal  $p=0,118$ ).

Vergleichbare statistische Ergebnissen konnten in der Studie von (Daniltchenko et al., 2005) nachgewiesen werden (erstes Rezidiv im 2. Jahresquartal  $p=0,2$ ; erstes Rezidiv im 3. sowie 4. Jahresquartal  $p=0,1$ ).

Die Tabelle 23 gibt eine Zusammenfassung der zu unserer Studie vergleichbaren Studien wieder.



Table 23 Vergleichbare Studien bezüglich des 3- sowie 12-Monats-Rezidivfreies-Überlebens

Rezidiv		Unsere Studie (HAL)	Berger et al., 2013 (HAL)	Hermann et al., 2011 (HAL)
<b>Art der Studie</b>		Kohorte, retrospektiv	Meta-Analyse	Prospektive randomisierte Studie
<b>Anzahl der Patienten</b>	BL-TURB	49	310	68
	WL-TURB	49	324	77
<b>Primäre Diagnose</b>	BL-TURB	100 %	Primär und rezidivierende Tumore	Primäre und rezidivierende Tumore
	WL-TURB	100 %	Primär und rezidivierende Tumore	Primär und rezidivierende Tumore
<b>Mittelwert des Alters</b>	BL-TURB	67,9	Nicht erwähnt	71
	WL-TURB	71,3	Nicht erwähnt	69
<b>Mann: Frau</b>	BL-TURB	79,6 % (n=39)	Nicht erwähnt	Insgesamt Frau:Mann 1:3
	WL-TURB	79,6 % (n=39)	Nicht erwähnt	
<b>RFS % 3 Monate</b>	BL-TURB	87,76 %	Nicht erwähnt	83,1 % *
	WL-TURB	67,4 %	Nicht erwähnt	68,9 % *
<b>RFS % 1 Jahr</b>	BL-TURB	77,6 %	65,5 %	69,5 %
	WL-TURB	55,1 %	54,6 %	52,7 %
<b>Zeit bis Rezidiv im</b>	BL-TURB	3,6 Monate	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
	WL-TURB	5,3 Monate	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt

\*RFS nach 4 Monaten

- Späte Rezidive:

Das Rezidivfreie-Überleben nach 12 Monaten betrug in unserer Studie bei der BL-Gruppe 77,6 %, dagegen in der WL-Gruppe 55,1 %. Zudem konnte mittels Cox Regression unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund für die WL Gruppe eine um den Faktor 2,56 erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit im ersten Jahr (Hazard Rate) bestimmt werden ( $p= 0,015$ , HR 2,56 CI 95 % (1,20-5,45)). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich sowohl in der Meta-Analyse von Burger et al. (WL 54,6 % vs. BL 65,5 %,  $p= 0,006$ ) (Burger et al., 2013) als auch in der randomisierten prospektiven Studie von Hermann et al. (WL 52,7 % vs. BL 69,5 %,  $p= 0,05$ ) (Hermann et al., 2011). Anzumerken ist, dass die Rezidivrate in unserer Studie bei der BL-Gruppe niedriger als bei diesen anderen Studien war. Dies ist vermutlich auf unsere Beschränkung auf Patienten mit ausschließlich primären Tumoren zurückzuführen.

Ein Tumorprogress gilt als einer der wichtigsten klinischen Faktoren für die Verschlechterung der Prognose bei nicht-muskelinvasiven Harnblasentumoren (Jocham und Miller, 2003). Trotzdem existiert bis jetzt keine einheitliche Definition der Progression. Es fehlt ein Standard (Kamat et al., 2016). Verschiedene Definitionen existieren z. B. Erhöhung des Stadiums auf Muskelinvasivität oder Entwicklung von Fernmetastasen bzw. Lymphknotenmetastasen (Lamm et al., 2014) . Neue Studien sollen helfen, bessere Definitionen zu entwickeln, um damit die Therapie und die Gesamtprognose des Tumors zu verbessern. Bei der Mehrzahl der Patienten mit „low risk“-Tumoren entwickelt sich eine Metastasierung nicht primär, sondern als Folge einer lokalen Tumorprogression (Vom Dorp et al., 2007).

Ausgehend von diesem Punkt wurde 2012 von IBCG (International Bladder Cancer Group) (Lamm et al., 2014) eine neue Definition der Progression mit dem Ziel frühzeitig, einen Tumorprogress zu erkennen, entwickelt. Damit sollte die Gesamtprognose verbessert werden. Bei dieser neuen Definition gelten die folgenden Kriterien als Tumorprogress.

- Erhöhung des Tumorstadiums z. B. von Ta zu T1 oder von Ta zu Carcinoma in situ.
- Erhöhung des Gradings (auch Ta zu Carcinoma in Situ).
- Muskelinvasivität
- Entwicklung von Fernmetastasen bzw. positiven Lymphknoten.

Unter Verwendung dieser neuen Definition zeigte sich eine Tendenz zu einer geringeren Progressionsrate in der BL-Gruppe im Vergleich zu den Raten mit der alten Definition (Kamat et al., 2016). Zudem konnte in der Meta-Analyse von Gakis und seinen Kollegen nach Umsetzung der Definition von IBCG ein signifikanter Unterschied bezüglich der Progressionsfreien-Überlebensrate nach medianer Beobachtungszeit von 2,4 Jahren gezeigt werden (BL 6,8 % vs. WL 10,7 %,  $p=0,01$ ) (Gakis et al., 2016).

Laut dieser aktuellen Definition finden sich bis dato geringe Progressionsraten in der BL-Gruppe im Vergleich zu der WL-Gruppe nach einem Jahr, aber ohne statistisch signifikante Unterschiede (Kamat BL 5,9 % vs. WL 8,8 %,  $p=0,23$ ; Geavlete BL 2,4 % vs. WL 4,4 %,  $p=0,12$ ) (Geavlete et al., 2012; Kamat et al., 2016). Auf der anderen Seite konnte in einer randomisierten prospektiven Studie von Daniltchenko und seinen Kollegen eine statistisch signifikante Reduktion der Progressionsrate nach 5 Jahren gezeigt werden (WL 18 % vs. BL 8 %,  $p=0,04$ ) (Daniltchenko et al., 2005).

Als Tumorprogress wurde in unserer Studie die Erhöhung des Tumorstadiums und/oder die Erhöhung des Gradings definiert. Wir haben diese Definition zur Verbesserung der Trennschärfe erweitert und einen neuen Punkt in Anlehnung an die EORTC-Risikoklassifizierung (Sylvester et al. 2006) hinzugefügt. Als Tumorprogress galt bei uns zusätzlich, wenn eine größere Anzahl von Tumoren mit dem selbem Grading und

Tumorstadium auftrat. Dies musste jedoch gleichzeitig den Progressionscore und das Progressionsrisiko nach EORTC-Risikoklassifizierung steigern. Unsere Definition nach EORTC-Risikoklassifizierung wurde mit dem Ziel entwickelt, nichtinvasive Tumore mit erhöhter Progressionsgefahr zur Muskelinvasivität frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Dies könnte in Zukunft die Risikobestimmung einer Progression verbessern. Unter Verwendung dieser neuen Definition konnten wir zeigen, dass die Verwendung von HAL bei primären oberflächlichen Harnblasentumoren die Progression bereits nach einem Jahr signifikant verringert. Diese Ergebnisse konnten auch unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund bestätigt werden. ( $p= 0,03$ , HR 5,23 CI 95 % (1,11-24,53)). Es gibt bis dato keine Studien, die unsere Ergebnisse schon nach einem Jahr aufzeigen.

Da wir in unserer Studie die Progressionsrate nur für ein Jahr beobachtet haben, ist unsere Studie bezüglich der Tumorprogression mit den Studien von Gakis und Daniltchenko, die eine Beobachtungszeit von 2,4 sowie 5 Jahren hatten, nicht vergleichbar. Es stellte sich für uns die Frage, worauf der von uns beobachtete Effekt der BL-TURB mit HAL hinsichtlich des besseren Outcomes bei Rezidivfreiheit und Progressionsfreiheit beruht. Dieser Effekt deckt sich mit der aktuellen Datenlage. Eine bereits in der Einleitung erwähnte Studie (Renninger et al. 2019) stellte fest, dass bei Patienten, die BL-TURB mit HAL hatten und im späterem Verlauf zystektomiert werden mussten, ein signifikant besseres krebsspezifisches 5-Jahres Überleben (90,9 % BL-TURB gegen 73,8 % WL-TURB  $p= 0,04$ ) und ein besseres Gesamtüberleben (74,5 % BL-TURB vs. 55,8 % WL-TURB,  $p= 0,03$ ) im Vergleich zur WL-Gruppe hatten. In der Studie angeführte Gründe sind u.a. eine vollständigere Resektion unter HAL-TURB, ein besseres Risikomanagement sowie ein immunogener und zytotoxischer Effekt durch das bei der HAL TURB verabreichten Hexaminolevulinat. Dieser immunogene und auf Tumorzellen zytotoxischer Effekt von HAL wird in der Studie von Bader und seinen Kollegen (Bader et al. 2013) untersucht. Hier wurde HAL nicht zur besseren Tumorzellerkennung, sondern zur Photosensibilisierung der Tumorzellen genutzt. In dieser Studie wurde sechs Wochen nach TURB dreimal eine HAL-Instillation mit anschließender Lichtbestrahlung über eine Quarzfaser, die man in die Harnblase via Katheter einbrachte, durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass dieses „phototherapeutische“ Verfahren durchführbar und sicher ist. 52,9 % der Patienten waren nach 6 Monaten tumorfrei. Dieser phototherapeutische Effekt von HAL könnte auch eine Erklärung für das bessere Outcome nach HAL -TURB in unserer Studie sein.

Tabelle 24 vergleichbare Studien bezüglich des 1-Jahres-Progressionsfreies-Überlebens

Progression	Unsere Studie (HAL)	Daniltschenko et al., 2005 (5-ALA)	Gakis et al., 2016 (HAL)	Geavlete et al., 2011 (HAL)	Kamat et al., 2016 (HAL)	
<b>Art der Studie</b>	Kohorte retrospektive	Randomisierte prospektive	Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalyse	Randomisierte prospektive	Phase III RCT	
<b>Definition der Progression</b>	-Muskelinvasiv -M1 oder N1 -Erhöhung des Grades. -Erhöhung des Stadiums. -Erhöhung des Progressionsscores (EORTC)	-Muskelinvasiv -M1	-Muskelinvasiv -M1 oder N1 -Erhöhung des Grades. -Erhöhung des Stadiums.	Nicht definiert	Muskelinvasiv -M1 oder N1 -Erhöhung des Grades. -Erhöhung des Stadiums.	
<b>Anzahl der Patienten</b>	BL-TURB	49	51	644	125	255
	WL-TURB	49	51	657	114	261
<b>Primäre Diagnose</b>	BL-TURB	100 %	100 %	Nicht erwähnt	100 %	Nicht erwähnt
	WL-TURB	100 %	100 %	Nicht erwähnt	100 %	Nicht erwähnt
<b>Mittelwert des Alters</b>	BL-TURB	67,9	70	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
	WL-TURB	71,3	67	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
<b>Mann: Frau</b>	BL-TURB	79,6 % (n=39)	70,5 % (n=36)	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
	WL-TURB	79,6 % (n=39)	72,5 % (n=37)	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
<b>Progression</b>	BL-TURB	4,08 % (n=2)	8 % (n=4)	6,8 % (n=44)	2,4 %	5,9 % (n=15)
	WL-TURB	20,41 % (n=10)	18 % (n=9)	10,7 % (n=70)	4,4 %	8,8 % (n=23)
<b>Zeit der Beobachtungszeit</b>	1 Jahr	5 Jahre	Mediane Zeit 2,4 Jahre	1 Jahr	1 Jahr	
<b>p-Wert</b>	0.03	0,04	0,01	0,12	0,23	

Unsere Ergebnisse zeigen einen Vorteil für die Verwendung von HAL bei der ersten Resektion bei primären Blasen Tumoren. Es sind noch offene Fragen zu beantworten, ob sich diese Vorteile auch bei rezidivierenden Tumoren bestätigen.

Kritisch zu diskutieren ist die Kosteneffektivität der Verwendung von PDD. Hiermit hat sich eine Kosten-Effektivitäts-Analyse von Gakis und seinen Kollegen beschäftigt. Diese zeigte eine Kosteneinsparung bei Einsatz von PDD in Höhe von 537 Euro pro Blasen tumorpatient im deutschen Gesundheitssystem (Gakis et al., 2019) .

Die größte Limitierung der photodynamischen Diagnostik sind die erhöhten „falsch-positive“ Raten (1-26 %) insbesondere bei Zustand nach Vor-Resektionen, Instillationstherapie mittels BCG oder bei Vorhandensein von unbehandelten Harnwegsinfektionen. Diese Raten könnten

aber mit der Zeit mit zunehmender Erfahrung des Operators verringert werden (Rink et al., 2013).

## 6 Zusammenfassung

Die Verwendung von PDD (HAL) im Vergleich mit der Weißlichtzystoskopie bei den primären nicht-muskelinvasiven Harnblasentumoren senkt unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund signifikant das Risiko für Residualtumore insbesondere bei Tumoren mit niedrigem- sowie mittlerem Risiko.

3- sowie 12-Monats-rezidivfreie Überleben konnten auch unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund insbesondere bei Tumoren mit niedrigem- sowie mittlerem Risiko signifikant verlängert werden.

Gemäß unserer aktualisierten Definition der Progression nach EORTC-Risikoklassifizierung (Sylvester et al. 2006) konnte das 1-Jahres-Progressionsfreie-Überleben ebenso unabhängig vom Geschlecht, Alter und histologischen Befund insbesondere bei den hohen Risiko-Tumoren nach einem Jahr signifikant verbessert werden. Es tauchen in der Literatur bis dato keine weiteren Studien auf, die dieses Ergebnis bereits nach einem Jahr signifikant aufzeigen.

Die Rezidiv- sowie Progressionszeitpunkte traten bei der PDD-Gruppe später auf, aber ohne statistisch signifikante Unterschiede.

Wichtig ist dabei ist auch die Frage, ob die Blaulicht-TURB die Weißlicht-TURB in der Diagnostik und Therapie der primären nicht-muskelinvasiven Harnblasentumoren als Goldstandard ablöst oder eine Ergänzung bleibt.

Randomisierte prospektive multizentrale Studien mit einer Langzeit „Follow-Up“ sollten durchgeführt werden, um diese Ergebnisse zu validieren.

## 7 Literaturverzeichnis

- Abern M, Owusu R, Anderson M, Rampersaud E, Inman B (2013) Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 11:477-84.
- Babjuk M; Soukup V; Petřík R; Jirsa M; Dvoráček J (2005) 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU international* 96:798-802.
- Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Mostafid A H, Palou J, van Rhijn B W G, Roupřet M, Shariat S F, Sylvester R, Zigeuner R (2017) EAU-Guidelines-on-Non-muscle-Invasive-BC\_TaT1-2017. *Eur Urol.* 71:447-461.
- Bader MJ, Stepp H, Beyer W, Pongratz T, Sroka R, Kriegmair M, Zaak D, Welschof M, Tilki D, Stief CG, Waidelich R (2013) Photodynamic therapy of bladder cancer - a phase I study using hexaminolevulinate (HAL). *Urol Oncol.* 31:1178-83.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, Loriot Y, Necchi A, Hoffman-Censits J, Perez-Gracia JL, Dawson NA, van der Heijden MS, Dreicer R, Srinivas S, Retz MM, Joseph RW, Drakaki A, Vaishampayan UN, Sridhar SS, Quinn DI, Durán I, Shaffer DR, Eigel BJ, Grivas PD, Yu EY, Li S, Kadel EE, Boyd Z, Bourgon R, Hegde PS, Mariathasan S, Thåström A, Abidoye OO, Fine GD, Bajorin D; IMvigor210 Study Group. (2017) Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet (London, England)* 389:67-76.
- Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winquist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H. (2009) Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *J Clin Oncol.* 27:4454-4461.
- Bender R, Ziegler A, Lange S (2007): Logistische Regression. *Dtsch med Wochenschr.* 132:33-35.
- Bland J. M., Altman D. G. (1994) One and two sided tests of significance. *BMJ* 309:248.
- Bolenz C: Urothelkarzinom der Harnblase: Chirurgische Therapie. In: Michel M S, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth M (Hrsg): *Die Urologie*, Bd. 1, Springer, Berlin Heidelberg, 2016, S. 735-749.
- Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, Ray E, Fradet Y, Karl A, Burgués JP, Witjes JA, Stenzl A, Jichlinski P, Jocham D (2013) Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol.* 64:846-854.

- Burger M, Stief CG, Zaak D, Stenzl A, Wieland WF, Jocham D, Otto W, Denzinger S (2009) Hexaminolevulinate is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors. *Urology* 74:1282-1286.
- Chen Z, Ding W, Xu K, Tan J, Sun C, Gou Y, Tong S, Xia G, Fang Z, Ding Q (2012) The 1973 WHO Classification is more suitable than the 2004 WHO Classification for predicting prognosis in non-muscle-invasive bladder cancer. *PloS one* 7:e47199.
- Daniltchenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, Loening SA, Schnorr D (2005) Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *The Journal of Urology* 174:2129-2133.
- Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A (2005) Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 66:299-304.
- DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.) aktuelles vom 68. Urologen-Kongress in Leipzig, 28.09.2016, <http://dgu16.interplan.de/> Abrufdatum: 01.12.2018.
- EAU (European Association of Urology), Guidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer, EAU-Pocket-Guidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-TaT1-CIS-2018, Abrufdatum: 01.02.2019, [https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#1\\_4](https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#1_4), es wurde keine genaue Gültigkeit laut der Quelle erwähnt, Die Gültigkeit läuft bis die nächste Aktualisierung. bis 03.03.2019 liegt noch keine Aktualisierung vor.
- Fernández, M I (2016): Urothelkarzinom der Harnblase: Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren. In: Michel M S, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth M (Hrsg): *Die Urologie*, Bd. 1. Springer, Berlin Heidelberg, 2016, S. 695-702.
- Fernández M I, Schultz M: Urothelkarzinom der Harnblase: Klassifikation. In: Michel M S, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth M (Hrsg): *Die Urologie*, Bd. 1, Springer, Berlin Heidelberg, 2016, S. 703–710.
- Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, Wieland W F, Roessler W (2002): Do patients profit from 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma? *Urology* 60:1025-1028.
- Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC (2011): Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 306:737-745.
- Gakis G, Fahmy O (2016): Systematic Review and Meta-Analysis on the Impact of Hexaminolevulinate- Versus White-Light Guided Transurethral Bladder Tumor Resection on Progression in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer* 2:293-300.

- Gakis G, Volkmer B, Qvick B, Marteau F, Stenzl A (2019): Kosten-Effektivitäts-Analyse zur Verwendung der Blaulichtzystoskopie mit Hexylaminolevulinat bei der transurethralen Resektion der Harnblase. *Der Urologe* 58:34-40.
- Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, J, Stanescu F, Geavlete P (2012): Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)? *BJU international* 109:549-556.
- Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. (2004): Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *Journal of biomedical optics* 9:568-577.
- Guyatt G, Jaeschke R, Heddle N, Cook D, Shannon H, Walter S (1995): Basic statistics for clinicians: 1. Hypothesis testing. *journal de l'Association medicale canadienne* 152:27-32.
- Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, Gudjonsson S, Hautmann SH, Holm HV, Lee CT, Liedberg F, Madersbacher S, Manoharan M, Mansson W, Mills RD, Penson DF, Skinner EC, Stein R, Studer UE, Thueroff JW, Turner WH, Volkmer BG, Xu A, International Consultation on Urologic Disease, European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. (2013): ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. *Eur Urol.* 63:67-80.
- Hautmann R E, Petriconi, R C de, Pfeiffer C, Volkmer B G (2012): Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol.* 61:1039-1047.
- Hautmann R E, Petriconi, R C de, Pfeiffer C, Volkmer B G (2011): 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. In: *The Journal of urology* 185:2207-2212.
- Heinzelbecker J: Urothelkarzinom der Harnblase: Tumornachsorge. In: Michel M S, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth M (Hrsg): *Die Urologie*, Bd. 1, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016, S. 773-778.
- Hermann G G, Mogensen K, Carlsson S, Marcussen N, Duun S (2011): Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. *BJU international* 108:297-303.
- Herr HW, Donat SM, Reuter VE (2007): Management of low grade papillary bladder tumors. In: *J Urol.* 178:1201-1205.
- Hexaminolevulinat, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Hexaminolevulinat> (Abrufdatum: 09.12.2018).



- Hippmann H-D: Statistik. Lehrbuch für Wirtschafts- und Sozialwissenschaftler. 3. Auflage, Schäffer-Poeschel, Stuttgart, 2003, S. 82-162.
- Huland H, Friedrich M G: Harnblasenkarzinom. In: Hautmann R, Huland H, (Hrsg.): Urologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, S. 202-212
- Humphrey P A, Moch H, Cubilla A L, Ulbright T M, Reuter V E (2016): The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol. 70:106-119.
- Jemal, A, Bray F, Center M M, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. a cancer journal for clinicians 61:69–90.
- Jocham D, Miller K: Praxis der Urologie. 2. überarb. Aufl., Bd. 2, Thieme, Stuttgart-New York, 2003, S. 105-164.
- Jocham D, Stepp H, Waidelich R (2008) Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. Eur Urol. 53:1138-1148.
- Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, Grossman HB, Siefker-Radtke AO, Tamboli P, Detry MA, Robinson TL, Pisters LL (2007) Micropapillary bladder cancer - A review of the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. Cancer. 110:62-67.
- Kamat AM, Cookson M, Witjes JA, Stenzl A, Grossman HB (2016) The Impact of Blue Light Cystoscopy with Hexaminolevulinat (HAL) on Progression of Bladder Cancer - A New Analysis. Bladder cancer 2:273-278.
- Kaplan E L, Meier P (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. Journal of the American Statistical Association 53:457-481.
- Karaolides T, Skolarikos A, Bourdounis A, Konandreas A, Mygdalis V, Thanos A, Deliveliotis C (2012): Hexaminolevulinat-induced fluorescence versus white light during transurethral resection of noninvasive bladder tumor: does it reduce recurrences? Urology 80:354-359.
- Keck B: Urothelkarzinom der Harnblase: systemische Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms. In: Michel M S, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth M (Hrsg): Die Urologie, Bd. 1, Springer, Berlin Heidelberg, 2016, S. 763-772.
- Kondo M, Hirota N, Takaoka T, Kajiwara M (1993) Heme-biosynthetic enzyme activities and porphyrin accumulation in normal liver and hepatoma cell lines of rat. Cell biology and toxicology 9:95-105.
- Lamm D, Persad R, Brausi M, Buckley R, Witjes JA, Palou J, Böhle A, Kamat AM, Colombel M, Soloway M (2014) Defining Progression in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: It is Time for a New, Standard Definition. Eur Urol. 191:20-27.

- Lapini A, Minervini A, Masala A, Schips L, Pycha A, Cindolo L, Giannella R, Martini T, Vittori G, Zani D, Bellomo F, Cosciani Cunico S (2012) A comparison of hexaminolevulinate (Hexvix®) fluorescence cystoscopy and white-light cystoscopy for detection of bladder cancer: results of the HeRo observational study. *Surgical endoscopy* 26:3634-3641.
- Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, Cote RJ, Urun Y, Chang SL, Choueiri TK, Bellmunt J (2014) Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 66:42-54.
- Li K, Lin T, Fan X, Duan Y, Huang J (2013): Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol.* 20:602–609.
- Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, Studer UE (2003) Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol.* 169:985-990.
- Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, Kaufman DS, Heney NM, Zietman AL (2014) Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 32:3801-3809.
- Manski D: Harnblasenkarzinom. In: *Urologielehrbuch.de*. Ausgabe 2017, Quickprinter GmbH, Stadtbergen, 2017, S. 381-394
- Mariappan P, Rai B, El-Mokadem I, Anderson C H, Lee H, Stewart S, Donat R (2015) Real-life Experience: Early Recurrence with Hexvix Photodynamic Diagnosis-assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour vs Good-quality White Light TURBT in New Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Urology* 86:327-331.
- Martini T: Urothelkarzinom der Harnblase: Diagnostik. In: Michel M S, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth M (Hrsg): *Die Urologie*, Bd. 1, Springer, Berlin Heidelberg, 2016, S. 711-719.
- Michel, M S, Thüroff J W, Janetschek G, Wirth M: *Die Urologie*. Bd.1, Springer, Berlin Heidelberg, 2016, S. 687-849.
- Nieder AM, John S, Messina CR, Granek IA, Adler HL (2006) Are patients aware of the association between smoking and bladder cancer? *J Urol.* 176:2405-2408.
- Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, Horenblas S (2008) Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol.* 53:834-842.
- O'Brien T, Ray E, Chatterton K, Khan MS, Chandra A, Thomas K (2013) Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour

(TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 112:1096-1104.

-O'Donnell P H, Plimack E R, Bellmunt J, Berger R, Montgomery R B, Heath K, Dolled-Filhart M, Pathiraja K, Gause C K, D. Cheng J, Perini R F, Gupta S (2015) Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. *J Clin Oncol.* 33:296.

-Ohlmann C (2016): Urothelkarzinom der Harnblase: Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumortherapie. In: Michel M S, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth M (Hrsg): *Die Urologie*, Bd. 1, Springer, Berlin Heidelberg, 2016, S. 751-755.

-Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, Villavicencio H (2012): Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 62:118-125.

-Pearson K (1900) X. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 50:157-175.

-Peng Q, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Nesland JM (2008): 5-Aminolevulinic Acid-Based Photodynamic Therapy: Principles and Experimental Research. *Photochemistry and Photobiology* 65:235-251.

-Riedl CR, Daniltchenko D, Koenig F, Simak R, Loening SA, Pflueger H (2001): Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol.* 165:1121-1123.

-Rink M, Babjuk M, Catto JW, Jichlinski P, Shariat SF, Stenzl A, Stepp H, Zaak D, Witjes JA (2013) Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol.* 64:624-638.

-Robert Koch-Institut (RKI) (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, S. 49-52  
 Abrufdatum:10.11.2018 ,[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile)

-Renninger M, Fahmy O, Schubert T, Schmid MA, Hassan F, Stenzl A, Gakis G (2019) The prognostic impact of hexaminolevulinate-based bladder tumor resection in patients with primary non-muscle invasive bladder cancer treated with radical cystectomy. *World J Urol.* 2019 Apr 27.

- Rödel C, Dunst J, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Schrott KM, Sauer R (2001) Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. *Strahlentherapie und Onkologie* 177:82-88.
- Röhr M, Lohse H, Ludwig R: *Statistische Verfahren. (Statistik für Soziologen, Pädagogen, Psychologen und Mediziner)*, Volk und Wissen, Berlin, 1983.
- Rübben H, Otto T: Harnblasenkarzinom. In: Rübben H (Hrsg.): *Uroonkologie*, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2001, S. 85-168
- S3 Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. (2016) Langversion 1.1., [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-038ol\\_I\\_S3\\_Harnblasenkarzinom\\_2016-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038ol_I_S3_Harnblasenkarzinom_2016-12.pdf), Abrufdatum: 01.12.2018, gültig bis 30.09.2021.
- Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT, Tardón A, Serra C, Malats N, Real FX, Carrato A, García-Closas R, Sala M, Lloreta J, Rothman N, Dosemeci M (2008) Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med.* 65:347-353.
- Schmeling, I K: Urothelkarzinom der Harnblase: Transurethrale Resektion und photodynamische Verfahren. In: Michel M S, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth M (Hrsg.): *Die Urologie*, Bd. 1, Springer, Berlin Heidelberg, 2016, S. 721-730.
- Simon J, Gschwend J E: Urothelkarzinom der Harnblase. In: Schmelz H U, Sparwasser C, Weidner W (Hrsg.): *Facharztwissen Urologie*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, S. 175-203.
- Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Lerner SP (2006) Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 176:2414-2422.
- Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm M, Bracarda S, Arranz JÁ, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD (2017) Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*18:312-322.
- Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, Kriegmair M, Karl A, Shen Y, Grossman HB (2010) Hexaminolevulinat guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 184:1907-1913.
- Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA, European Association of Urology (2011) Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol.* 59:1009-1018.
- Susani M, Shariat S, Schwamborn K, Ostermann K (2018) PD-L1-Testung von Immunzellen: Voraussetzung für den Erstlinieneinsatz von Atezolizumab. *Panorama Patho* 01-2018

(20.09.2018) <https://www.medmedia.at/spectrum-pathologie/pd-l1-testung-von-immunzellen-voraussetzung-fuer-den-erstlinieneinsatz-von-atezolizumab/> Abrufdatum: 16.03.2019.

-Svatek RS, Clinton TN, Wilson CA, Kamat AM, Grossman HB, Dinney CP2, Shah JB (2014) Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. *Urology* 84:1147-1151.

-Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP (2004): A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 171:2186-2190.

-Sylvester RJ van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW, Kurth K (2006) Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 49:466-465; 49:475-477.

-Van Hillegersberg R, Van den Berg JW, Kort WJ, Terpstra OT, Wilson JH (1992) Selective accumulation of endogenously produced porphyrins in a liver metastasis model in rats. *Gastroenterology* 103:647-651.

-Vineis P, Pirastu R (1997) Aromatic amines and cancer. *Cancer causes & control* 8:346–355.

-Vom Dorp F, Kausch I, Jocham D (2007) Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms. *Dtsch. Arztebl.* 104:797. Abrufdatum: 03.03.2019, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/54963/Diagnostik-und-Therapie-des-nichtinvasiven-Harnblasenkarzinoms>.

-Vom Dorp F, Pal P, Tschirdewahn S, Rossi R, Börgermann C, Schenck M, Becker M, Szarvas T, Hakenberg OW, Rübber H (2011) Correlation of pathological and cytological-cytometric grading of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urologia internationalis* 86:36-40.

-Wang J, Wang FW, Lagrange CA, Hemstreet Iii GP, Kessinger A (2010) Clinical features of sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder: analysis of 221 cases. *Sarcoma.* 2010:454792.

-Wenz, Frederik; Heim, Katharina (2016): Urothelkarzinom der Harnblase: Radiotherapeutische Verfahren. In: Michel M S, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth M (Hrsg): *Die Urologie*, Bd. 1, Springer, Berlin Heidelberg, 2016, S. 757-761.

-Yang, L P H (2014) Hexaminolevulinat blue light cystoscopy: a review of its use in the diagnosis of bladder cancer. In: *Molecular diagnosis & therapy* 18:105-116.

-Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q (2012) Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU international* 110:680-687.

-Ziegler A, Lange S, Bender R (2007): Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. Deutsche medizinische Wochenschrift 132:42-44.

-Zöller G, Ringert R.-H: Harnblasenkarzinome und andere Urothelkarzinome. In: Hiddeman W; Huber H, Bartram C (Hrsg.): Die Onkologie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2004, S. 1203-1231.

5-Aminolävulinsäure, <https://de.wikipedia.org/wiki/5-Aminol%C3%A4vulins%C3%A4ure> (Abrufdatum: 10.11.2018).

## 8 Thesen

1. Blaulichtzystoskopie mit photodynamischer Diagnostik (Hexvix®; HAL) und Weißlichtzystoskopie finden heutzutage weit verbreitet Anwendung zur Diagnostik und Therapie der primären oberflächlichen Harnblasenkarzinome.
2. Die photodynamische Diagnostik senkt unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund signifikant das Risiko für Residualtumore (BL-Gruppe 13,95 % vs. WL-Gruppe 32,6 %,  $p=0,02$ , OR 3,8, CI 95 % (1,17-12,85)).
3. Die photodynamische Diagnostik verlängert unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund signifikant das 3-Monats-rezidivfreie Überleben, insbesondere bei Tumoren mit niedrigem- sowie mittlerem Risiko (BL-Gruppe 87,7 % vs. WL-Gruppe 67,4 %,  $p=0,02$ , HR 3,18, CI 95 % (1,20-8,42)).
4. Die photodynamische Diagnostik verlängert unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund signifikant das 1-Jahres-rezidivfreie Überleben, insbesondere bei Tumoren mit niedrigem- sowie mittlerem Risiko (BL-Gruppe 77,6 % vs. WL-Gruppe 55,1 %,  $p=0,015$ , HR 2,56, CI 95 % (1,20-5,45)).
5. Die photodynamische Diagnostik verlängert unabhängig vom Alter, Geschlecht und histologischen Befund signifikant das 1-Jahres-Progressionsfreie-Überleben, insbesondere bei hohem-Risiko Tumoren (BL-Gruppe 95,9 % vs. WL-Gruppe 79,6 %  $p=0,03$ . HR 5,23, CI 95 % (1,11-24,53)).
6. Das Outcome hinsichtlich der Progression hat bereits nach einem Jahr signifikant verbessert. Es tauchen in der Literatur bis dato keine weiteren Studien auf, die dieses Ergebnis bereits nach einem Jahr signifikant aufzeigen.
7. Randomisierte prospektive und multizentrale Studien unter Verwendung unserer neuen Definition der Progression mit einer Langzeit „Follow-Up“ sollten durchgeführt werden, um diese Ergebnisse zu validieren.

## Abbildungen

Abbildung 1	Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten in EU je 100.000 Einwohner (RKI, 2016).....	1
Abbildung 2	Aufbau von Porphobilinogen (PBG) .....	10
Abbildung 3	Chemische Struktur von Hexaminolevulinat.....	11
Abbildung 4	BL-Zystoskopie links und WL-Zystoskopie rechts und (Klinikum St. Georg) .....	12
Abbildung 5	WL-Zystoskopie rechts und BL-Zystoskopie links (Klinikum St. Georg).....	13
Abbildung 6	Vor- und Nachteile der verschiedenen Formen der Harnableitung (S3 Leitlinie, 2016) .....	18
Abbildung 7	Nachsorgeschema nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinoms (S3 Leitlinie, 2016) .....	25
Abbildung 8	Nachsorgeschema Tumorstadium < pT2 pN0 cM0 (S3 Leitlinie, 2016) .....	26
Abbildung 9	Nachsorgeschema Tumorstadium > pT3 und/oder pN+ (S3 Leitlinie, 2016) .....	27
Abbildung 10	Medianes Alter in beiden Gruppen .....	34
Abbildung 11	Altersstruktur der Patienten in beiden Gruppen.....	35
Abbildung 12	Art der Diagnose bzw. Manifestation des Tumors im gesamten Kollektiv .....	36
Abbildung 13	Art der Diagnose bzw. Manifestation des Tumors in beiden Gruppen .....	37
Abbildung 14	Geschlechtsverteilung im gesamten Kollektiv .....	37
Abbildung 15	Verteilung der histologischen Varianten im gesamten Kollektiv.....	39
Abbildung 16	Verteilung der histologischen Varianten in beiden Gruppen .....	39
Abbildung 17	Aufteilung des Kollektivs in beiden Gruppen in Risikosubgruppen .....	40
Abbildung 18	Die Residualtumorraten anhand der histologischen Varianten .....	41
Abbildung 19	Die Residualtumorraten in den histologischen Subgruppen nach Risiko .....	42
Abbildung 20	Die Rezidivraten im 1.Quartal in den histologischen Subgruppen nach Risiko .....	43
Abbildung 21	Die Rezidivraten im 2.Quartal in den histologischen Subgruppen nach Risiko .....	45
Abbildung 22	Die Rezidivraten im 3.Quartal in den histologischen Subgruppen nach Risiko .....	46
Abbildung 23	Die Rezidivraten im 4.Quartal in den histologischen Subgruppen nach Risiko .....	47
Abbildung 24	Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in den ersten 3 Monaten WL/BL Kaplan-Meier .....	47
Abbildung 25	Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs niedriges/mittleres-Risiko Kaplan-Meier 3 Mon.....	48
Abbildung 26	Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs hohes-Risiko Kaplan-Meier 3 Monate .....	48
Abbildung 27	Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs (3-Monats-RFS) in allen Subgruppen Cox-Regression .	49
Abbildung 28	Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs im 1. Jahr WL/BL Kaplan-Meier .....	51
Abbildung 29	Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs niedriges/mittleres Risiko Kaplan-Meier 1 Jahr .....	51
Abbildung 30	Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs hohes Risiko Kaplan-Meier 1 Jahr .....	52
Abbildung 31	Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs (1-Jahres-RFS) in allen Subgruppen Cox-Regression....	52
Abbildung 32	Progressionsraten im 1. Jahr in den histologischen Subgruppen nach Risiko .....	55
Abbildung 33	Wahrscheinlichkeit einer Progression im 1. Jahr WL/BL Kaplan-Meier.....	56
Abbildung 34	Wahrscheinlichkeit einer Progression niedriges-/mittleres-Risiko Kaplan-Meier 1 Jahr ...	56
Abbildung 35	Wahrscheinlichkeit einer Progression hohes-Risiko Kaplan-Meier 1 Jahr.....	57
Abbildung 36	Wahrscheinlichkeit einer Progression (1-Jahres-PFS) in allen Subgruppen Cox-Regression	57

## Tabellen

Tabelle 1	klinische Einteilung (TNM) laut WHO-Klassifikation 2017 .....	4
Tabelle 2	Sensitivität und Spezifität von Urinmarkern (Manski, 2017) .....	6
Tabelle 3	Rezidiv- sowie Progressionsscorezuordnung (Sylvester et al., 2006) .....	7
Tabelle 4	EORTC-Risikoklassifizierung (Sylvester et al., 2006) .....	8
Tabelle 5	Risikozuordnung anhand pathologischer Merkmale (Babjuk et al., 2017) .....	14
Tabelle 6	Statistische Merkmalausprägung BL/WL .....	34
Tabelle 7	t-Test bezüglich des Mittelwerts des Alters WL/BL .....	34
Tabelle 8	Verteilung der Patienten beider Gruppen in die Alterssubgruppen .....	35
Tabelle 9	Anzahl und Prozent der Patienten mit einer Frühinstillation (Mitomycin) .....	36
Tabelle 10	Geschlechtsverteilung und Alter in den Untersuchungsgruppen .....	38
Tabelle 11	Die Residualtumorraten in den histologischen Subgruppen nach Risiko (Babjuk, 2017) .....	42
Tabelle 12	Ergebnisse der logistischen Regression bezüglich der Residualtumorraten WL/BL .....	43
Tabelle 13	Die Rezidivraten im 1.Quartal in den histologischen Subgruppen nach Risiko .....	44
Tabelle 14	Ergebnisse der logistischen Regression bezüglich der Rezidivraten im 1. Quartal WL/BL .....	45
Tabelle 15	Ergebnisse der Cox-Regression bezüglich des 3-Monats-RFS WL/BL .....	49
Tabelle 16	Die Rezidivraten bis Ende des 1. Jahres in den histologischen Subgruppen nach Risiko .....	50
Tabelle 17	Ergebnisse der Cox-Regression bezüglich des (1-Jahres-RFS) WL/BL .....	53
Tabelle 18	Mediane und Mittelwert der Zeit des Rezidivs im 1. Jahr beider Gruppen WL/BL .....	53
Tabelle 19	Die Progressionsraten im 1. Jahr in den histologischen Subgruppen nach Risiko .....	55
Tabelle 20	Ergebnisse der Cox-Regression bezüglich des (1-Jahres-PFS) WL/BL .....	58
Tabelle 21	Mediane und Mittelwert der Zeit der Progression im 1. Jahr beider Gruppen WL/BL .....	58
Tabelle 22	Vergleichbare Studien bezüglich der Residualtumorraten .....	63
Tabelle 23	Vergleichbare Studien bezüglich des 3- sowie 12-Monats-Rezidivfreies-Überlebens .....	65
Tabelle 24	Vergleichbare Studien bezüglich des 1-Jahres-Progressionsfreies-Überlebens .....	68



Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

## Lebenslauf

**Name:** Albarghouth

**Vorname:** Mohamad Hatem

**Geburtsname:** Barghos

**Geburtsdatum:** 31.03.1986

**Geburtsort:** Rostock

**Familienstand:** verheiratet

### Schulbildung:

2004 Erwerb des Oberschulabschlusses (94,5 %)

### Hochschulbildung:

2004-2010 Studium der Humanmedizin an der Universität  
Damaskus/Syrien (ausgezeichnet 89,5 %)

2010 Erlaubnis zur vorübergehenden Ausübung des ärztlichen  
Berufes für die Tätigkeit als Arzt im Praktikum

23.02.2011 Approbation als Arzt in Syrien

06/2014 Bestehen der ersten Prüfungsphase des arabischen Boards für  
Allgemeine Chirurgie

12/2015 Bestehen der zweiten Prüfungsphase des arabischen Boards  
für Urologie

03.04.2016 Facharzt für Urologie Damaskus Universität (Sehr gut 78,66 %)

03.04.2016 syrisches Board für Urologie

07.06.2016 Erlaubnis zur vorübergehenden Ausübung des ärztlichen  
Berufes für die Tätigkeit als Arzt (Sachsen-Deutschland)

17.05.2017 Approbation als Arzt in Deutschland

### Beruflicher Werdegang:

02/2011-04/2016	Arzt in Weiterbildung in der Klinik für Urologie Universitätsklinikum Damaskus
04/2016	Facharzt für Urologie (Syrien)
04/2016-06/2016	Hospitation in der Klinik für Urologie des Vivantes Auguste- Viktoria-Klinikums
07/2016-09/2018	Arzt in Weiterbildung in der Klinik für Urologie und Andrologie am Klinikum Sankt Georg Leipzig gGmbH
18.09.2018	Facharzt für Urologie (Deutschland)
seit 19.09.2018	Facharzt für Urologie in der Klinik für Urologie und Andrologie am Klinikum Sankt Georg Leipzig gGmbH

### Wissenschaftlicher Werdegang:

25.07.2019	Einreichung der Ergebnisse dieser Doktorarbeit mit demselben Titel in der Zeitschrift „Aktuelle Urologie“. Das Manuskript wurde am 26.09.2019 veröffentlicht. doi: 10.1055/a-1007-8497
18.09.2019	Referent eines Vortrags im 71. Jahreskongress der DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie) in Hamburg 09/2019 über die Ergebnisse dieser Doktorarbeit mit dem Titel „ <b>Die Verwendung photodynamischer Diagnostik in der Diagnostik und Therapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms und deren Effekt auf Rezidiv-Rate, Residualtumor-Rate und progressionsfreiem Überleben</b> “
03.03.2020	Fallbericht über „ <b>Von der Steintherapie zum Aneurysmacoiling</b> “ M Enge, M. H. Albarghouth, A Hamza, W Behrendt Aktuelle Urologie DOI: 10.1055/a-1098-2582
26.03.2020	Fallbericht über „ <b>Infizierte Urachuszyste beim Erwachsenen, Manifestation als Urosepsis</b> “ M.H. Albarghouth, S Dober, Th

Kramer, A Hamza. Aktuelle Urologie

DOI: 10.1055/a-1104-6117

03.2020

Fallbericht über „**Seltene Metastasierung im Hoden**“ M. H. Albarghouth, S Dober, H Bisanz, Th Kramer, V Wiechmann, A Hamza. Urologische Nachrichten

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Herrn Chefarzt Prof. Dr. med. habil. Amir Hamza für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Meine Hochachtung gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. med. habil. Paolo Fornara für die zahlreichen Anregungen und Hinweise bei der Bearbeitung dieser Dissertation.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, Prof. Dr. med. Ibrahim Barghouth und Maisaa Saryoul, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Familie, Baraah, Ayla und Ibrahim, für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.