

**Evaluation des Einflusses von synchron aufgetretenem  
Carcinoma in situ und Photodynamischer Diagnostik auf  
den postoperativen Krankheitsverlauf von Patienten mit  
erstdiagnostiziertem, superfiziellm Urothelkarzinom der  
Harnblase**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Lorch, Tobias

2015

**Evaluation des Einflusses von synchron aufgetretenem  
Carcinoma in situ und Photodynamischer Diagnostik auf  
den postoperativen Krankheitsverlauf von Patienten mit  
erstdiagnostiziertem, superfiziellen Urothelkarzinom der  
Harnblase**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Lorch, Tobias

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. K.-D. Sievert

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Sipos

*Mehr als die Vergangenheit interessiert mich die Zukunft, denn in ihr gedenke ich zu leben.*

Albert Einstein

Meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>VIII/IX</b>
------------------------------------	----------------

<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>X</b>
----------------------------------	----------

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>8</b>
----------------------------	----------

<b>1.1. Das Harnblasenkarzinom .....</b>	<b>8</b>
------------------------------------------	----------

1.1.1. Epidemiologie .....	8
----------------------------	---

1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren .....	9
-------------------------------------------	---

1.1.3. Pathogenese .....	10
--------------------------	----

1.1.4. Klassifikation .....	11
-----------------------------	----

1.1.4.1. Morphologische Subtypen und Carcinoma in situ .....	11
--------------------------------------------------------------	----

1.1.4.2. TNM-Klassifikation .....	12
-----------------------------------	----

1.1.4.3. WHO/ISUP-Klassifikation .....	13
----------------------------------------	----

1.1.5. Carcinoma in situ der Harnblase .....	14
----------------------------------------------	----

1.1.6. Klinik .....	15
---------------------	----

1.1.7. Diagnostik und Staging .....	16
-------------------------------------	----

1.1.7.1. Nichtinvasive Diagnostik .....	16
-----------------------------------------	----

1.1.7.2. Urinzytologie .....	17
------------------------------	----

1.1.7.3. Molekulare Urinmarkertests .....	17
-------------------------------------------	----

1.1.7.4. Zystoskopie .....	18
----------------------------	----

1.1.7.4.1. Zystoskopie unter Zuhilfenahme der Photodynamischen Diagnostik .....	20
---------------------------------------------------------------------------------	----

1.1.7.5. Transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B) .....	21
---------------------------------------------------------------	----

1.1.7.5.1. TUR-B unter PDD .....	22
----------------------------------	----

1.1.7.5.2. Nachresektion .....	23
--------------------------------	----

1.1.7.6. Staging .....	23
------------------------	----

1.1.8. Therapie .....	23
-----------------------	----

1.1.8.1. Nicht-muskelinvasive Blasenkarzinome (Ta/T1) .....	23
-------------------------------------------------------------	----

1.1.8.2. Verlauf oberflächlicher Blasenkarzinome .....	24
--------------------------------------------------------	----

1.1.8.2.1. Onkologische Nachsorge .....	25
-----------------------------------------	----

1.1.8.2.2. Intravesikale Chemotherapie - Mitomycin C .....	25
------------------------------------------------------------	----

---

1.1.8.2.3. BCG–Immunotherapie.....	26
1.1.8.3. Muskelinvasive Blasenkarzinome .....	26
1.1.8.3.1. Radikale Zystektomie .....	26
1.1.8.3.2. Blasenerhaltende Therapieansätze.....	27
1.1.8.4. Metastasierte Blasenkarzinome .....	27
1.1.9. Prognose .....	28
<b>1.2. Problemstellung .....</b>	<b>29</b>
<b>1.3. Fragestellung.....</b>	<b>30</b>
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>31</b>
<b>2.1. Patientenkollektiv .....</b>	<b>31</b>
2.1.1. Rekrutierung der Patienten .....	31
2.1.1.1. Einschlusskriterien .....	31
2.1.1.2. Ausschlusskriterien .....	31
<b>2.2. Ablauf der Untersuchungen .....</b>	<b>32</b>
<b>2.3. Dokumentation der erhobenen Daten .....</b>	<b>32</b>
2.3.1. Datenlage zum Zeitpunkt der Erstdiagnose .....	32
2.3.2. Postoperatives Nachbeobachten des individuellen Krankheitsverlaufs .....	33
2.3.2.1. Klinikinterne Nachbeobachtung .....	33
2.3.2.2. Direktes Befragen der Patienten .....	33
2.3.3. Darstellung des portoperativen Krankheitsverlaufs.....	34
2.3.3.1. Bestimmung der rezidivfreien Zeit.....	34
2.3.3.2. Bestimmung der progressionsfreien Zeit .....	34
2.3.3.3. Bestimmung der postoperativen Überlebenszeit .....	35
<b>2.4. Darstellung der Einflussvariablen .....</b>	<b>38</b>
<b>2.5. Berechnungen und statistische Analyse .....</b>	<b>40</b>
<b>2.6. Vorgehen bei der Auswertung der Gesamtdaten.....</b>	<b>41</b>
<b>2.7. Datenschutz .....</b>	<b>42</b>
<b>2.8. Ethik.....</b>	<b>43</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>44</b>
<b>3.1. Charakteristika des nachuntersuchten Patientenkollektivs .....</b>	<b>44</b>

---

3.1.1. Alters- und Geschlechterverteilung des untersuchten Patientenkollektivs.....	44
3.1.2. Verteilung der Patienten in Bezug auf das Vorliegen eines Carcinoma in situ sowie auf das gewählte Zystoskopieverfahren.....	46
3.1.3. Lokalisation und Tumorstadium .....	48
<b>3.2. Krankheitsverläufe .....</b>	<b>48</b>
3.2.1. Gesamtkollektiv .....	48
3.2.1.1. Mediane Nachbeobachtungszeiten.....	48
3.2.1.2. Rezidivfreie Zeiten .....	48
3.2.1.3. Progressionsfreie Zeiten .....	49
3.2.1.4. Tumorabhängiges Versterben.....	49
3.2.1.5. Krankheitsverlauf in Abhängigkeit des Vorliegens eines CIS (unabhängig des jeweils angewandten diagnostischen Verfahrens) .....	50
3.2.1.5.1. Rezidivfreie Zeiten.....	50
3.2.1.5.2. Progressionsfreie Zeiten .....	51
3.2.1.5.3. Tumorabhängiges Versterben.....	52
3.2.1.6. Vergleich der Patienten mit und ohne Anwendung von Photodynamischer Diagnostik (PDD).....	53
3.2.1.6.1. Rezidivfreie Zeiten.....	53
3.2.1.6.2. Progressionsfreie Zeiten .....	54
3.2.1.6.3. Tumorabhängiges Versterben.....	55
3.2.2. Patienten ohne Carcinoma in situ .....	56
3.2.2.1. Rezidivfreie Zeiten .....	56
3.2.2.2. Progressionsfreie Zeiten .....	56
3.2.2.3. Tumorabhängiges Versterben.....	56
3.2.3. Patienten mit Carcinoma in situ.....	57
3.2.3.1. Rezidivfreie Zeiten .....	57
3.2.3.2. Progressionsfreie Zeiten .....	58
3.2.3.3. Tumorabhängiges Versterben.....	59
3.2.4. Kollektiv mit Anwendung der Photodynamischen Diagnostik.....	60
3.2.4.1. Krankheitsverlauf mit und ohne CIS (n=88).....	60
3.2.4.1.1. Rezidivfreie Zeiten.....	60
3.2.4.1.2. Progressionsfreie Zeiten .....	60
3.2.4.1.3. Tumorabhängiges Versterben.....	61
3.2.4.2. Vergleich von 5-ALA und HAL .....	61
3.2.4.2.1. Rezidivfreie Zeiten.....	61
3.2.4.2.2. Progressionsfreie Zeiten .....	61

---

3.2.4.2.3. Tumorabhängiges Versterben.....	62
3.2.4.3. Krankheitsverlauf in Abhängigkeit eines CIS bei Anwendung von 5-Aminolävulinsäure (n=11).....	62
3.2.4.3.1. Rezidivfreie Zeiten.....	62
3.2.4.3.2. Progressionsfreie Zeiten.....	62
3.2.4.3.3. Tumorabhängiges Versterben.....	62
3.2.4.4. Krankheitsverlauf in Abhängigkeit eines CIS bei Anwendung von HAL (n=77).....	63
3.2.4.4.1. Rezidivfreie Zeiten.....	63
3.2.4.4.2. Progressionsfreie Zeiten.....	63
3.2.4.4.3. Tumorabhängiges Versterben.....	63
3.2.4.5. Vergleich des Krankheitsverlaufs von Ta- und T1-Tumoren bei Anwendung von 5-ALA (n=11).....	63
3.2.4.5.1. Rezidivfreie Zeiten.....	63
3.2.4.5.2. Progressionsfreie Zeiten.....	64
3.2.4.5.3. Tumorabhängiges Versterben.....	64
3.2.4.6. Vergleich des Krankheitsverlaufs von Ta- und T1-Tumoren bei Anwendung von HAL (n=77).....	64
3.2.4.6.1. Rezidivfreie Zeiten.....	64
3.2.4.6.2. Progressionsfreie Zeiten.....	64
3.2.4.6.3. Tumorabhängiges Versterben.....	65
3.2.5. Krankheitsverlauf unter Einbezug des diagnostischen Vorgehens und des Vorliegens eines CIS.....	66
3.2.5.1. Rezidivfreie Zeiten.....	66
3.2.5.2. Progressionsfreie Zeiten.....	67
3.2.5.3. Tumorabhängiges Versterben.....	68
3.2.6. Krankheitsverlauf in Abhängigkeit des diagnostischen Verfahrens und des Alters.....	69
3.2.6.1. Rezidivfreie Zeiten.....	69
3.2.6.2. Progressionsfreie Zeiten.....	70
3.2.6.3. Tumorabhängiges Versterben.....	71
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>72</b>
<b>4.1. Charakteristik der vorliegenden Arbeit.....</b>	<b>72</b>
<b>4.2. Carcinoma in situ und klinischer Verlauf.....</b>	<b>72</b>
4.2.1. Einfluss des Vorliegens eines CIS.....	72



---

4.2.2. Der zusätzliche Einfluss des CIS-begleitenden Harnblasenkarzinoms.....	76
<b>4.3. Der Einsatz von Photodynamischer Diagnostik und das Vorliegen eines CIS ...</b>	<b>77</b>
4.3.1. Photodynamische Diagnostik in der Detektion von Harnblasenkarzinomen und CIS .....	77
4.3.1.1. Allgemeine Datenlage zum Harnblasenkarzinom .....	77
4.3.1.2. Datenlage beim CIS .....	78
4.3.2. Der Einfluss der PDD auf den Krankheitsverlauf .....	79
4.3.2.1. Die PDD als prognostischer Faktor beim Harnblasenkarzinom – Allgemeine Datenlage .....	79
4.3.3. Der Einfluss der PDD auf den Krankheitsverlauf bei Vorliegen eines CIS.....	81
4.3.4. PDD beim Kollektiv von Patienten mit CIS.....	82
4.3.4.1. Ermittelte Daten im CIS-Kollektiv .....	83
4.3.5. Auswirkungen des Auffindens eines CIS auf den weiteren Verlauf der TUR-B im Falle des Einsatzes der PDD.....	84
4.3.6. Potenziell differenziell detektierte Subgruppen des CIS .....	85
<b>4.4. Eigenschaften des Patientenkollektivs .....</b>	<b>86</b>
4.4.1. Altersverteilung im Gesamtkollektiv .....	86
4.4.2. Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv .....	87
4.4.3. Krankheitsverläufe im Gesamtkollektiv .....	87
4.4.4. Rekrutierung des Gesamtkollektivs.....	88
<b>4.5. Zusätzliche Einflussparameter auf den Krankheitsverlauf nach der operativen Therapie .....</b>	<b>88</b>
4.5.1. Patientenalter .....	88
4.5.2. Einsatz postoperativer Instillationstherapie .....	89
4.5.3. Einfluss des CIS-begleitenden Harnblasenkarzinoms .....	89
<b>4.6. Limitation der vorliegenden Arbeit.....</b>	<b>90</b>
4.6.1. Patientenkollektiv .....	90
4.6.2. Potenzieller operatorsabhängiger Einfluss.....	90
4.6.3. Retrospektives Studiendesign.....	91
4.6.4. Potenzieller Bias bei der Erhebung der Krankheitsverläufe .....	91
<b>5. Schlussfolgerung .....</b>	<b>92</b>
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>94</b>

---

<b>7. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>98</b>
<b>9. Anhang .....</b>	<b>110</b>
<b>9.1. Verwendetes Patientenanschreiben zur Ankündigung der telefonischen         Befragung .....</b>	<b>110</b>
<b>9.2. Telefonprotokoll zur Erhebung des postoperativen Krankheitsverlaufs.....</b>	<b>111</b>
<b>9.3. Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>112</b>
<b>9.4. Danksagung.....</b>	<b>113</b>
<b>9.5. Lebenslauf .....</b>	<b>115</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Krebserkrankungen in Deutschland 2008; Männer: n= 246700; Frauen: n=223100. ....	9
Abb. 2: Stadien des Urothelkarzinoms.....	12
Abb. 3: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms nach dem Schema der UICC. ....	13
Abb. 4: Flexibles Zystoskop. ....	19
Abb. 5: Darstellung eines Carcinoma in situ mittels PDD (links) und Weißlichtzystoskopie (rechts) im zystoskopischen Bild. ....	21
Abb. 6: Elektroresektoskop. ....	22
Abb. 7: Graphische Darstellung zum Ablauf der Erhebung des postoperativen Krankheitsverlaufs und Erstellung der finalen Datenbank. ....	37
Abb. 8: Darstellung der Einflussvariablen mittels 4-Felder-Tafel. ....	39
Abb. 9: Altersverteilung des vorliegenden Patientenkollektivs (n=186). ....	45
Abb. 10: Prozentualer Anteil der Patienten mit (CIS+) und ohne (CIS-) Vorhandensein eines CIS (n=186). ....	46
Abb. 11: Prozentualer Anteil der Patienten mit (PDD+) und ohne (PDD-) intraoperativer Verwendung der Photodynamischen Diagnostik (n=186). ....	47
Abb. 12: Verteilung der Patienten des Gesamtkollektivs hinsichtlich der Zystoskopie und dem Vorhandenseins eines CIS (n=186). ....	47
Abb. 13: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der rezidivfreien Zeit von Patienten mit (Pat. mit CIS) und ohne (Pat. ohne CIS) CIS (p=0.0061, n=186). ....	50
Abb. 14: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der progressionsfreien Zeit von Patienten mit (Pat. mit CIS) und ohne (Pat. ohne CIS) CIS (p=0.0005, n=186). ....	51
Abb. 15: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich des Tumorspezifischen Überlebens von Patienten mit (Pat. mit CIS) und ohne (Pat. ohne CIS) CIS (p=0.0262, n=186). ....	52

---

Abb. 16: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der rezidivfreien Zeit von Patienten mit (Pat. mit PDD) und ohne (Pat. ohne PDD) PDD ( $p=0.9419$ , $n=186$ ).....	53
Abb. 17: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der progressionsfreien Zeit von Patienten mit (Pat. mit PDD) und ohne (Pat. ohne PDD) PDD ( $p=0.6512$ , $n=186$ ).....	54
Abb. 18: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich des Tumorspezifischen Überlebens von Patienten mit (Pat. mit PDD) und ohne (Pat. ohne PDD) PDD ( $p=0.4189$ , $n=186$ ).....	55
Abb. 19: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der rezidivfreien Zeiten von Patienten nach Weißlichtresektion mit CIS (1) und Photodynamischer Diagnostik mit CIS (3) ( $p=0.8045$ , $n=39$ ).....	57
Abb. 20: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der progressionsfreien Zeiten von Patienten nach Weißlichtresektion mit CIS (1) und Photodynamischer Diagnostik mit CIS (3) ( $p=0.0346$ , $n=39$ ).....	58
Abb. 21: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich des Tumorspezifischen Überlebens von Patienten nach Weißlichtresektion mit CIS (1) und Photodynamischer Diagnostik mit CIS (3) ( $p=0.1779$ , $n=39$ ).....	59
Abb. 22: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der rezidivfreien Zeit von Patienten mit (Pat. mit CIS) und ohne (Pat. ohne CIS) CIS bei PDD ( $p=0.0332$ , $n=88$ ).....	60
Abb. 23: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der rezidivfreien Zeiten von Patienten nach Weißlichtresektion mit (1) und ohne (2) CIS und Photodynamischer Diagnostik mit (3) und ohne (4) CIS ( $p=0.0555$ , $n=186$ ).....	66
Abb. 24: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der progressionsfreien Zeiten von Patienten nach Weißlichtresektion mit (1) und ohne (2) CIS und Photodynamischer Diagnostik mit (3) und ohne (4) CIS ( $p<0.0001$ , $n=186$ ).....	67
Abb. 25: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich des Tumorspezifischen Überlebens von Patienten nach Weißlichtresektion mit (1) und ohne (2)	

---

CIS und Photodynamischer Diagnostik mit (3) und ohne (4) CIS ( $p=0.0452$ , $n=186$ ).....	68
Abb. 26: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der rezidivfreien Zeiten von Patienten mit Alter<Median/PDD-, Alter<Median/PDD+, Alter>Median/PDD- und Alter>Median/PDD+ ( $p=0.5035$ , $n=186$ ). ....	69
Abb. 27: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der progressionsfreien Zeiten von Patienten mit Alter<Median/PDD-, Alter<Median/PDD+, Alter>Median/PDD- und Alter>Median/PDD+ ( $p=0.2751$ , $n=186$ ). ....	70
Abb. 28: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich des Tumorspezifischen Überlebens von Patienten mit Alter<Median/PDD-, Alter<Median/PDD+, Alter>Median/PDD- und Alter>Median/PDD+ ( $p=0.0631$ , $n=186$ ). ....	71

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Harnblasenkarzinom

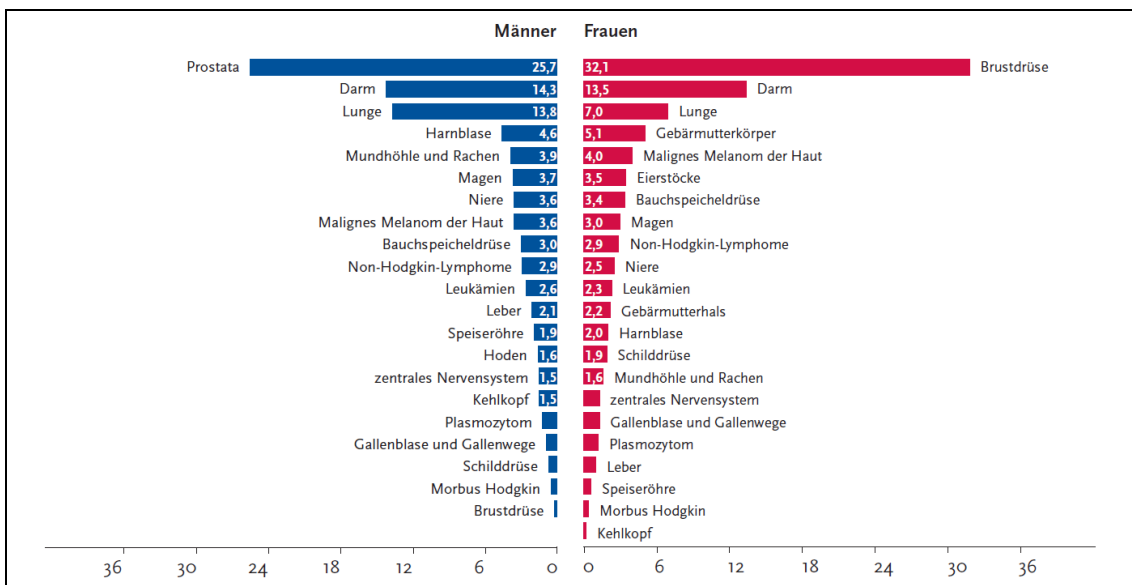
### 1.1.1. Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom gehört mit 2-3% aller malignen menschlichen Tumoren zu den häufigsten Krebserkrankungen der westlichen Industrienationen und stellt beim Mann den vierthäufigsten, bei der Frau den dreizehnhäufigsten Tumor dar. Die Inzidenz des nach dem Prostatakarzinom im Urogenitaltrakts am zweithäufigsten vorkommenden Tumors (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012) stieg zwischen den Jahren 1939 und 1971 um 50% an (Hautmann und Huland, 2006), in Deutschland erkrankten im Jahr 2008 rund 20 850 Männer und 7490 Frauen an einer malignen Neoplasie der Blase (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012). Die Inzidenz steigt mit dem Alter, der Haupterkrankungsgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (Sengupta et al., 2004), vor dem 40. Lebensjahr werden Harnblasenkarzinome nur selten beobachtet (Rübben et al., 2009).

75% der Karzinome können bei Diagnosestellung als nicht-muskelinvasiv klassifiziert werden, 25% sind jedoch bereits muskelfiltrierend oder metastasiert (Youssef und Lotan, 2011). Frauen sind hierbei häufiger von primär muskelfiltrierenden Tumoren betroffen als Männer (Vaidya et al., 2001). Eine noch nicht stattgefunden Infiltration des Tumors in die Muskulatur gilt zwar als prognostisch sehr günstig, als problematisch erweist sich jedoch die hohe Rezidivrate von erstdiagnostizierten oberflächlichen Harnblasenkarzinomen, die mit einer Häufigkeit zwischen 30-85% berichtet wird (Zaak et al., 2006). Nach Saad et al. kann bei bis zu 20% der Patienten in den folgenden Jahren eine Progression, der Übergang in ein infiltratives Wachstum, festgestellt werden. Kontinuierliche Nachsorgeuntersuchungen sind daher zwingend notwendig (Saad et al, 2002) und sind neben der hohen Rezidivrate und Inzidenz für ein enormes Kostenaufkommen verantwortlich (Stenzl et al., 2009).

Die Mortalität der Erkrankung in Europa beträgt etwa 4-9/100 000 (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012). Nach Angaben der WHO verstarben im Jahr 2000 weltweit circa 132 000 Personen in Folge eines Harnblasenkarzinoms.

Abbildung 1 veranschaulicht geschlechtsspezifisch den prozentualen Anteil des Harnblasenkarzinoms verglichen mit anderen Karzinomen.



**Abb. 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Krebserkrankungen in Deutschland 2008; Männer: n= 246700; Frauen: n=223100.**

(Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012)

### 1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Bereits um die Jahrhundertwende gab es erste Spekulationen bezüglich der Schadstoffexposition und deren Induktion für ein Harnblasenkarzinom. Seither wurde eine Vielzahl von potentiellen Kanzerogenen postuliert. In Industrienationen scheint Zigarettenkonsum der entscheidende Faktor zu sein (Pitard et al., 2001) und führt bis zu einer Versechsfachung des individuellen Erkrankungsrisikos (Hautmann und Huland, 2006). Neben Dauer und Menge (pack years) des Nikotinkonsums scheint auch das Alter bei Konsumbeginn maßgeblicher Faktor für die Erkrankungswahrscheinlichkeit zu sein (Bjerregaard et al., 2006).

Es wird berichtet, dass fast 60% aller urothelialer Karzinome bei Männern nikotininduziert sind (Anastasiou et al., 2010).

Ein weiterer bedeutsamer Faktor ist die Exposition gegenüber aromatischen Aminen und Nitrosaminen. Hueper et al. führten 1938 experimentelle Untersuchungen durch, die erstmalig darauf hinwiesen, dass aromatische Amine Harnblasenkarzinome verursachen können (Hueper et al., 1938). Die Exposition gegenüber diesen Stoffen ist oftmals berufsbedingt und kommt in der chemischen, der Gummiverarbeitenden, der Farb-, der Aluminium-, der Textil- und Druckindustrie vor (Sökeland et al., 2007). Auch der Kontakt mit Arsen und Steinkohle scheint die Entwicklung von Harnblasenkarzinomen zu begünstigen (Lamm et al., 2006). Das Auftreten von Tumoren, zu 25% durch beruflich bedingten Kontakt (Rübben et al., 2009), erfolgt nach einer Latenzzeit, die je nach Expositionsdauer und Intensität zwischen 5 und 40 Jahren beträgt (Gasser, 2008).

Chronische Harnwegsinfekte zählen insbesondere bei Dauerkatheterträgern und somit Patienten mit neurogenen Blasenentleerungsstörungen, die über Jahrzehnte rezidivierende Infekte, Blasensteine und katheterbedingte persistierende Schleimhautirritationen aufweisen, ebenfalls als Risiko für das Harnblasenkarzinom (Hautmann und Huland, 2006; Pashos et al., 2002).

In Afrika, dem Nahen Osten sowie der Westküste Indiens kommt dabei der chronischen Schistosomiasis des Urogenitaltraktes, verursacht durch den Parasiten *Schistosoma haematobium*, eine zentrale Bedeutung zu. Diese ist epidemiologisch mit dem Plattenepithelkarzinom der Harnblase assoziiert (Werfel, 2007). Des Weiteren stellen medizinisch erforderliche Therapien wie eine frühere Bestrahlungstherapie des kleinen Beckens, eine Therapie mit Ifosfamid, Cyclophosphamid (Kaldor et al., 1995) oder Chlornaphazin (Rübben et al., 2009) einen Einflussfaktor dar.

### **1.1.3. Pathogenese**

Über 90% der originären Harnblasenkarzinome können als Übergangsepithelkarzinome/Transitionalzellkarzinome klassifiziert werden, in großer Mehrheit



papillär-exophytisch auftretend, seltener solid-infiltrierend oder nodulär. Auch Mischformen treten gelegentlich auf.

Deutlich seltener, bei nur etwa 7% der Patienten, treten Plattenepithelkarzinome auf, welche meist schon bei Erstdiagnose muskelinvasiv und mittelgradig bis schlecht differenziert sind. In circa 1% der Fälle können Adenokarzinome nachgewiesen werden, mehrheitlich vom Blasendach ausgehend (Liedl et al., 2003).

Sekundäre Blasentumoren durch Infiltration (weibliches Genitale, Prostata, Kolon) und Metastasierung (Mamma-, Magen-, Bronchialkarzinom, Melanom) sind im Vergleich mit originären Blasentumoren ausgesprochen selten (<1%). Gleiches gilt für mesenchymale Harnblasentumoren: Nichtepitheliale benigne Tumoren (Leiomyom, Neurofibrom, Hämangiom etc.) werden hierbei von malignen Tumoren (Rhabdomyosarkom, Leiomyosarkom, Fibrosarkom, retikuloendotheliale Tumoren) unterschieden (Liedl et al., 2003).

In ihrem weiteren Verlauf wachsen Harnblasenkarzinome lokal durch die Wandschichten der Harnblase und metastasieren sowohl hämatogen als auch lymphogen, häufig in regionale Lymphknoten (kleines Becken, Knochen, Leber, Peritoneum). Eine frühe Metastasierung kann bei Tumoren in bereits fortgeschrittenerem T-Stadium beobachtet werden (Shinagare et al., 2011).

## **1.1.4. Klassifikation**

### **1.1.4.1. Morphologische Subtypen und Carcinoma in situ**

75% der Patienten zeigen bei Erstdiagnose ein nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom mit Beschränkung auf Mukosa (Ta, Carcinoma in situ) und Submukosa (T1), 25% muskelinvasive oder nicht-invasive, metastasierte Karzinome (Youssef und Lotan, 2011). Unterschieden werden flächenhafte von papillären Neubildungen eines Tumors.

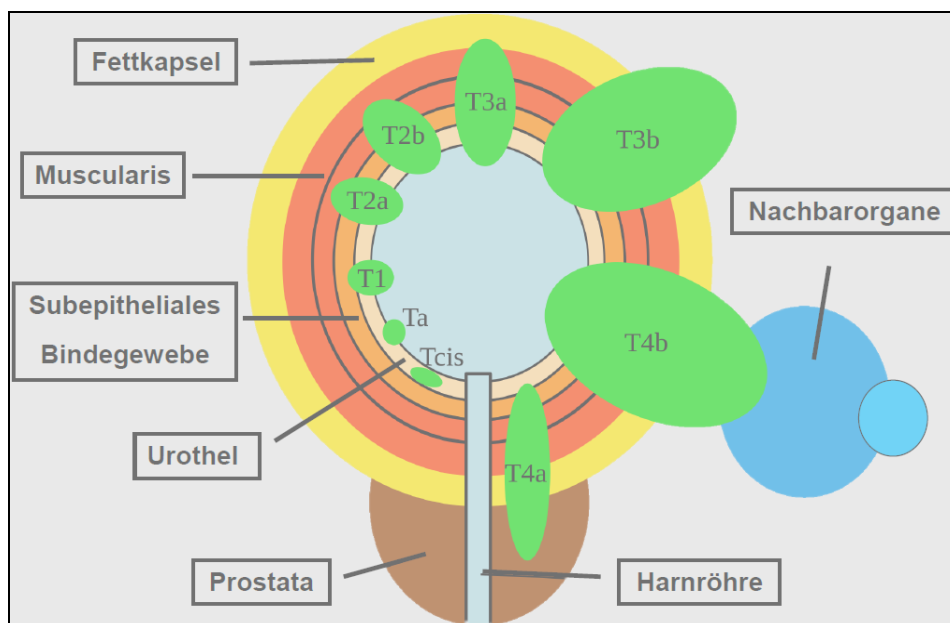
Gemeinsamkeit der oberflächlichen Harnblasenkarzinomen ist, dass sie sich alle auf die innerste Schicht der Blasenwand beschränken, der Tumor infiltriert nicht in die unter der Lamina propria gelegene Muskulatur (Hautmann und

Huland, 2006). Die Begriffe „non-muscle-invasive“ und „oberflächlich“ sind jedoch als suboptimal zu betrachten, da diverse molekularbiologische Techniken wie auch die klinische Erfahrung das hochmaligne, invasive Potenzial der Carcinoma in situ (CIS) und T1-Läsionen nachgewiesen haben (Babjuk et al., 2008). Etwa 50% der Patienten mit nicht-muskelinvasivem Stadium neigen im weiteren Verlauf zu Rezidiven, 10-20% zur Progression (Babjuk et al., 2008).

#### 1.1.4.2. TNM-Klassifikation

Tumoren der Harnblase werden wie alle anderen Malignome nach dem TNM-Schema der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) im Wesentlichen nach Infiltrationstiefe (T), Befall von Lymphknoten (N) sowie dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M), klassifiziert.

Bezüglich der Ausdehnung auf die Wandschichten der Harnblase lassen sich oberflächliche, nicht-muskelinvasive Tumoren (Ta und T1) von muskelinvasiven (T2 bis T4) Tumoren unterscheiden (Babjuk et al., 2008) (Abb. 2 und 3).



**Abb. 2: Stadien des Urothelkarzinoms.**

Schematische Darstellung der Infiltrationstiefen des Harnblasenkarzinoms in Bezug auf Harnblase und Nachbarorgane. Bezeichnung nach der TNM-Klassifikation (Abb.3), Abbildung nach Vorlage Wikipedia „Blasenkrebs“, Autorpseudonym: „Der Reisende“ (Der Reisende, 2005)

<b>T</b>	Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	Ta	Nicht-invasiver papillärer Tumor
	Tis	Carcinoma in situ (CIS)
	T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
	T2	Tumor infiltriert Muskulatur
	T2a	Infiltration oberflächlicher Muskeln (innere Hälfte)
	T2b	Infiltration tiefer Muskeln (äußere Hälfte)
	T3	Tumor infiltriert perivesikales Gewebe
	T3a	Mikroskopische Infiltration
	T3b	Makroskopische Infiltration (extravesikale Masse)
	T4	Tumor infiltriert Nachbarorgane
	T4a	Infiltration von Prostata oder Uterus oder Vagina
	T4b	Infiltration von Becken- oder Bauchwand
<b>N</b>	Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Solitärer Lymphknoten des kleinen Beckens metastatisch befallen (hypogastrisch, obturatorisch, iliakal extern oder präsakral)
	N2	Mehr als ein Lymphknoten des kleinen Beckens metastatisch befallen (hypogastrisch, obturatorisch, iliakal extern oder präsakral)
	N3	Lymphknoten iliakal kommun
<b>M</b>	Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

**Abb. 3: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms nach dem Schema der UICC.**

Optional kann zudem die Lymphgefäßinvasion (L), der Venenbefall (V) sowie der Residualtumor nach Therapie (R) benannt werden. Die aktuellste Version der TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms (Abb. 3) stammt aus dem Jahr 2009 und unterscheidet sich lediglich hinsichtlich der N-Klassifikation von der Version aus 2002 (Wittekind und Meyer, 2010).

#### **1.1.4.3. WHO/ISUP-Klassifikation**

Für die Prognose der Erkrankung ist neben der Infiltrationstiefe vor allem der Differenzierungsgrad des Tumors (Grading) verantwortlich. Die Einteilung der WHO (World Health Organisation) in Zusammenarbeit mit der ISUP (Internatio-

nal Society of Urological Pathology) aus dem Jahr 2004 richtet sich vor allem nach der histologischen Morphologie und hat die Klassifikation von 1973 („WHO 1973“) abgelöst. Dennoch wird empfohlen bei einer Befunderstellung beide Klassifikationen zu beschreiben. Die neue WHO-Klassifikation verdeutlicht nun, dass es innerhalb der verschiedenen Stadien des Urothelkarzinoms Untergruppen mit höherer Malignität und größerer Progressionswahrscheinlichkeit gibt, die zunehmend genetisch charakterisiert werden.

Nach der neuen Definition von 2004 werden drei Grade unterschieden:

- papilläre urotheliale Präkanzerosen (PUNLMP): Papilläre hochdifferenzierte Tumoren sind nicht mehr als maligne einzustufen und erhalten den Namen „Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial“, sog. PUNLMP.
- low-grade Urothelkarzinome: Im Fall einer noch vorhandenen deutlichen zytologischen Übereinstimmung zu unauffällig differenziertem Urothel bei vorliegender Textur- oder Schichtungsstörung.

Beide genannten Formen entsprechen genetisch stabilen Tumoren.

- high-grade Urothelkarzinome: Sobald eine weitere Schichtungsstörung hinzukommt.

Eine Abschätzung des malignen Potentials der Neoplasie wird hiermit möglich – je höher der „grade“, desto höher der Malignitätsgrad (Sökeland et al., 2007).

### **1.1.5. Carcinoma in situ der Harnblase**

Zu den oberflächlichen high-grade Urothelkarzinomen zählt auch das CIS. Dies ist eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie mit ausgeprägter Neigung zur Progression und einem unvorhersehbaren klinischen Verlauf (Librenjak et al., 2012). Eine Infiltration in die Lamina propria mucosae findet dabei nicht statt. Histologisch zeigen sich große Zellkerne mit hohem Chromatingehalt, eine unregelmäßige Zellanordnung, prominente Nukleoli und eine erhöhte mitotische Aktivität. Es wurde gezeigt, dass CIS chromosomale Aberrationen aufweisen, die denen invasiver Karzinome ähnlich sind (Tyrkus et al., 1992). Bereits ein einziges Areal, welches eine deutliche Kernmorphologie in einem noch nicht

komplett schichtungsgestörten Tumor zeigt, wird per definitionem als CIS klassifiziert (Rübben et al., 2009). Die Problematik der Diagnosestellung liegt darin begründet, dass es bei CIS zu einer makroskopisch uncharakteristischen Veränderung der Mukosa in Form einer Rötung und/oder einer leichten Verdickung des Urothels kommt und dies daher schwer zu detektieren ist. Es kann sowohl eigenständig als auch in Kombination (assoziiertes CIS) mit anderen Stadien des Urothelkarzinoms auftreten. Die Wahrscheinlichkeit ein CIS in low-risk Tumoren zu detektieren ist mit <2% äußerst gering (van der Heijden et al., 1999). 3 Arten des CIS sind zu unterscheiden: Zum einen das primäre Tis (keine vorherigen oder gleichzeitigen papillären Tumoren), das sekundäre Tis (papilläre Tumoren in der Vorgeschichte) sowie das simultane Tis (Gegenwart papillärer Tumoren) (Babjuk et al., 2011). Compérat et al. zeigten, dass die verschiedenen Subtypen des CIS keine Auswirkungen auf die Prognose haben. Von großer Bedeutung für die bestmögliche Behandlung der Patienten ist jedoch, dass alle Subtypen des CIS von Seiten des Pathologen erkannt und als solches bezeichnet werden müssen (Compérat et al., 2013). Bei etwa 40% der Patienten wird im Anschluss an eine erfolgreiche BCG-Behandlung, der Standardtherapie des CIS, innerhalb von 5 Jahren ein Tumorrezidiv berichtet (Jakse et al., 2001; Kaasinen et al., 2003). Bereits 1976 beschreiben Althausen et al., dass sich in 38-83% der Fälle innerhalb von 5 Jahren aus dem CIS ein invasives Karzinom entwickelt (Althausen et al., 1976). Das gleichzeitige Vorhandensein eines CIS ist dabei der wichtigste prognostische Faktor der für die Tumorprogression und das tumorabhängige Versterben bei Ta/T1-Tumoren nach der Tumordifferenzierung verantwortlich ist (Millán-Rodríguez et al., 2000a). Das CIS weist damit einen deutlich aggressiveren Erkrankungsverlauf innerhalb der superfiziellen Harnblasenkarzinome auf.

### **1.1.6. Klinik**

Als Hauptleitsymptom des Harnblasenkarzinoms gilt die schmerzlose Hämaturie, die bei etwa 75 bis 80% der Patienten auftritt und erstes Anzeichen urothelialer Karzinome sein kann. Bei Patienten mit nicht-muskelinvasiven Karzino-

men ist diese meist, wenn überhaupt, einzig klinisches Zeichen. Ta/T1-Tumoren verursachen keine Blasenschmerzen, bei Auftreten kann das Vorhandensein eines CIS vermutet werden (Babjuk et al., 2012). Des Weiteren wird eine nicht unerhebliche Anzahl an Harnblasenkarzinomen durch die Abklärung einer Mikrohämaturie oder auch Leukozyturie diagnostiziert. Bei muskelinvasiven Karzinomen zählen Dysurie, häufiger Harndrang, Urgeinkontinenz und Schmerzen im Beckenbereich zu den weiteren möglichen klinischen Beschwerden (Fossa et al., 1991). Für letztgenannte Symptome kommen differentialdiagnostisch jedoch viele und weit häufigere, sowohl benigne als auch maligne, Ursachen in Frage, weshalb die bösartige Erkrankung teilweise unentdeckt bleibt. Harnabflussstörungen der oberen Harnwege mit unmittelbar folgendem Harnstau, Gewichtsabnahme und Anämie imponieren dagegen im fortgeschrittenen Tumorstadium des Harnblasenkarzinoms, ebenso die teilweise mögliche Palpation des Tumors im Rahmen der bimanuellen Tastuntersuchung, welche stets Bestandteil der Diagnostik bei Verdacht sein sollte (Fossa et al., 1991).

## **1.1.7. Diagnostik und Staging**

### **1.1.7.1. Nichtinvasive Diagnostik**

Am Anfang der Diagnostik steht neben der ausführlichen körperlichen Untersuchung die Anamnese, wobei der Patient gezielt nach Risikofaktoren (s. 1.1.2.) wie Nikotinabusus, chronischen Infektionen des Harntrakts und zurückliegenden Therapien im Beckenbereich befragt werden sollte. Auch die Ermittlung einer berufsbedingten Karzinogenexposition ist von großer Bedeutung, da durch den Entzug karzinogener Noxen der Krankheitsverlauf im Einzelfall günstig beeinflusst werden kann. Im Anschluss folgen als ergänzende nichtinvasive Verfahren die Urinuntersuchung mittels Zytologie sowie molekulare Urinmarker-tests.

Des Weiteren bietet die Sonographie, ein Verfahren mit eher als gering einzustufender Sensitivität, die Möglichkeit einer risikoarmen, flächendeckend verfügbaren und aussagekräftigen Untersuchungsmethode in der Diagnostik des

Harnblasenkarzinoms (Patschan et al., 2008). Mit Hilfe dieses bildgebenden nichtinvasiven Verfahrens lassen sich sowohl der obere Harntrakt als auch die ableitenden Harnwege beurteilen, und Raumforderungen, Hydronephrosen und intraluminale Füllungsdefekte diagnostizieren. Für die Diagnose des CIS sind bildgebende Verfahren jedoch aktuell noch unbedeutend (Babjuk et al., 2012).

### **1.1.7.2. Urinzytologie**

Als wesentliche Voraussetzung für eine effektive Therapie gilt eine frühzeitige Diagnosestellung. Da die meisten urothelialen Karzinome an der Schleimhautoberfläche entstehen, werden diese durch Exfoliation von Tumorzellen in den Urin nachweisbar. Eine bedeutsame Rolle kommt der Urinzytologie vor allem bei Dysplasien, flach wachsenden Tumorarealen und dem CIS zu, welche der endoskopischen Diagnostik häufig entgehen (Rathert und Roth, 2007). Die Zytologie zeichnet sich durch eine hohe Spezifität und eine gute Sensitivität aus, und ist besonders bei invasiv wachsenden, mittelgradig und entdifferenzierten Urothelkarzinomen sehr aussagekräftig. Für entdifferenzierte Urotheltumoren liegt die Sensitivität bei 85-90%, für CIS bei nahezu 100% (Rathert und Roth, 2007). Falsch-positive Ergebnisse werden meist durch Irritationen des Urothels, beispielsweise im Rahmen chronischer Entzündungen, verursacht.

### **1.1.7.3. Molekulare Urinmarkertests**

Neben der Morphologie der Zellen bieten neue molekulare Tests Möglichkeiten zur nichtinvasiven Urindiagnostik. Diese können zwar die Zystoskopie nicht ersetzen, jedoch zur Ergänzung zum Nachweis nicht sichtbarer Tumoren, besonders dem CIS, herangezogen werden (Babjuk et al., 2012).

Dabei werden

- *chromosomale Aberrationen*: UroVysion<sup>®</sup> (Abbott Molecular, Illinois, U.S.A) ist ein Urinmarkertest der 4 Gendefekte (Chromosomen 3, 7, 17 und 9p21) mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) markiert. Die markierten Gendefekte sind typisch für das Urothelkarzinom. Der Verlust des Genlocus 9p21 stellt beim Blasenkarzinom die früheste und häufigs-

- te genetische Aberration dar (Budman et al., 2008). Darüber hinaus lassen die Markierungen Rückschlüsse auf das aggressive Potential zu,
- *immunzytologische Methoden:* Im Immunfluoreszenztest ImmunoCyt™/uCyt+™ (Scimedx, Denville, U.S.A.) kommen spezielle, mit fluoreszierenden Farbstoffen markierte monoklonale Antikörper zum Einsatz. Diese binden charakteristisch an ein Mucin-Glycoprotein und an Carcinoembryonales-Antigen (CEA), die als Tumorantigene für verschiedene Blasentumorzellen gehalten/vermutet werden (Bergeron et al., 1996). Die Stärke des uCyt+™-Tests scheint insbesondere in der Detektion von niedrigmalignen Tumoren zu liegen (Budman et al., 2008; Sullivan et al., 2009),
  - *lösliche Proteine im Urin:* Im NMP22®-ELISA-Test (Matritech Inc., Boston, U.S.A.) wird das „nukleäre Matrixprotein 22“ (NMP 22) nachgewiesen. NMPs regulieren wichtige zelluläre Prozesse und spielen eine Rolle bei der DNA-Transkription. Hintergrund ist, dass in malignem Gewebe eine erhöhte Konzentration von NMP22 vorliegen kann (Getzenberg, 1994),

nachgewiesen.

#### **1.1.7.4. Zystoskopie**

Neben der Zytologie empfehlen die aktuellen Leitlinien der europäischen und amerikanischen urologischen Fachgesellschaften (EAU/AUA) zur diagnostischen Abklärung des Karzinomverdachts die Durchführung einer Zystoskopie (Babjuk et al., 2013). Diese ist zur Sicherung der Diagnose bei auffälligen oder unklaren Befunden Goldstandard (Patschan et al., 2008). Die Zystoskopie ist zudem als aufschlussreiche Untersuchungsmethode bei Blasenentleerungsstörungen, rezidivierenden Harnwegsinfekten und im Rahmen der Tumornachsorge akzeptiert.

Das Zystoskop besteht aus einem optischen System mit Objektiv und Okular, einer Lichtquelle sowie einer Spül- und Absaugeeinrichtung. Des Weiteren beinhaltet das Gerät auf der Außenseite Anschlüsse für Lichtkabel, Hilfsinstrumente sowie Wasserzu- und abfluss. Über integrierte Arbeitskanäle kann chi-



urgisches Instrumentarium für operative Eingriffe und Biopsieentnahmen in die Harnblase eingebracht werden. Neben starren Zystoskopen kommen zunehmend flexible Instrumente zum Einsatz (Abb. 4).



**Abb. 4: Flexibles Zystoskop.**

(Mit freundlicher Genehmigung der Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland)

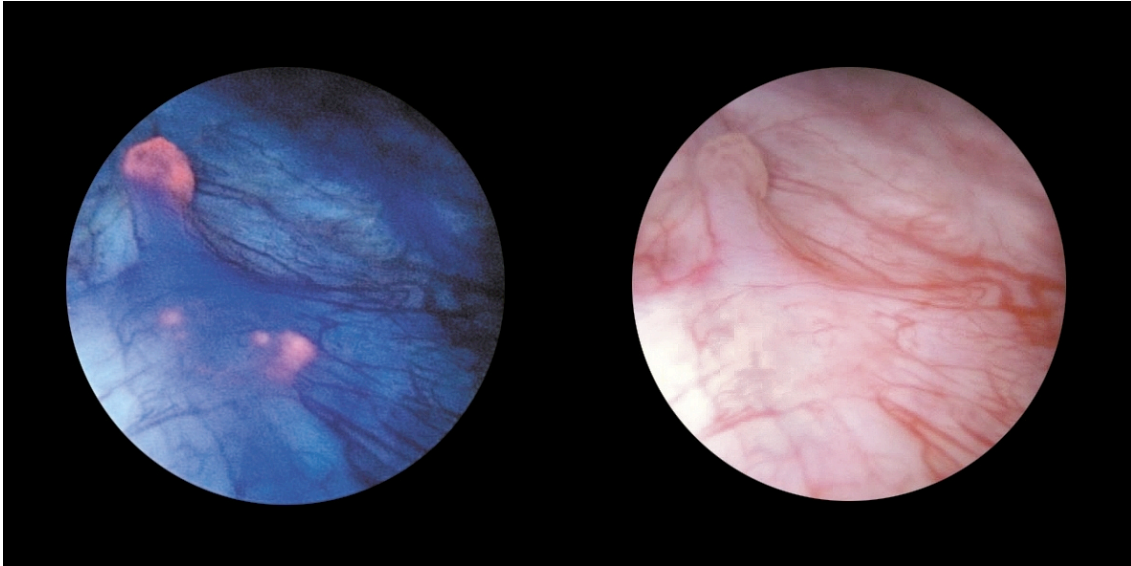
Die Problematik der unter Weißlicht durchgeführten Zystoskopie liegt darin begründet, dass hauptsächlich flache urotheliale Läsionen, zu welchen auch das CIS gehört, aufgrund der nur eingeschränkt sichtbaren morphologischen Kriterien leicht übersehen werden (Stief et al., 2006).

#### 1.1.7.4.1. Zystoskopie unter Zuhilfenahme der Photodynamischen Diagnostik

Das Prinzip der Photodynamischen Diagnostik (PDD) basiert auf der Anreicherung von photodynamisch aktiven Porphyrinen in schnell proliferativen Gewebe und der Visualisierung durch eine im Blau- und Violettbereich (ca. 380-480 nm) sichtbare Hochleistungslichtquelle. Die Bildung eines hellroten Farbkontrastes ermöglicht dabei eine gute Unterscheidung zur bläulich erscheinenden Blasen-schleimhaut. Diese Form der Zystoskopie, welche in den 1990er Jahren entwickelt wurde, weist im Gegensatz zum konventionellen Weißlicht insbesondere für diese flachen Läsionen, wie auch das CIS, eine signifikant höhere Detektionsrate auf (Fradet et al., 2007; Grossman et al., 2007; Kausch et al., 2010).

Bereits die Ergebnisse der ersten im klinischen Gebrauch verwendeten photodynamischen Substanz, 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), zeigten mit 96,9% eine signifikant höhere Sensitivität als die der Weißlichtzystoskopie mit 72,7% (Kriegmair et al., 1996). Einschränkungen bestanden jedoch aufgrund der geringen Gewebeaufnahme, der verlängerten Einwirkdauer und der daraus reduzierten Fluoreszenz (Goh und Lerner, 2009; Stenzl et al., 2009).

Durch die Entwicklung eines neuen Hexaminolävulinats (Hexvix<sup>®</sup>, Fa. Photocure ASA, Oslo, Norwegen) mit lipophiler Molekülstruktur, welches damit eine bessere Gewebeaufnahme aufweist, konnte eine Verminderung der Wirkstoffkonzentration (20-45 mal geringer im Vergleich zu 5-ALA) mit daraus resultierender geringerer Instillationszeit und gleichzeitig homogenerer Gewebeaufnahme erreicht werden. Die photodynamisch aktiven Porphyrine sind ein Zwischenprodukt der Häm-Biosynthese. In allen aeroben Säugetierzellen wird die Häm-Biosynthese von starken enzymatischen Kontrollmechanismen kontrolliert. Hexaminolävulinat (HAL) umgeht diese Mechanismen und stimuliert so die intrazelluläre Porphyrinsynthese, unter optimalen Bedingungen wird es ausschließlich vom Tumorgewebe aufgenommen.



**Abb. 5: Darstellung eines Carcinoma in situ mittels PDD (links) und Weißlichtzystoskopie (rechts) im zystoskopischen Bild.**

(Mit freundlicher Genehmigung der Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland)

#### **1.1.7.5. Transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B)**

Die derzeit wichtigste Grundlage für eine suffiziente Stadieneinteilung und die daraus resultierende effektive Therapieplanung stellt die transurethrale Blasen-tumorresektion (TUR-B) zur histologischen Sicherung sowie zur Primärbehandlung dar. Ziel der TUR-B bei oberflächlichen Tumoren (histologisches Stadium Ta/T1) besteht in der Diagnosestellung, sowie der Entfernung des malignen Gewebes mit einer Elektroschlinge, im Idealfall mit Hilfe eines Elektresektoskops (Abb.6). Das Resektat sollte dabei den kompletten Tumor sowie Teile der darunter liegenden Blasenwand und der Blasenmuskulatur enthalten, um Aussagen über eine mögliche Muskelinvasivität und ggf. deren Lokalisation machen zu können (Kirkali et al., 2005). Bei größeren Tumoren (Durchmesser größer als 1cm) erfolgt die Entfernung des Gewebes in einzelnen Fraktionen, das Resektionsmaterial vom Tumorgrund, der Blasenwand, der Blasenmuskulatur und den Tumorrandgebieten wird gesondert histopathologisch begutachtet. Die Problematik einer zunehmenden Infiltrationstiefe besteht in der schwierigeren endoskopischen Entfernung mit steigender Gefahr der Blasenwandperforation. Zum Ausschluss von Präkanzerosen und zur Erfassung ggf. auch multilokal vorhandener Tumoren, werden bei TUR-B unter Weißlicht Biopsien von makro-

skopisch auffällig und unauffällig erscheinendem Urothel entnommen. Bei TUR-B unter PDD wird hingegen keine Probeentnahme von unauffälligem Urothel durchgeführt. Während der TUR-B sollte dabei eine Kauterisation so weit wie möglich vermieden werden um eine Zerstörung des Tumorgewebes zu verhindern (Babjuk et al., 2012).



**Abb. 6: Elektresektoskop.**

(Mit freundlicher Genehmigung der Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland)

#### 1.1.7.5.1. TUR-B unter PDD

Neben der deutlich schlechteren Detektionsrate für flache Schleimhautläsionen wie CIS und hochgradiger Dysplasien, kann nach der transurethralen Resektion unter Weißlicht zudem eine hohe Rate von Residualtumoren nachgewiesen werden. Dies könnte auf übersehene Tumoren zurückzuführen sein.

Auch vor diesem Hintergrund hat sich die TUR-B unter PDD durchgesetzt, stark fluoreszierende Areale werden hierbei reseziert, allerdings können falsch-positive Befunde durch die Entzündung, die letzte TUR-B oder die intravesikale BCG-Instillation hervorgerufen werden (Draga et al., 2010). Gerade Hochrisikopatienten profitieren von einer suffizienten und möglichst vollständigen Erstre-

sektion in Bezug auf den weiteren Erkrankungsverlauf (Babjuk et al., 2011; Yeo und Jain, 2012).

#### 1.1.7.5.2. Nachresektion

Eine zweite TUR-B wird empfohlen, wenn a) die anfängliche Resektion unvollständig war, wenn b) mehrere große und/oder high-grade Tumoren vorhanden sind oder wenn c) im Resektat kein Muskelgewebe enthalten war. Nach Aydin et al. und Goebell et al. zeigt sich, dass eine routinemäßige Re-TUR-B bei multiplen Ta/T1-Blasentumoren vorteilhaft ist (Aydin et al., 2010; Goebell et al., 2006). Darüber hinaus im Falle eines CIS (Rübben et al., 2009). Die Re-TUR-B kann die rezidiv- und progressfreie Überlebenszeit verlängern (Divrik et al., 2006; Grimm et al., 2003) und wird von den meisten Autoren nach zwei bis sechs Wochen empfohlen.

#### 1.1.7.6. Staging

Bei muskelfiltrierenden Tumoren schließt sich eine präoperative weitere Bildgebung in Form einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) an. Diese dient der exakten Beurteilung des lokalen Tumorstadiums und des Befalls von Nachbarorganen (Barentsz et al., 1996), in der außerdem eine bereits stattgefundenene hämatogene Metastasierung in Lunge oder Leber nachweisbar ist. Des Weiteren kommt der Abklärung des oberen Harntraktes vor allem bei Primärtumoren und ostiennahen Tumoren eine besondere Bedeutung zu. Ossäre und cerebrale Metastasen treten eher seltener auf; aus diesem Grunde sollten, auch im Hinblick auf die Strahlenexposition, gezielte Bildgebungen dieser Bereiche symptomorientiert erfolgen (Cowan et al., 2007; van der Molen et al., 2008).

### 1.1.8. Therapie

#### 1.1.8.1. Nicht-muskelinvasive Blasenkarzinome (Ta/T1)

Die transurethrale Resektion der Harnblase stellt bei oberflächlichen, nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen das Vorgehen mit dem erfolgreichsten The-

rapieansatz dar, wobei sämtliche Anteile der Neoplasie mitsamt der darunterliegenden Detrusormuskulatur reseziert werden sollten (Stenzl, 2009). Trotz dieser ausgedehnten Maßnahme kann bei bis zu 33-53% der operierten Patienten mit T1-Tumoren auch nach TUR-B Residualtumorgewebe nachgewiesen werden (Miladi et al., 2003). Aus diesem Grunde wird bei Nachweis von T1-Tumoren und insbesondere bei fehlender Detrusormuskulatur in der Histologie (ausgenommen bei pTaG1) die Empfehlung zur Nachresektion im Abstand von zwei bis sechs Wochen nach initialer TUR-B ausgesprochen (s.o.) (Grimm et al., 2003).

### **1.1.8.2. Verlauf oberflächlicher Blasenkarzinome**

Rezidive treten trotz makroskopisch erfolgreicher TUR-B und auch tumorfreier Nachresektion häufig auf, seltener kommt es zum Progress des Urothelkarzinoms in ein muskelinvasives Stadium (Brausi et al., 2002). Bei low-grade Ta-Tumoren werden häufige Rezidive beobachtet, bei high-grade T1-Tumoren kann mit einer 30-50%igen Wahrscheinlichkeit eine Tendenz zur Progression festgestellt werden. High-grade Ta-Tumoren liegen bezüglich ihrer Progressionswahrscheinlichkeit zwischen den beiden zuvor genannten Tumoren (Herr, 2000).

Um eine Aussage über die Rezidivwahrscheinlichkeit als auch für das Risiko der Progression treffen zu können, bewährt sich die Einteilung der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Die Einteilung der Patienten in verschiedene Risikogruppen basiert auf klinischen und pathologischen Kriterien wie Tumoranzahl und -größe, initialer Rezidivrate, T-Stadium, Grading und das gleichzeitige Vorhandensein eines Carcinoma in situ (Sylvester et al., 2006). Diese Daten werden bei einer ersten Kontrollzystoskopie 3 Monate nach der ersten TUR-B erhoben. Sie dienen dazu, jeden Patienten hinsichtlich seiner Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit entsprechend zu behandeln und haben daher eine entscheidende Bedeutung für den weiteren Therapieverlauf. Die Einteilung erfolgt dabei in 3 Gruppen: hohes, mittleres und geringes Risiko mit Angabe der prozentualen Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bzw. einer Progression. Neben dem entsprechenden therapeuti-

schen Vorgehen, hat diese auch Einfluss auf die Häufigkeit der zystoskopischen Kontrollen im weiteren Verlauf.

Die Unterstützung mit intravesikaler Chemotherapie oder Immuntherapie hat sich zur Risikoreduktion bewährt (Houghton et al., 2012; Muto et al., 2013).

#### 1.1.8.2.1. Onkologische Nachsorge

Um Rezidive eines Harnblasenkarzinoms möglichst frühzeitig zu erkennen werden wiederholte Zystoskopien im Verlauf empfohlen. Der Abstand zwischen den einzelnen Untersuchungen richtet sich dabei nach dem individuellen Patientenrisiko. Das Ergebnis einer ersten Zystoskopie nach 3 Monaten ist ein wichtiger prognostischer Faktor (s.o.) für den weiteren Verlauf (Sylvester et al., 2006). Die Nachsorge im Rahmen einer Zystoskopie mit Zytologie bei Patienten mit low-risk (TaG1) wird nach 3 und 9 Monaten empfohlen, anschließend jährlich für 5 Jahre. Bei high-risk, hierzu zählen Patienten mit G3, multipler T1G2 sowie CIS, wird eine Nachsorgeuntersuchung in den ersten 2 Jahren je 3-monatlich, im 3. Jahr 4-monatlich und im 4. und 5. Jahr halbjährlich, anschließend in einem jährlichen Intervall, empfohlen (Scholz et al., 2010).

#### 1.1.8.2.2. Intravesikale Chemotherapie - Mitomycin C

Die einmalige postoperative Instillation von Chemotherapeutika in die Blase nach TUR-B reduziert nach Sylvester et al. die Rezidivrate bei Patienten mit Ta/T1-Tumoren um 39% (Sylvester et al., 2004). Weiterhin kommen in ihrer Wirksamkeit als gleichwertig anzusehende Zytostatika wie Mitomycin C, Epirubicin und Doxorubicin zum Einsatz. Vorteil der häufig angewandten intravesikalen Chemotherapie mittels Mitomycin C ist die bessere Verträglichkeit als das (nachfolgend beschriebene) *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG).

Die Gabe von Mitomycin C in Form einer Frühinstillation ist bei jedem Patienten mit oberflächlichem Aspekt obligat. Diese erfolgt nach Resektion eines papillären Harnblasentumors (Single-Shot-Gabe perioperativ) in einer einmaligen Dosierung von 40 mg mit einer einstündigen Einwirkdauer. Ausgenommen davon sind Patienten mit Verdacht auf alleiniges CIS und bei Tumorstadium  $\geq T2$ . Kontraindiziert ist diese bei dauerspülpflichtiger Nachblutung sowie bei vorangegangener Blasenperforation. Eine langfristige Instillationstherapie richtet sich

nach der Risikoklassifikation und ist abhängig von den individuellen prognostischen Faktoren der Patienten (Babjuk et al., 2013).

#### 1.1.8.2.3. BCG–Immunotherapie

Als effektive Alternative zur Chemotherapie bietet sich die Instillation von *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) an. Damit kann sowohl die Rezidiv- als auch die Progressionsrate gesenkt werden (Böhle und Bock, 2004) Als Indikation gilt folglich ein hohes Progression- oder Rezidivrisiko, das Vorliegen eines CIS (Babjuk et al., 2012; Scholz et al., 2010), oder ein mittleres Risiko, sofern eine eingeleitete Chemotherapie nicht vertragen wurde.

Bei low-risk Tumoren sollte jedoch aufgrund häufig auftretender lokaler und auch gelegentlicher systemischer Nebenwirkungen von BCG (Pollakisurie, Dysurie, Hämaturie, asymptomatische granulomatöse Prostatitis, Fieber) auf dessen Instillation verzichtet werden. Die BCG-Installationen werden normalerweise sechsmalig im Wochenabstand in Form einer Induktionstherapie verabreicht. Nach 6 Wochen erfolgt eine Zystoskopie mit oder ohne den Einsatz der PDD sowie einer eventuellen Resektion. Zeigt sich die Harnblase hierbei tumorfrei, so wird eine Erhaltungstherapie durchgeführt. Die optimale Dosierung und der Therapieplan (Frequenz) stehen jedoch bis dato in der Diskussion (Böhle und Bock, 2004).

#### 1.1.8.3. Muskelinvasive Blasenkarzinome

Der Goldstandard beim muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (TNM-Stadium T2-T4a) ist die radikale Zystektomie (Nagele et al., 2007). Die Operation erfolgt in erster Linie unter kurativer Zielsetzung, in einigen besonderen Fällen steht jedoch der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität bei tumorbedingter Beeinträchtigung als palliativer Therapieansatz im Vordergrund.

##### 1.1.8.3.1. Radikale Zystektomie

Verglichen mit alternativen Therapiemöglichkeiten bringt die radikale Zystektomie, die komplette Entfernung der Harnblase, bei muskelinvasiven Blasenkarzinomen den größten Benefit für das postoperative Überleben. Als Indikation in kurativer Intention gelten Tumoren im Stadium T2-T4a, N0-Nx, M0, BCG-



resistentes CIS, des Weiteren T1- Blasenkarzinome mit schlechten Prognosefaktoren (High-grade, multilokulär, in Kombination mit CIS, Tumorgröße  $\geq 3$  cm) (Scholz et al., 2010). Eine schlechtere Prognose in Bezug auf Rezidiv als auch auf die mittlere Überlebenszeit, kann bei einer erst verspätet durchgeführten Operation beobachtet werden (Chang et al., 2003).

#### 1.1.8.3.2. Blasenerhaltende Therapieansätze

Blasenerhaltende Therapien wie die alleinige TUR-B oder auch die Strahlentherapie sind deutlich weniger effektiv und stellen daher in den meisten Fällen noch keine kurative Therapie-Option dar. Alternativ zur radikalen Zystektomie bietet sich die Kombination aus TUR-B und Radiochemotherapie (RCT) an. Diese ermöglicht ebenso eine hohe Aussicht auf Blasenerhalt bei niedriger Komplikationsrate. Die Überlebensraten sind im nicht-randomisierten Vergleich denen der primären Zystektomie ebenbürtig (Rübben et al., 2009). Bei hochselektionierten Patienten ohne CIS-Begleitung oder positiven Lymphknoten kann auch die Möglichkeit einer Blasenteilresektion eruiert werden (Scholz et al., 2010). Einer verbesserten Lebensqualität stehen dabei als Nachteile eine erhöhte Rezidivgefahr und daraus resultierende Nachsorgen und Reinterventionen gegenüber (Kim und Steinberg, 2000).

#### 1.1.8.4. Metastasierte Blasenkarzinome

Bei 10-15% der Patienten besteht bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Fernmetastasierung (Rosenberg et al. 2005), die mediane Überlebenszeit wird dann mit 14 Monaten berichtet (Jakse et al., 2007). Die Kombinationschemotherapie aus Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC) gilt bis dato als Standardtherapie bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren (Jakse et al., 2007; von der Maase et al., 2000; von der Maase et al., 2005). Aufgrund der geringeren Toxizität ist die Gabe von Gemcitabin plus Cisplatin (GEM/CIS) in Deutschland zwischenzeitlich Standardvorgehen bei nicht signifikantem Unterschied der Wirksamkeit (von der Maase et al., 2005). Da Harnblasenkarzinome vergleichsweise chemosensitiv sind, können hiermit gute Ergebnisse erzielt werden.

### 1.1.9. Prognose

Die wesentlichen prognostischen Faktoren bei nicht-invasiven Harnblasenkarzinomen sind Zahl der Primärtumoren, Tumorgröße und T-Stadium, Tumorgrading, vorangegangene Rezidive und die Zeit bis zum Rezidiv, sowie das Vorhandensein eines CIS (Sylvester et al., 2006). Die Überlebensraten von Patienten mit nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom liegen 5 Jahre nach transurethraler Resektion zwischen 81 und 96% (Vom Dorp et al., 2007). Von besonderer Bedeutung für das Follow-up aufgrund des hohen Rezidiv- und Progressionsrisikos ist die sich nach 3 Monaten an die TUR-B anschließende Kontrollzystoskopie. Diese ist als entscheidender prognostischer Faktor zu werten (Holmang und Johansson, 2002; Mariappan und Smith, 2005; Solsona et al., 2000; Sylvester et al., 2006) und dient dazu eventuell auftretende Rezidive, unabhängig vom initialen Risikopotenzial, möglichst frühzeitig zu detektieren. Bei 50-80% der Patienten entwickelt sich innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv und 10-30% der Patienten werden progredient (Nguyen und Jones, 2008).

Bei muskelinvasiven Urothelkarzinomen ist die Prognose mit Einfluss auf das Gesamtüberleben abhängig von Tumorgröße, T-Stadium und Resektionsstatus des Primärtumors (R-Status), präoperatives Vorhandensein eines CIS, Lymphknotenbefall und Radikalität der Lymphknotenentfernung sowie dem Alter des Patienten und Begleiterkrankungen (Herr et al., 2004; Shariat et al., 2006; Stein und Skinner, 2003; Thieblemont et al., 1996). Die 5-Jahres Überlebensrate (5-JÜR) schwankt je nach Stadium zwischen 31,2% und 78,9% (Frohneberg, 2007). Die Prognose ist damit deutlich schlechter und zeigt signifikant geringere Überlebensraten als bei nicht-invasiven Karzinomen.

Da die Variabilität des postoperativen Verlaufs auch bei gleicher Histologie eines Harnblasenkarzinoms groß ist, ist die Suche nach validen prognostischen Markern essentiell.

## 1.2. Problemstellung

Innerhalb der Therapie des Harnblasenkarzinoms ist noch nicht ausreichend geklärt, welche Parameter sich neben den etablierten Prognosemarkern zusätzlich auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirken. Häufig treten bei initial gleichem Risikopotential einerseits weiterhin gut differenzierte Rezidive ohne Progression auf, während bei anderen Patienten invasive Karzinome auftreten, die im Verlauf möglichst früh erkannt werden sollten (Nguyen und Jones, 2008). Nach Sylvester liegt die 1- und 5-Jahres-Progressionswahrscheinlichkeit bei Ta/T1-Tumoren mit begleitendem CIS bei 29% und 74% (Sylvester, 2006). Die Rolle des CIS ist hierbei bezüglich seines Aggressionspotenzials aufgeklärt, und die Möglichkeit der PDD eröffnet über die verbesserte Detektion des CIS möglicherweise direkten Einfluss auf das prognostische Verhalten der Blasenkarzinome mit CIS-Beteiligung.

Der Einsatz der PDD zeigte bereits eine deutlich verbesserte Ta/T1-Tumorerkennung, welche auch die Prognose der Patienten verbessern kann (Schmidbauer et al., 2004). Auch Abascal Junquera et al. berichteten 2008 von einer Verbesserung in der Diagnostik flacher Läsionen mit HAL (Abascal Junquera et al., 2008). Besonders hervorzuheben ist der dabei für Hexaminolävilin um 46% verbesserte CIS-Nachweis bei insgesamt guter Verträglichkeit (Stenzl et al., 2009).

Es liegt zwar nahe, dass dieser verbesserte Nachweis von CIS durch PDD auch zu einem verbesserten postoperativen Krankheitsverlauf führt, allerdings liegen zu dieser Fragestellung nur sehr limitiert wissenschaftliche Ergebnisse vor. Der Umfang der dabei evaluierten Patientenkollektive ist für die Beantwortung einer solchen Fragestellung relativ gering.

Hauptsächlich beschränken sich bisherige Untersuchungen auf die Evaluation eines der beiden Aspekte (Einfluss von CIS, Einfluss von PDD), während die Interaktion der beiden Faktoren bisher wenig beschrieben ist.

### 1.3. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es an einem umfassend großen Patientenkollektiv zu evaluieren, inwieweit sich einerseits das simultane Vorliegen von CIS bei superfiziell erstdiagnostiziertem Harnblasenkarzinom, primär auch unabhängig des angewandten diagnostischen Verfahrens, auf den postoperativen Krankheitsverlauf auswirkt. Dies sollte dann andererseits vor dem Hintergrund einer potentiell verbesserten Detektierbarkeit des Blasenkarzinoms mittels der Photodynamischen Diagnostik, im Vergleich zur transurethralen Resektion unter Weißlicht, erfolgen. Die beiden potenziellen Einflussparameter sollten möglichst getrennt dargestellt und damit der Einfluss des jeweiligen Parameters isoliert evaluiert werden. Damit sollten Einblicke in die multifaktorielle Einflussnahme der beiden Parameter auf den Krankheitsverlauf des Harnblasenkarzinoms erlangt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es ebenfalls zu untersuchen, inwieweit sich die Ergebnisse bei Anwendung der PDD für den Einsatz von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) im Vergleich zu Hexaminolävulinat (HAL, Hexvix®) darstellen und welche einflussnehmende Rolle die Histologie sowie das Patientenalter innerhalb des gleichzeitigen Betrachtens von CIS und PDD für den Krankheitsverlauf spielt.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv**

Grundlage der vorliegenden Arbeit bildete ein Kollektiv von Patienten, bei denen im Zeitraum von 01/2000 bis 09/2009 an der Universitätsklinik für Urologie Tübingen eine Zystoskopie im Rahmen einer TUR-B bei Erstdiagnose eines oberflächlichen Harnblasenkarzinoms durchgeführt wurde. Bei Patienten mit mehrfachen Endoskopien wurde jeder Eingriff in der Datenerhebung erfasst. Die Recherche ergab ein Kollektiv von insgesamt 1308 Patienten. Aus dieser Gruppe wurde anhand der Einschluss- und Ausschlusskriterien das endgültige Untersuchungskollektiv von 186 Patienten rekrutiert.

#### **2.1.1. Rekrutierung der Patienten**

Es wurden die jeweiligen Krankenakten der Patienten gesichtet und ein Untersuchungskollektiv für die vorliegende Arbeit nach den folgenden Kriterien zusammengestellt.

##### **2.1.1.1. Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden all diejenigen Patienten aus dem Gesamtkollektiv, bei denen

- die zu evaluierende Untersuchung im oben beschriebenen Zeitraum unter Weißlicht bzw. PDD an der Universitätsklinik für Urologie Tübingen durchgeführt worden ist
- hierbei die Erstdiagnose für ein Harnblasenkarzinom gestellt wurde
- ein oberflächlicher pTa- oder pT1-Tumor mit oder ohne CIS vorlag.

##### **2.1.1.2. Ausschlusskriterien**

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten,

- die in der Vorgeschichte bereits an einem Harnblasenkarzinom erkrankt waren

- mit muskelinfiltrierenden Blasenkarzinomen
- welche nur an einem CIS erkrankt waren
- bei welchen der postoperative Krankheitsverlauf ungeklärt blieb.

Zudem wurden Patienten aus der Untersuchung ausgeschlossen,

- bei denen das Ergebnis der Histologie -beispielsweise aufgrund von Artefakten- nicht aussagekräftig oder eindeutig war
- die einer Teilnahme widersprachen.

## **2.2. Ablauf der Untersuchungen**

## **2.3. Dokumentation der erhobenen Daten**

### **2.3.1. Datenlage zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

Für die Dokumentation der klinischen Patientendaten wurden die elektronisch gespeicherten Arztbriefe, die Operationsberichte und die histopathologischen Berichte aus dem klinikeigenen Patientenverwaltungsprogramm (IS-H-MED, SAP®, Walldorf, Deutschland) jedes einzelnen Patienten gesichtet. Bei einigen Patienten wurden zur Abklärung fehlender oder unklarer Informationen zusätzlich noch die im Archiv befindlichen papiergestützten Akten bestellt und gesichtet. Gleichzeitig wurden den Patienten ihre jeweiligen behandelnden Urologen oder Hausärzte zugeordnet. Dadurch war es möglich, bei Bedarf die behandelnden Ärzte anzuschreiben, um zu dokumentieren, welche Patienten sich in Nachsorge befanden und welche verstorben waren. Nach Abschluss der Evaluation wurden die Patientendaten terminal anonymisiert.

In eine Datenbank wurden für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten folgende Parameter aufgenommen: Name, Vorname, Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten, OP-Datum, Histologie des erstdiagnostizierten Tumorstadiums in der TNM-Klassifikation sowie der WHO-Klassifikation, die Anschrift des niedergelassenen Urologen, des Hausarztes sowie die Postadresse des Patienten.

## **2.3.2. Postoperatives Nachbeobachten des individuellen Krankheitsverlaufs**

### **2.3.2.1. Klinikinterne Nachbeobachtung**

Klinikintern konnten alle Patienten nachbeobachtet werden, welche im Rahmen einer weiteren Behandlung in der Urologischen Klinik der Universität Tübingen bis Juli 2011 vorstellig wurden, um einen möglichst langen Nachbeobachtungszeitraum zu erhalten.

Die Schwierigkeit bei der Erfassung dieser Parameter lag darin, dass der postoperative Krankheitsverlauf bei der Mehrzahl der Patienten über klinikinterne Recherche nicht zu erheben war. Der Grund hierfür war, dass die weitere Behandlung bei niedergelassenen Urologen stattfand bzw. stattfindet. Diese Informationen sind folglich, sofern der Patient nicht erneut in der Urologischen Klinik der Universität Tübingen vorstellig wurde, nicht in den Patientenakten vermerkt. Deshalb mussten, um ein möglichst vollständiges Follow-up dieser Patienten erheben zu können, diese selbst befragt werden, bzw. im Falle deren Versterbens bzw. bei Unwissenheit die behandelnden niedergelassenen Kollegen kontaktiert werden.

### **2.3.2.2. Direktes Befragen der Patienten**

Da sich direkte Patientenbefragungen im onkologischen Bereich erfahrungsgemäß als emotional belastend gezeigt haben, wurde bei der Erhebung des postoperativen Follow-ups ein besonderes Augenmerk auf die angemessene Befragung gelegt. Hierfür wurde ein 2-Schritt-Verfahren angewandt. In einer ersten schriftlichen Kontaktaufnahme wurde den Patienten das nachfolgende Telefongespräch angekündigt (Schreiben im Anhang). Dabei wurde die Freiwilligkeit zur Teilnahme an der Studie dargelegt. Nach Ablauf einer Woche nach Zusendung des Serienbriefs wurde mit der Kontaktaufnahme der ersten Patienten begonnen, und nach einem vorgefertigten Frageprotokoll (Protokoll im Anhang) die Befragung durchgeführt. Patienten die hier der Teilnahme widersprachen, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

### **2.3.3. Darstellung des portoperativen Krankheitsverlaufs**

In die Datenbank wurden aus den Ergebnissen der telefonischen Befragungen und den Ergebnissen, die bereits durch die Recherche mit Hilfe des IS-H-MED hervorgingen, die postoperativen Parameter aufgenommen. Zur Darstellung der evaluierten Parameter waren die folgenden Sachverhalte notwendig: Auftritt eines erneuten Blasenkarzinoms in Form eines Rezidivs bzw. Progresses, dessen Histologie, und das eventuelle Verstorbenesein mit Datumsangabe sowie der Angabe ob dies tumorabhängig geschah oder nicht.

#### **2.3.3.1. Bestimmung der rezidivfreien Zeit**

Als Rezidiv definiert wurde jedes erneute Wiederauftreten des Harnblasenkarzinoms, ungeachtet der Wertigkeit der Histologie. Dokumentiert wurde dabei, ob dieses Ereignis aufgetreten ist oder ob nicht, im Falle des Auftritts die Zeitspanne zurück zur TUR-B der Erstdiagnose in Monaten bzw. der sich anschließenden Nachresektion, im Falle des Nichtauftretens die Zeitspanne von der TUR-B der Erstdiagnose in Monaten bis zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt in Monaten. Hierbei wurden Ereignisse, welche innerhalb der ersten 3 Monate nach Erstdiagnose auftraten zensiert, und nicht in die Auswertung eingeschlossen. Hierzu zählen in erster Linie Fälle, bei denen die Datenlage nicht explizit auf das Vorliegen eines Rezidivs bzw. Progresses hindeutete. Zum Beispiel betraf dies Rezidive im ehemaligen Resektionsareal trotz initial (angenommener) vollständiger Entfernung. Im Allgemeinen sind diese Ereignisse jedoch nicht als Rezidive bzw. als Progressionen zu deuten, sondern vielmehr als Tumorareale, welche bei der ersten TUR-B entweder nicht als solche erkannt, bzw. nicht vollständig reseziert wurden.

#### **2.3.3.2. Bestimmung der progressionsfreien Zeit**

Als Progress wurde definitionsgemäß jeder Wiederauftritt des Harnblasenkarzinoms mit einer Wertigkeit der Histologie von  $T \geq 2$  bezeichnet. Dokumentiert wurde dabei, ob dieses Ereignis aufgetreten ist oder ob nicht, im Falle des Auftritts die Zeitspanne zurück zur TUR-B der Erstdiagnose in Monaten, im Fall des



Nichtauftretens die Zeitspanne von der TUR-B der Erstdiagnose in Monaten bis zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt in Monaten. Hierbei wurden Ereignisse, welche innerhalb der ersten 3 Monate nach Erstdiagnose auftraten (in Analogie zu 2.3.3.1) zensiert, und nicht in die Auswertung eingeschlossen (sofern nicht explizit als Progression beschrieben).

### **2.3.3.3. Bestimmung der postoperativen Überlebenszeit**

Weiterhin wurde die postoperative Überlebenszeit der Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes dokumentiert. Dies wurde zuerst mit Hilfe vorliegender klinikinterner Unterlagen eruiert. Fanden sich hierbei keine Informationen zu einem möglichen Versterben des jeweiligen Patienten, so wurde dieser mit Name, Vorname und Geburtsdatum in einer Datenbank gelistet. Diese wurde anschließend mit freundlicher Hilfe des Deutschen Krebsregisters (über das Comprehensive Cancer Center (CCC) Tübingen) mit den dort befindlichen Informationen abgeglichen. Eine Aussage über die Ursache des Versterbens konnte hierbei jedoch nicht in jedem Fall in Erfahrung gebracht werden.

Als „Tumorabhängiges Versterben“ wurde das Versterben des Patienten definiert, welches sich auf die Erkrankung zurückführen lässt. Es wurden die Patienten, welche innerhalb der ersten 3 Monate nach TUR-B bei Erstdiagnose verstarben zensiert und nicht in die Auswertung eingeschlossen. Hierbei ist das Versterben unter Umständen auch als Auswirkung der Operation anzusehen (Beispiel: postoperative Sepsis oder Embolie) und nicht primär durch eine Progression der malignen Grunderkrankung zu erklären.

Zur weiteren Komplettierung der Datenlage wurden teilweise die Hausärzte der verstorbenen Patienten angeschrieben. Diese wurden über das laufende Forschungsprojekt informiert und gebeten, einen vorgefertigten Antwortbogen, auf welchem die Möglichkeit zum Ankreuzen „tumorabhängig verstorben“ bzw. „nicht-tumorabhängig verstorben“ bestand, auszufüllen, und diesen per Fax an die Urologische Klinik Tübingen zu senden.

Todesursachen, welche nicht auf das vorhandene Blasenkarzinom zurückzuführen waren, wurden als „nicht tumorabhängig verstorben“ dokumentiert. Dann wurde jeweils das Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zum Versterben des

Patienten in Monaten berechnet. Des Weiteren wurden alle pathologischen Untersuchungsergebnisse (Metastasen), sowie die eventuelle Durchführung einer Zystektomie mit Datumsangabe notiert.

Bei Krankheitsverläufen von Patienten, von denen keine suffizienten Informationen über interne Recherche oder durchgeführten Telefonanruf erhalten werden konnte, wurde mit Einverständnis der Patienten, ein Fragebogen erstellt welcher anschließend an die jeweilige, für den einzelnen Patienten zuständige, niedergelassene Urologische Praxis verschickt wurde. Im Falle keiner Antwort oder Unwissenheit über den Gesundheitszustand des Patienten von dessen Seite, sofern dieser beispielsweise nicht mehr zu Nachsorgeuntersuchungen erschien, wurde ein weiterer identischer Fragebogen an den zuständigen Hausarzt verschickt.

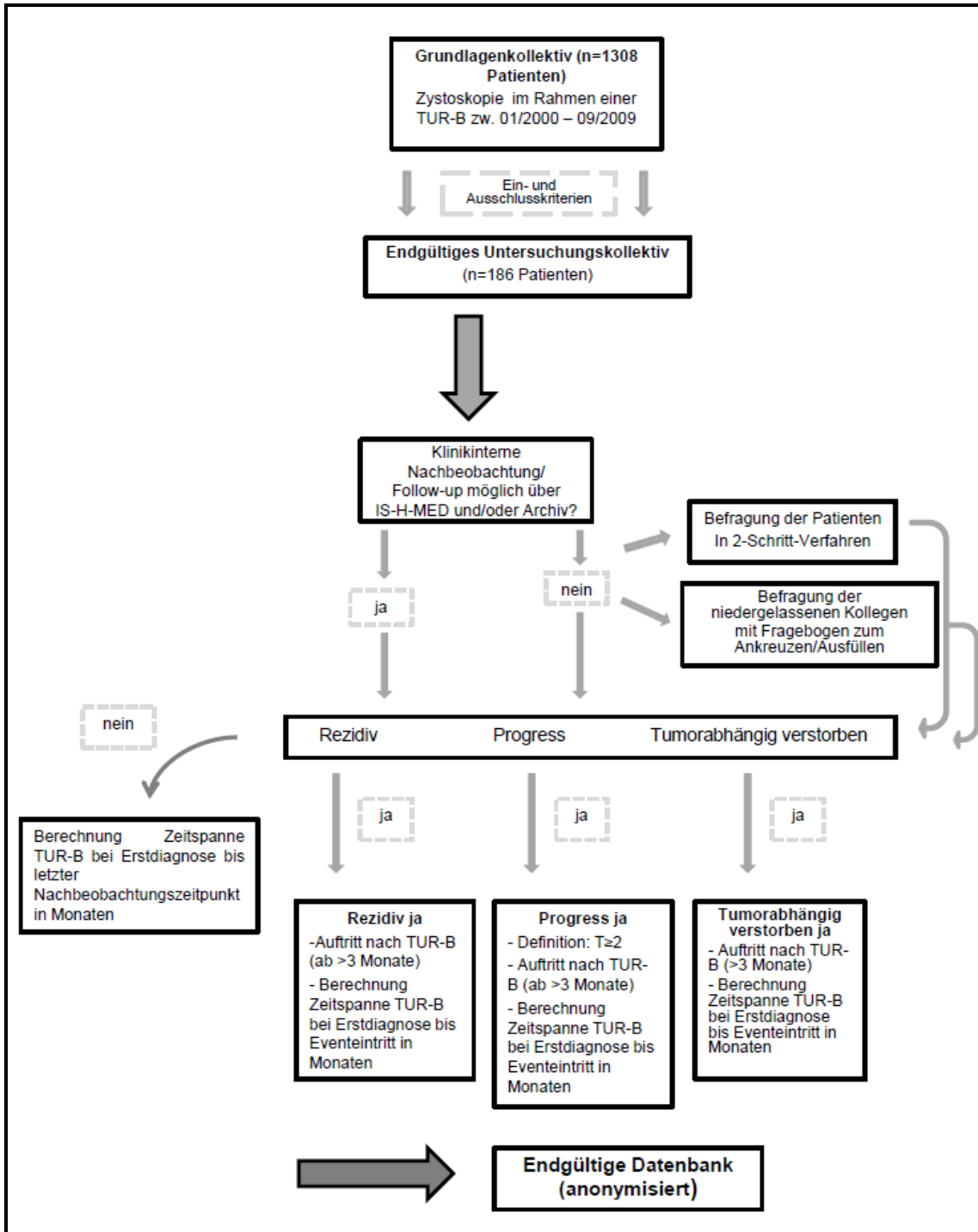


Abb. 7: Graphische Darstellung zum Ablauf der Erhebung des postoperativen Krankheitsverlaufs und Erstellung der finalen Datenbank.

## 2.4. Darstellung der Einflussvariablen

Mit Hilfe der Tumorstadien in der TNM-Klassifikation sowie der angewandten Operationsmethode (WL vs. PDD) wurden anschließend insgesamt 4 Gruppen gebildet.

Gruppe 1: Patienten mit einem oberflächlichen Ta/T1 Tumor mit CIS welche unter Weißlicht zystoskopiert wurden (n=17 Patienten) (PDD-/CIS+).

Gruppe 2: Patienten mit einem oberflächlichen Ta/T1 Tumor ohne CIS welche unter Weißlicht zystoskopiert wurden (n=81 Patienten) (PDD-/CIS-)

Gruppe 3: Patienten mit einem oberflächlichen Ta/T1 Tumor mit CIS welche unter PDD zystoskopiert wurden (n= 22 Patienten) (PDD+/CIS+).

Gruppe 4: Patienten mit einem oberflächlichen Ta/T1 Tumor ohne CIS welche unter PDD zystoskopiert wurden (n=66 Patienten) (PDD+/CIS-)

Weiterhin wurden gemäß folgender Abbildung alle Patienten mit CIS (Gruppen 1 und 3) zu Gruppe I und alle Patienten ohne CIS (Gruppen 2 und 4) zu Gruppe II zusammengefasst. Eine weitere Aufteilung erfolgte nach Art der durchgeführten Untersuchung. Alle Patienten welche unter PDD zystoskopiert wurden (Gruppen 3 und 4) zu Gruppe III, alle Patienten unter Weißlicht (Gruppen 1 und 2) zu Gruppe IV vereinigt.

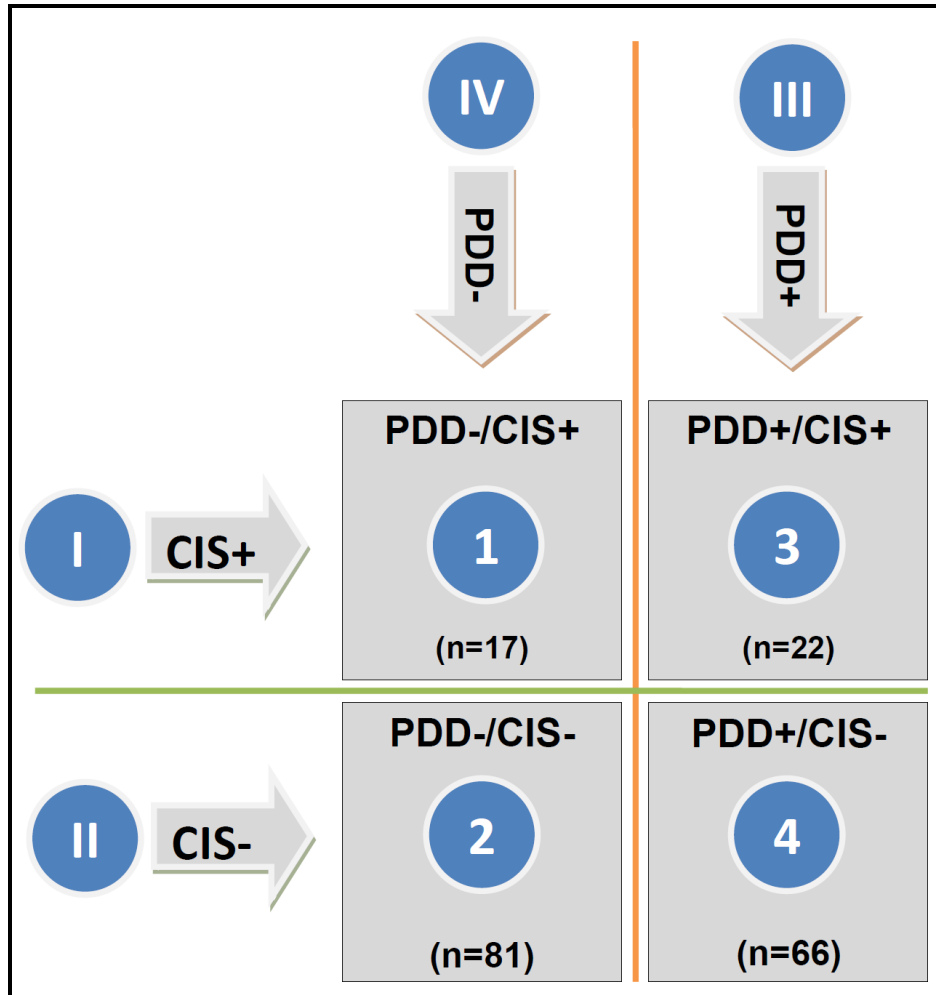


Abb. 8: Darstellung der Einflussvariablen mittels 4-Felder-Tafel.

Die direkt aus den Patientenunterlagen erhaltenen Daten wurden anschließend weiterbearbeitet, so dass die für die vorliegende Arbeit wesentlichen Informationen für die weiteren Berechnungen genutzt werden konnten. Aus den Geburtsdaten und Geschlechterangaben der Patienten wurde das durchschnittliche Alter der Patienten sowie die Geschlechterverteilungen der 4 verschiedenen Gruppen berechnet.

## 2.5. Berechnungen und statistische Analyse

Die Datenbank wurde nach Vorgaben des Instituts für Medizinische Biometrie Tübingen aufgearbeitet. Ein Kodierplan, welcher den Namen des Merkmals mit Maßeinheit, die vorkommenden Werte und die Definition der Parameter in Ziel- oder Einflussgrößen enthielt, wurde erstellt.

Zur statistischen Analyse wurde die Datenbank der Patienten in die kommerziell erhältliche Statistiksoftware JMP<sup>®</sup> (Version 9.0, SAS Institute, Cary, NC, U.S.A) importiert.

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl Merkmale mit stetiger, nominaler als auch ordinaler Ausprägung untersucht.

Die entsprechenden Eigenschaften wurden dabei so codiert, dass die Werte für Alter, OP-Datum sowie die entsprechenden TTE (=Time to event; Monatsangaben für den Krankheitsverlauf bis zum Event, zum entsprechenden letzten Beobachtungszeitpunkt bzw. dem Versterben) als numerisch stetige Variablen codiert wurden. Anschließend wurde die Gruppenzugehörigkeit (1-4) der Patienten in Form numerisch ordinaler Variablen codiert, ebenso die Werte für die Histologie, Rezidiv ja/nein, Progress ja/nein, Tumorabhängiges Versterben ja/nein. Die Daten für das Geschlecht, das Alter sowie die Angabe ob 5-ALA oder Hexvix<sup>®</sup> verwendet wurde, als numerisch nominale Variable.

Um statistische Unterschiede nachzuweisen, wurden verschiedene Signifikanztests verwendet. In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse als signifikant angesehen wenn der p-Wert kleiner als das zuvor definierte Signifikanzniveau war. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% ( $p < 0.05$ ) wurde als signifikant unterschiedlich definiert, bei p-Werten zwischen 5% und 10% ( $0.1 > p > 0.05$ ) wurde das Ergebnis als „statistisch auffällig“ gewertet.

In der vorliegenden Arbeit wurden 2 statistische Verfahren verwendet:

- Kaplan-Meier-Darstellung:  
Von den beiden Biostatistikern E. M. Kaplan und P. Meier 1958 entwickeltes „univariates statistisches Verfahren“. Dies führt die Überprüfung

der Signifikanz eines potentiellen prognostischen Parameters ohne die Berücksichtigung eventuell anderer vorhandener prognostischer Parameter durch (Kaplan und Meier, 1958). Dabei werden auch Krankheitsverläufe berücksichtigt, die nicht bis zum Ende des Beobachtungszeitraums vorliegen (Weiss, 2000). Nachteilig ist jedoch die zunehmende Ungenauigkeit zum Ende des Beobachtungszeitraums, da sich damit die Anzahl der Patienten für die statistische Analyse verringert. Kaplan-Meier-Kurven können für unterschiedliche Ereigniszeitpunkte wie Rezidiv, Progress oder Tumorabhängiges Versterben („events of interest“) erstellt werden. Dargestellt wird der Anteil der Patienten gegen die Zeit, bei denen dieses Ereignis nicht eingetreten ist.

- Log-Rank-Test:

Der nichtparametrische Log-Rank-Test gilt als Standardverfahren für einfache Gruppenvergleiche in klinisch-therapeutischen Studien in der Überlebenszeitanalyse. Er dient der statistischen Überprüfung ob sich das Mortalitätsrisiko in zwei oder mehreren Gruppen signifikant unterscheidet (Ziegler et al., 2007). Hierbei wird der gesamte Beobachtungszeitraum betrachtet, und nicht ausschließlich ein bestimmter Zeitpunkt. Beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen wird untersucht, ob in mindestens einer der Gruppen eine längere oder kürzere Zeit bis zum Ereignis besteht als in den anderen Gruppen.

## **2.6. Vorgehen bei der Auswertung der Gesamtdaten**

Es wurden zuerst für das Gesamtkollektiv (n=186) die medianen Nachbeobachtungszeiten und die Angaben zum Krankheitsverlauf in Bezug auf Rezidiv, Progress und Tumorabhängiges Versterben berechnet. Weiterhin wurden diese Berechnungen in Abhängigkeit des Vorliegens eines CIS und unabhängig des jeweils angewandten diagnostischen Verfahrens durchgeführt.

Dann wurden dieselben Berechnungen für den Vergleich von allen Patienten mit und ohne PDD und für die Subgruppen der Patienten mit und ohne CIS erstellt.

Danach erfolgten Berechnungen innerhalb der Subgruppe der Patienten, die mittels PDD behandelt wurden: Die entsprechenden Darstellungen erfolgten dabei jeweils in Abhängigkeit des Vorliegens eines CIS, in Abhängigkeit der verwendeten photodynamischen Substanz (5-Aminolävulinsäure bzw. Hexaminolävulinat) sowie der T-Stadien des Tumors.

Weiterhin wurde dann das Gesamtkollektiv abhängig vom durchgeführten Zystoskopieverfahren und gleichzeitig dem Vorhandensein eines CIS in die daraus resultierenden 4 Subgruppen (PDD-/CIS+, PDD-/CIS-, PDD+/CIS+, PDD+/CIS-) unterteilt. Für diese 4 Subgruppen erfolgten ebenfalls die entsprechenden Berechnungen.

Letztendlich wurden die Berechnungen auch noch für die aus der Unterteilung resultierenden 4 Gruppen dargestellt: Patienten die über und unter medianem Alter lagen und gleichzeitig abhängig vom angewendeten diagnostischen Verfahren.

## 2.7. Datenschutz

Bei der Datenerfassung und Auswertung wurden der vertrauliche Umgang mit allen Daten, die Auflagen des Datenschutzes und die ärztliche Schweigepflicht beachtet. Insbesondere das telefonische Erheben von Daten sollte unter besonderer Berücksichtigung des Datenschutzes erfolgen, weshalb alle Telefonate ausschließlich vom Verfasser der vorliegenden Arbeit, welcher der Schweigepflicht unterliegt, von einem Telefonanschluss der Urologischen Klinik geführt wurden. Nach erfolgter Erfassung der klinisch relevanten Parameter in der Datenbank wurden diese endgültig anonymisiert und folglich ausschließlich in anonymisierter Form (laufende Patientennummern 1, 2, 3 etc.) bearbeitet. Es blieben weder Initialen noch Geburtsdaten in der anonymen Datenbank erfasst. Die hierzu erforderliche Datenbearbeitung erfolgte ausnahmslos mit einem vom



internen Kliniknetzwerk abgekoppelt und ohne Internetanschluss versehenen Computer.

## **2.8. Ethik**

Vor Durchführung der nichtinterventionellen Studie wurde ein Prüfplan erstellt, welcher der Tübinger Ethikkommission vorgelegt wurde. Dieser wurde zustimmend bewertet und erhielt das Ethik-Votum 229/2011B02.

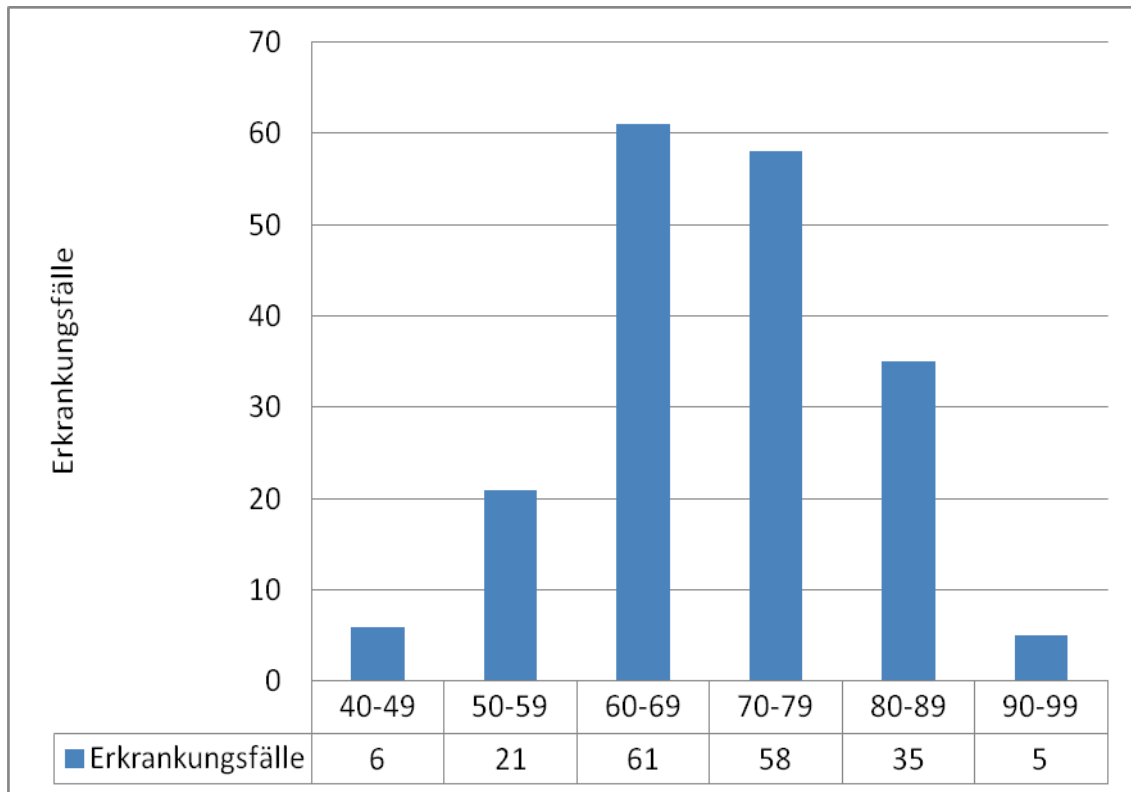
Im Prüfplan wurde über Titel und Inhalt der geplanten Arbeit mit Beschreibung der wissenschaftlichen Grundlagen und deren Studienzielen informiert. Des Weiteren enthielt dieser auch die Namen der an der Studie beteiligten Personen, Informationen über Finanzierung und Studienpopulation, deren Rekrutierung sowie die geplante Studiendauer. Ein- und Ausschlusskriterien, Untersuchungsmethoden und die Einhaltung des Datenschutzes wurden erläutert. Explizit wurde die Vorgehensweise beim Erheben der Daten dargelegt, insbesondere in Bezug auf das Erheben des postoperativen Follow-ups sowie der zusätzlichen telefonischen Befragung der Patienten im Falle fehlender Informationen. Die Freiwilligkeit zur Teilnahme an der Befragung wurde zu Beginn des Patiententelefonats noch einmal ausdrücklich betont. Bei der Nichterteilung des Einverständnisses wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen, und die entsprechenden Patientendaten aus der Studiendatei gelöscht.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Charakteristika des nachuntersuchten Patientenkollektivs**

#### **3.1.1. Alters- und Geschlechterverteilung des untersuchten Patientenkollektivs**

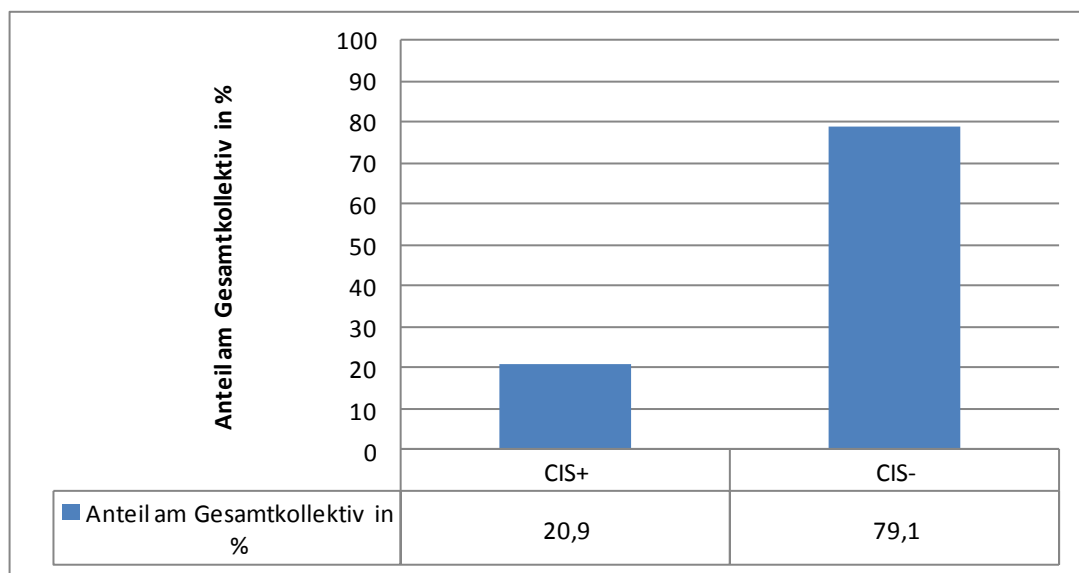
Im untersuchten Zeitraum von 01/2000 bis 10/2009 sind an der Urologischen Klinik in Tübingen nach Ausschluss der Patienten mit nicht zutreffenden Kriterien insgesamt 186 Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose eines superfiziellen Harnblasenkarzinoms mit bzw. ohne gleichzeitiges Vorliegen eines CIS operiert worden, von denen ein postoperatives Follow-up zu erheben war. Dieses Gesamtkollektiv (n=186) setzte sich aus 151 Männern und 35 Frauen zusammen, es lag somit ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 4,3:1 (81,2%:18,8%) vor. Die Altersverteilung reichte von 41 Jahren bis 96 Jahren zum Zeitpunkt der TUR-B, das mittlere Alter betrug hierbei 70,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,7 Jahren. Der Median lag bei 71 Jahren. Frauen waren im Mittel 72,9 Jahre (Std±9,88, Median 71, 52-96), Männer 69,7 Jahre (Std±10,82, Median 70, 41-94 Jahre) alt (Abb. 9).



**Abb. 9: Altersverteilung des vorliegenden Patientenkollektivs (n=186).**

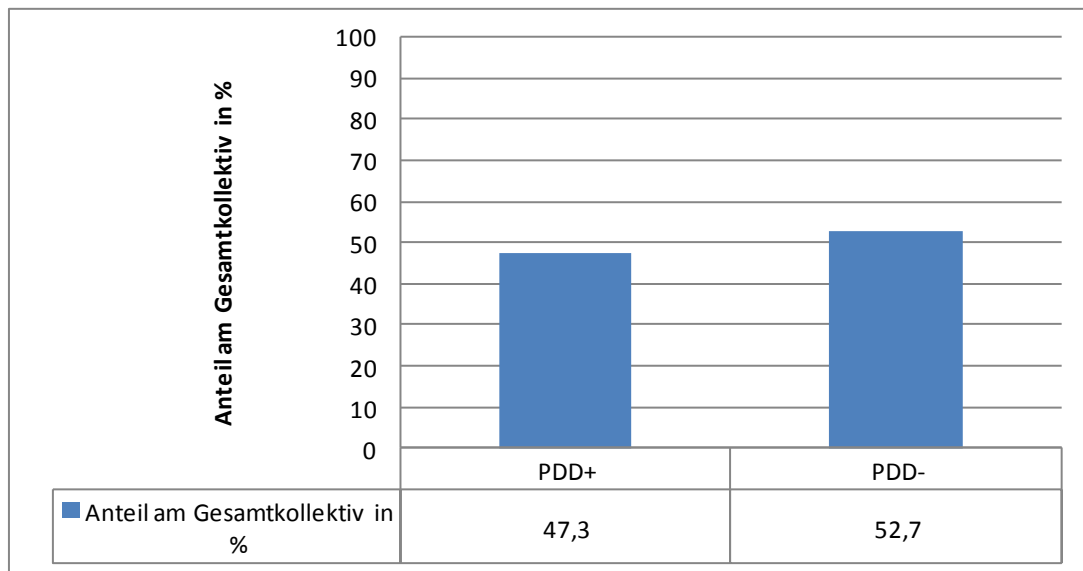
### 3.1.2. Verteilung der Patienten in Bezug auf das Vorliegen eines Carcinoma in situ sowie auf das gewählte Zystoskopieverfahren

Im genannten Zeitraum wurden insgesamt 39 Patienten mit der Erstdiagnose eines superfiziellen Harnblasenkarzinoms erfasst, bei denen das parallele Vorliegen eines CIS histologisch bestätigt werden konnte (20,9%). Bei 147 Patientinnen und Patienten lag kein CIS vor (79,1%) (Abb. 10).



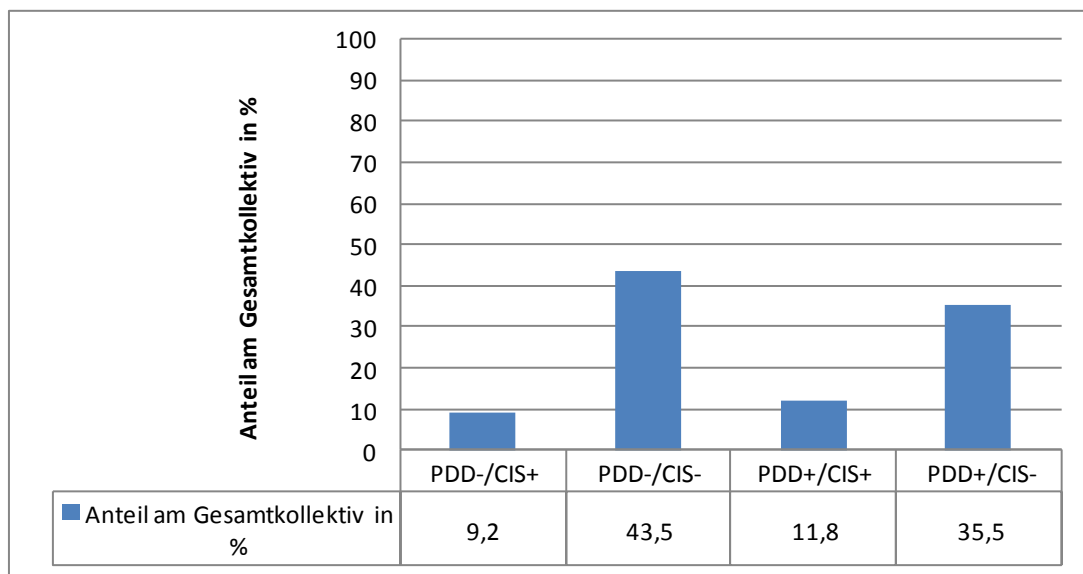
**Abb. 10: Prozentualer Anteil der Patienten mit (CIS+) und ohne (CIS-) Vorhandensein eines CIS (n=186).**

Bei 88 der 186 Patienten wurde eine Fluoreszenzzystoskopie durchgeführt (47,3%), hierbei kam bis zum 01.01.2007 bei 11 Patienten 5-ALA zum Einsatz (12,5%), seit 01.01.2007 wurde Hexaminolävulinat (HAL, Hexvix®) bei 77 Patienten instilliert (87,5%) (Abb. 11).



**Abb. 11: Prozentualer Anteil der Patienten mit (PDD+) und ohne (PDD-) intraoperativer Verwendung der Photodynamischen Diagnostik (n=186).**

Innerhalb des nachuntersuchten Patientenkollektivs wurden 17 Patienten mit CIS (9,2%) und 81 ohne CIS (43,5%) unter Weißlicht operiert. Mit PDD wurden 22 Patienten mit CIS (11,8%) und 66 ohne CIS (35,5%) zystoskopiert (Abb. 12).



**Abb. 12: Verteilung der Patienten des Gesamtkollektivs hinsichtlich der Zystoskopie und dem Vorhandenseins eines CIS (n=186).**

### **3.1.3. Lokalisation und Tumorstadium**

Alle 186 Tumoren waren gesichert in der Harnblase lokalisiert und das Stadium gemäß der TNM-Klassifikation eindeutig bestimmbar. 140 Patienten des Gesamtkollektivs (n=186) wiesen ein Ta-Stadium auf (75,3%), 46 Patienten ein T1-Stadium (24,7%). Bei 20 Patienten konnte zudem bei vorliegendem Ta-Stadium ein CIS nachgewiesen werden, bei 19 Patienten bei vorliegendem T1-Stadium. Bei der anschließenden Unterteilung zeigten 72 Patienten ein G1-Stadium (38,7%), 77 Patienten ein G2- (41,4%) und 30 Patienten ein G3-Stadium (16,1%). Bei 7 Patienten war kein Grading zu erheben (3,8%).

## **3.2. Krankheitsverläufe**

### **3.2.1. Gesamtkollektiv**

#### **3.2.1.1. Mediane Nachbeobachtungszeiten**

Die mediane Nachbeobachtungszeit des Gesamtkollektivs (n=186) betrug 43 (7–126) Monate. Die mediane Nachbeobachtungszeit des Kollektivs betrug für die Eigenschaft „Entwicklung eines Rezidivs“ 20 (1–73) Monate, für die Eigenschaft „Entwicklung eines Progresses“ betrug diese 42,5 (1–126) Monate. Für „Tumorabhängiges Versterben“ betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 45 (7–126) Monate.

#### **3.2.1.2. Rezidivfreie Zeiten**

Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 137/186 Rezidive aufgetreten (73,7%), 49 Patienten blieben rezidivfrei (26,3%). Es zeigte sich dabei eine mediane rezidivfreie Zeit von 22 Monaten (KI 17;28).

### **3.2.1.3. Progressionsfreie Zeiten**

Im Beobachtungszeitraum ist bei insgesamt 18/186 Patienten ein Progress des Urothelkarzinoms aufgetreten (9,7%), 168 Patienten blieben progressionsfrei (90,3%). Damit wurde keine mediane progressionsfreie Zeit erreicht. Die Zeitspannen zum Progress reichten von 1-55 Monaten.

### **3.2.1.4. Tumorabhängiges Versterben**

Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 14/186 Patienten tumorabhängig verstorben (7,5%). 172 Patienten sind nicht oder nicht-tumorabhängig innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben (92,5%). Der Median wurde nicht erreicht. Die Zeitspannen zum Tumorabhängigen Versterben reichten von 7-83 Monaten.

### 3.2.1.5. Krankheitsverlauf in Abhängigkeit des Vorliegens eines CIS (unabhängig des jeweils angewandten diagnostischen Verfahrens)

#### 3.2.1.5.1. Rezidivfreie Zeiten

Für den Vergleich von Patienten mit und ohne CIS zeigten sich mediane rezidivfreie Zeiten von 8 (KI 5;27) und 25 Monaten (KI 18;31) ( $p=0.0061$ , Log-Rank, Abb. 13). Im Beobachtungszeitraum sind dabei in der Gruppe der Patienten mit CIS 34/39 Rezidivfälle aufgetreten (87,2%), in der Gruppe ohne CIS 103/147 (70,1%).

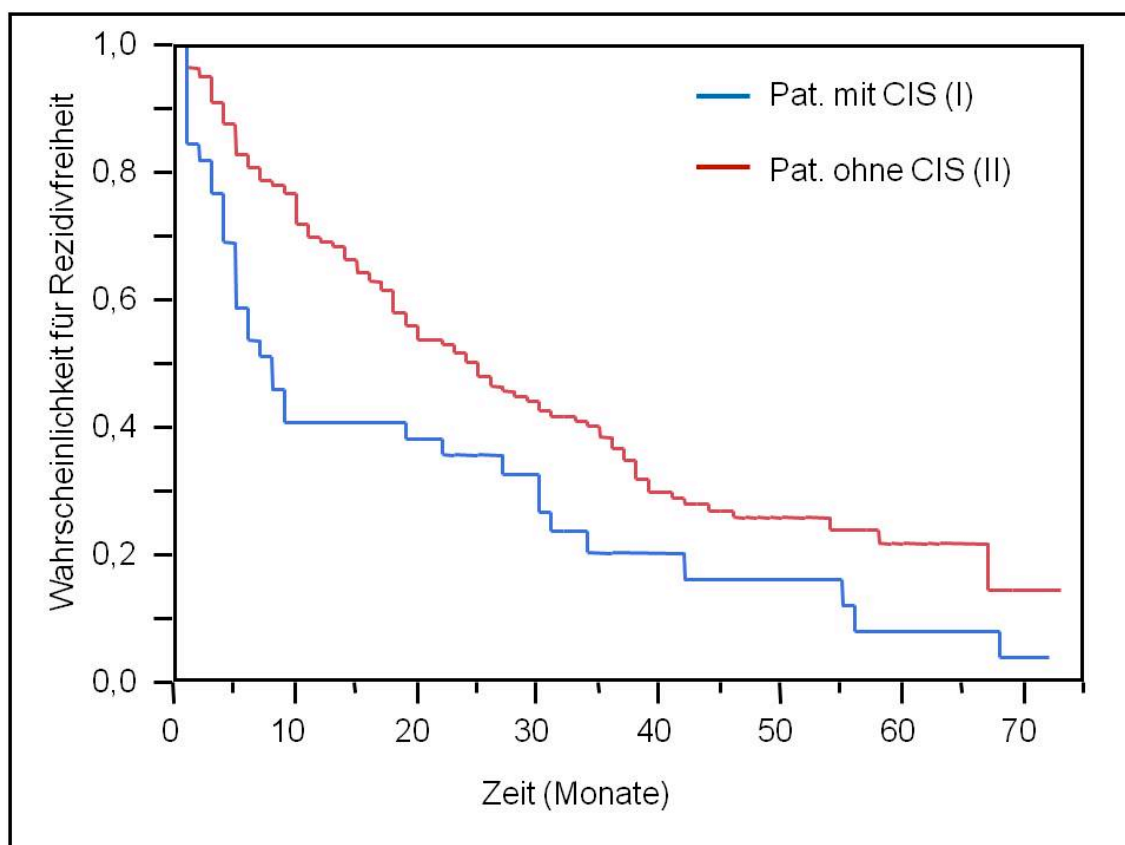
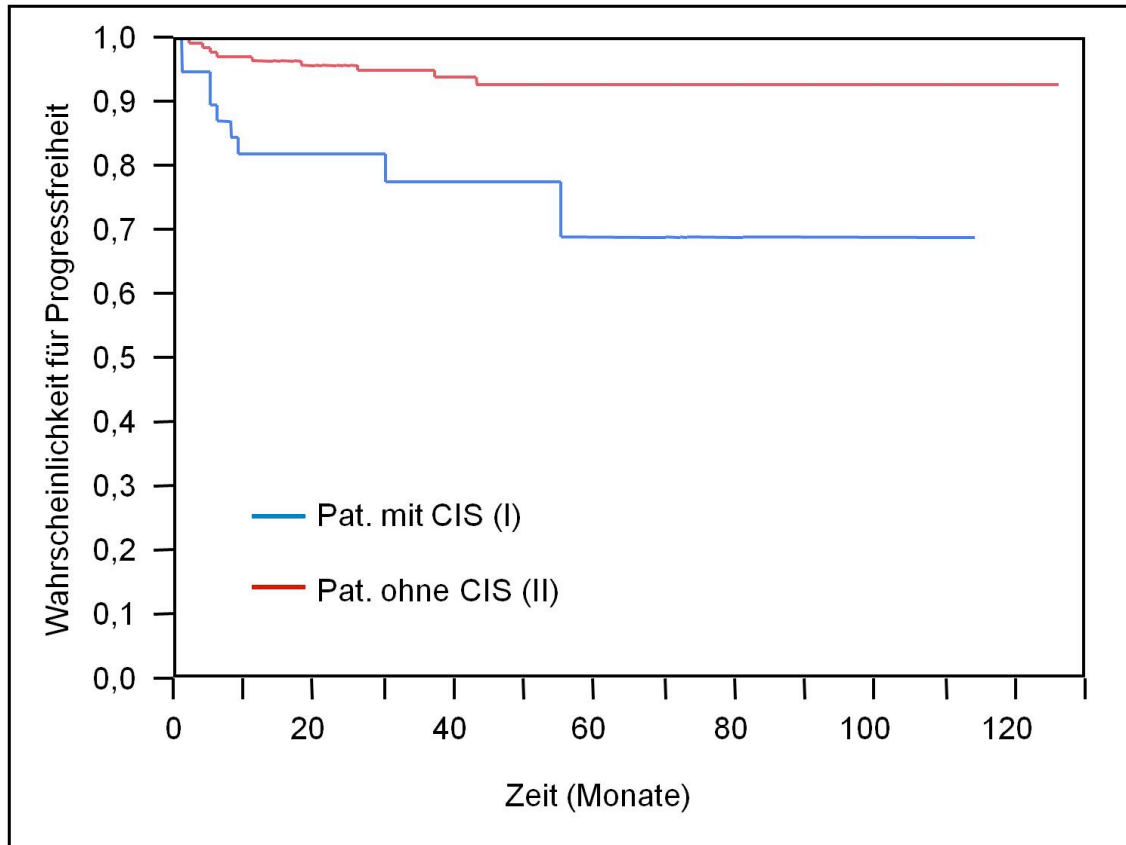


Abb. 13: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der rezidivfreien Zeit von Patienten mit (Pat. mit CIS) und ohne (Pat. ohne CIS) CIS ( $p=0.0061$ ,  $n=186$ ).



### 3.2.1.5.2. Progressionsfreie Zeiten

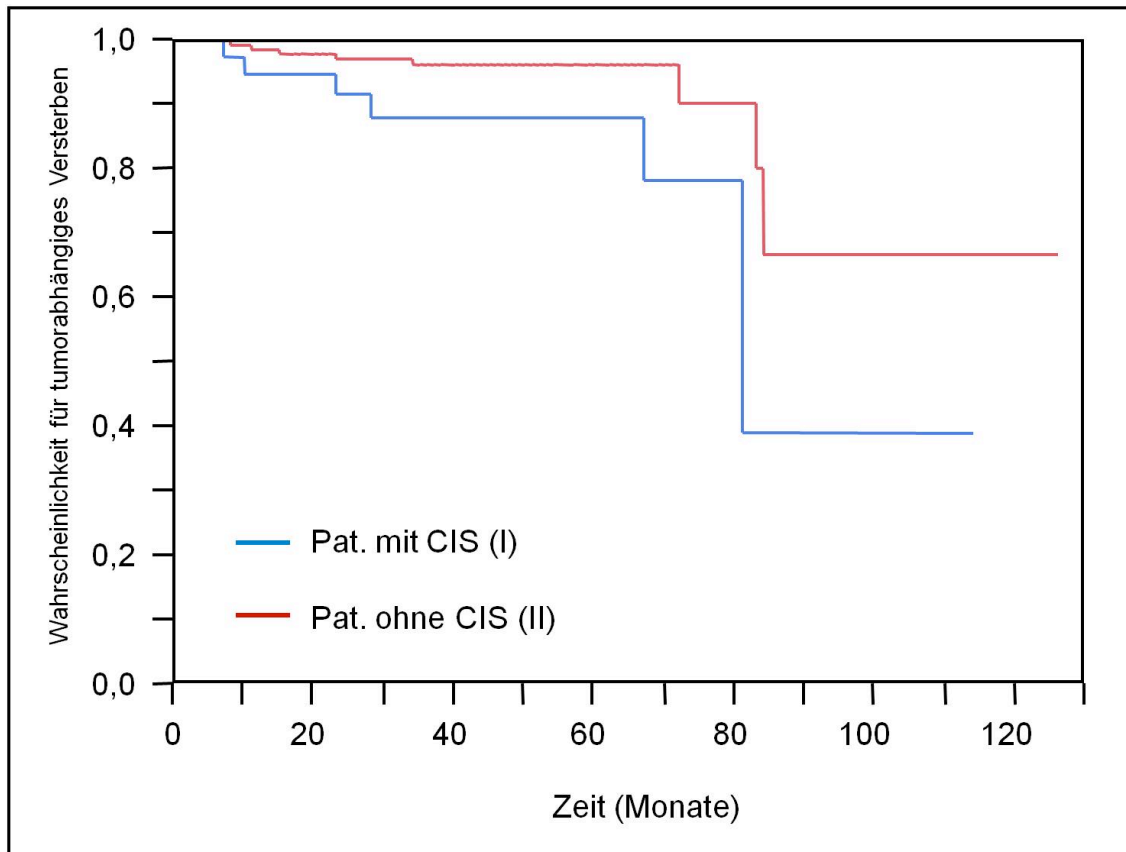
Im Beobachtungszeitraum sind in der Gruppe mit CIS 9/39 (23,1%) Progressfälle aufgetreten, in der Gruppe der Patienten ohne CIS insgesamt 9/147 (6,1%) ( $p=0.0005$ , Log-Rank, Abb. 14). Damit wurden keine medianen progressionsfreien Zeiten erreicht. Die Zeitspannen zum Progress reichten von 1-114 Monaten in der Gruppe mit CIS und von 2–126 Monaten ohne CIS.



**Abb. 14:** Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der progressionsfreien Zeit von Patienten mit (Pat. mit CIS) und ohne (Pat. ohne CIS) CIS ( $p=0.0005$ ,  $n=186$ ).

### 3.2.1.5.3. Tumorabhängiges Versterben

Im Beobachtungszeitraum sind 6/39 Patienten mit CIS tumorabhängig verstorben (15,4%). Der Median lag bei 81 Monaten (KI 67;-). Bei den Patienten ohne CIS sind 8/147 Patienten tumorabhängig verstorben (5,4%) ( $p=0.0262$ , Log-Rank, Abb. 15). Der Median wurde nicht erreicht. Die Zeitspannen zum Tumorabhängigen Versterben reichten von 8-84 Monaten.



**Abb. 15:** Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich des Tumorspezifischen Überlebens von Patienten mit (Pat. mit CIS) und ohne (Pat. ohne CIS) CIS ( $p=0.0262$ ,  $n=186$ ).

### 3.2.1.6. Vergleich der Patienten mit und ohne Anwendung von Photodynamischer Diagnostik (PDD)

#### 3.2.1.6.1. Rezidivfreie Zeiten

Für den Vergleich von Patienten mit und ohne PDD zeigten sich mediane rezidivfreie Zeiten von 22 (14;30) und 23 Monaten (16;31) ( $p=0.9419$ , Log-Rank, Abb. 16). Im Beobachtungszeitraum sind dabei in der Gruppe der Patienten mit PDD 61/88 Rezidivfälle aufgetreten (69,3%), in der Gruppe ohne PDD 76/98 (77,5%).

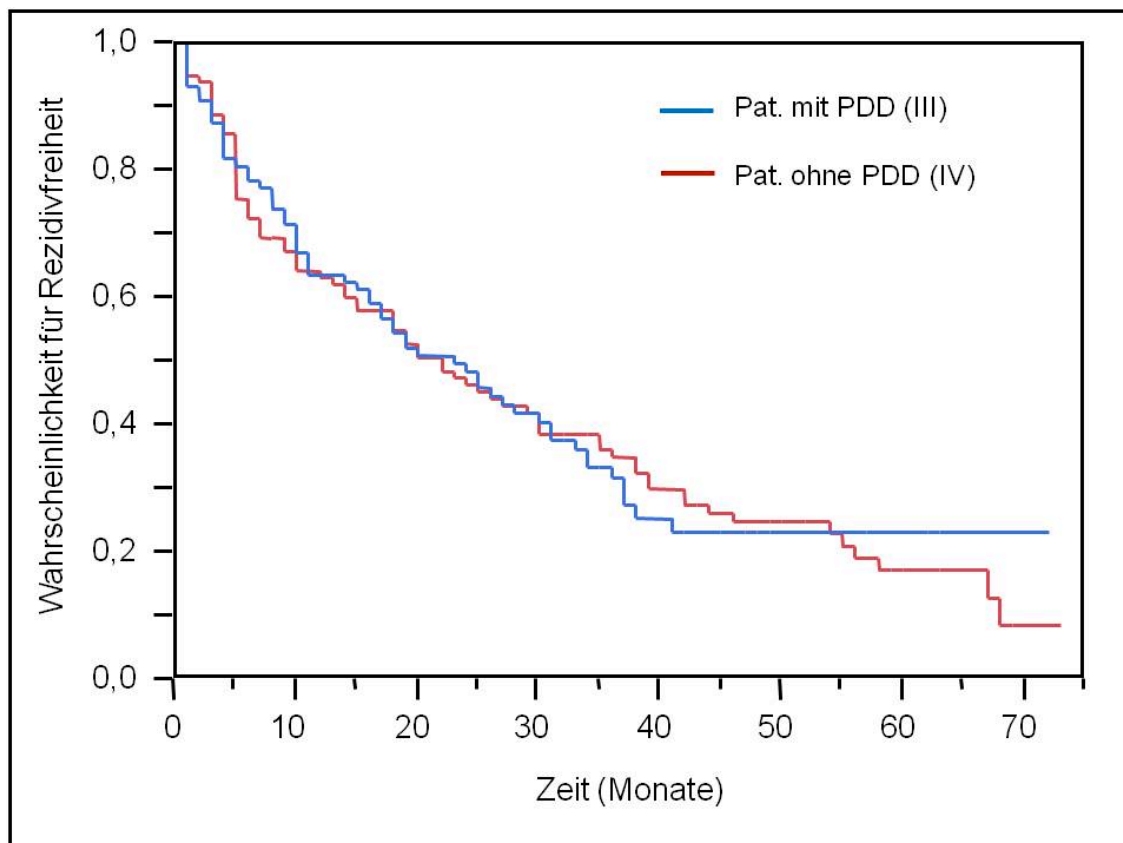
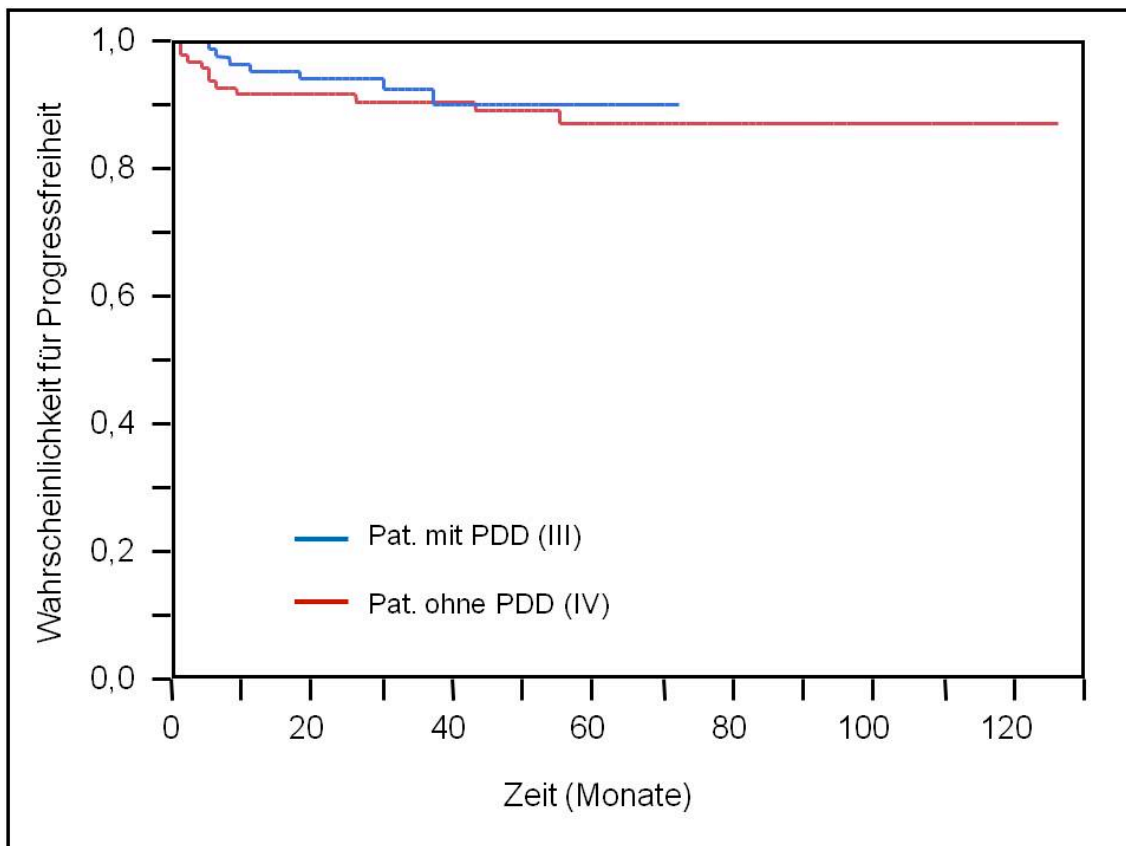


Abb. 16: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der rezidivfreien Zeit von Patienten mit (Pat. mit PDD) und ohne (Pat. ohne PDD) PDD ( $p=0.9419$ ,  $n=186$ ).

### 3.2.1.6.2. Progressionsfreie Zeiten

Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 7/88 Progressfälle bei Patienten mit PDD aufgetreten (7,9%) und 11/98 Progressfälle bei Patienten ohne PDD (11,2%). Damit wurden keine medianen progressionsfreien Zeiten erreicht. Die Zeitspannen zum Progress reichten von 5-37 Monaten mit PDD und von 11–72 Monaten ohne PDD ( $p=0.6512$ , Log-Rank, Abb. 17).



**Abb. 17:** Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der progressionsfreien Zeit von Patienten mit (Pat. mit PDD) und ohne (Pat. ohne PDD) PDD ( $p=0.6512$ ,  $n=186$ ).

### 3.2.1.6.3. Tumorabhängiges Versterben

Im Beobachtungszeitraum sind in der Gruppe der Patienten mit PDD 3/88 Patienten tumorabhängig verstorben (3,4%). Bei den Patienten ohne PDD sind 11/98 Patienten tumorabhängig verstorben (11,2%). Der Median wurde in beiden Fällen nicht erreicht. Die Zeitspannen zum Tumorabhängigen Versterben reichten von 8–28 Monaten mit PDD und von 7–84 Monaten ohne PDD ( $p=0.4189$ , Log-Rank, Abb. 18).

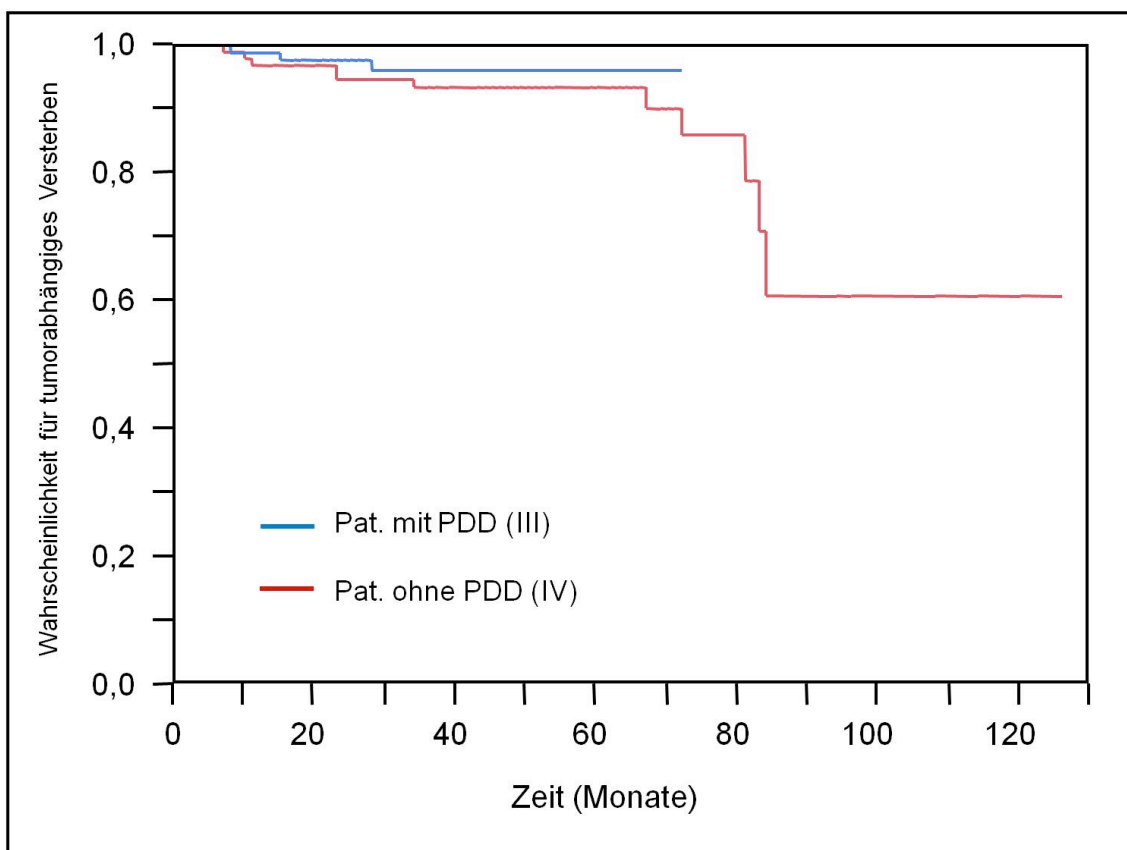


Abb. 18: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich des Tumorspezifischen Überlebens von Patienten mit (Pat. mit PDD) und ohne (Pat. ohne PDD) PDD ( $p=0.4189$ ,  $n=186$ ).

## **3.2.2. Patienten ohne Carcinoma in situ**

### **3.2.2.1. Rezidivfreie Zeiten**

Für den Vergleich der 147 Patienten ohne Nachweis eines CIS, zeigten sich mediane rezidivfreie Zeiten von 25 Monaten (KI 17;36) bei Patienten mit PDD und von 23 Monaten (KI 15;35) bei Patienten ohne PDD ( $p=0.8571$ , Log-Rank). Im Beobachtungszeitraum sind dabei in der Gruppe der Patienten mit PDD 44/66 Rezidivfälle aufgetreten (66,6%), in der Gruppe ohne PDD 59/81 (72,8%).

### **3.2.2.2. Progressionsfreie Zeiten**

Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 5/66 Progressfälle bei Patienten mit PDD aufgetreten (7,5%) und 4/81 Progressfälle bei Patienten ohne PDD (4,9%). Damit wurden keine medianen progressionsfreien Zeiten erreicht. Die Zeitspannen zum Progress reichten von 5-37 Monaten mit PDD und von 2-43 Monaten ohne PDD ( $p=0.3902$ , Log-Rank).

### **3.2.2.3. Tumorabhängiges Versterben**

Im Beobachtungszeitraum sind 2/66 Patienten mit PDD tumorabhängig verstorben (3,0%). Bei den Patienten ohne PDD sind 6/81 Patienten tumorabhängig verstorben (7,4%) (KI 83;-). Der Median wurde in beiden Fällen nicht erreicht. Die Zeitspannen zum Tumorabhängigen Versterben reichten von 8–15 Monaten mit PDD und von 11–72 Monaten ohne PDD ( $p=0.8849$ , Log-Rank).

### 3.2.3. Patienten mit Carcinoma in situ

#### 3.2.3.1. Rezidivfreie Zeiten

Für den Vergleich der 39 Patienten mit Nachweis eines CIS, zeigten sich mediane rezidivfreie Zeiten von 8 Monaten (KI 4;31) bei Patienten mit PDD und von 6 Monaten (KI 3;30) bei Patienten ohne PDD ( $p=0.8045$ , Log-Rank, Abb. 19). Im Beobachtungszeitraum sind dabei in der Gruppe mit PDD 17/22 Rezidivfälle aufgetreten (77,3%) in der Gruppe ohne PDD 17/17 (100,0%).

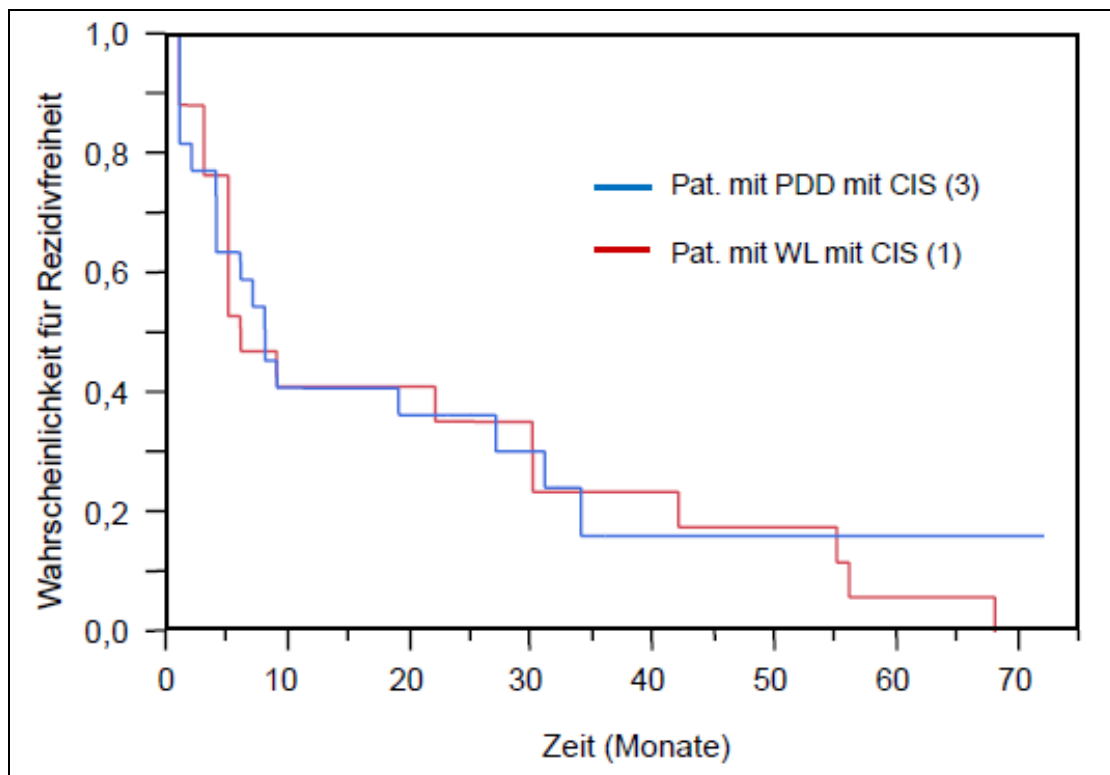


Abb. 19: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der rezidivfreien Zeiten von Patienten nach Weißlichtresektion mit CIS (1) und Photodynamischer Diagnostik mit CIS (3) ( $p=0.8045$ ,  $n=39$ ).

### 3.2.3.2. Progressionsfreie Zeiten

Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 2/22 Progressfälle bei Patienten mit PDD aufgetreten (9,0%) und 7/17 Progressfälle bei Patienten ohne PDD (41,2%) (KI 5;-). Damit wurden keine medianen progressionsfreien Zeiten erreicht. Die Zeitspannen zum Progress reichten von 8-30 Monaten mit PDD und von 1-55 Monaten ohne PDD ( $p=0.0346$ , Log-Rank, Abb. 20).

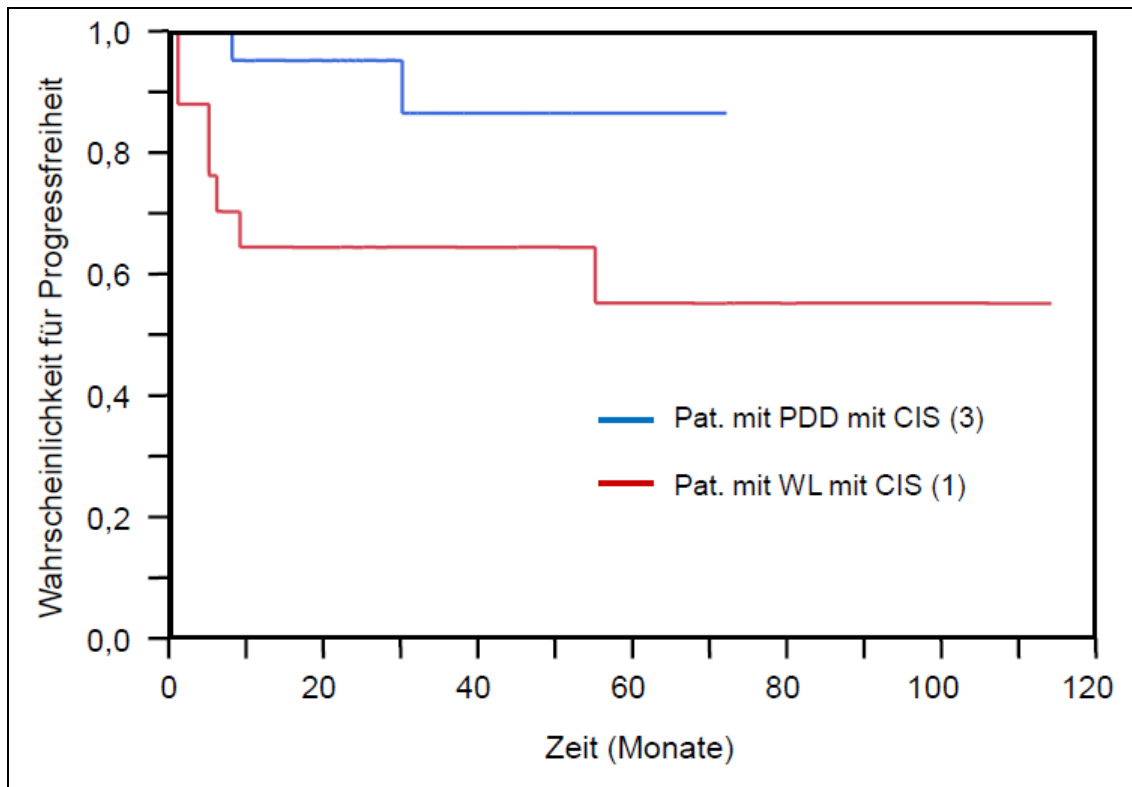


Abb. 20: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der progressionsfreien Zeiten von Patienten nach Weißlichtresektion mit CIS (1) und Photodynamischer Diagnostik mit CIS (3) ( $p=0.0346$ ,  $n=39$ ).



### 3.2.3.3. Tumorabhängiges Versterben

Im Beobachtungszeitraum ist 1/22 Patient mit PDD tumorabhängig verstorben (4,5%). Bei den Patienten ohne PDD sind 5/17 Patienten tumorabhängig verstorben (29,4%), die mediane Nachbeobachtungszeit betrug hier 81 Monate (KI 67;-). Die Zeitspanne zum Tumorabhängigen Versterben lag beim Patient mit PDD bei 28 Monaten ( $p=0.1779$ , Log-Rank, Abb. 21).

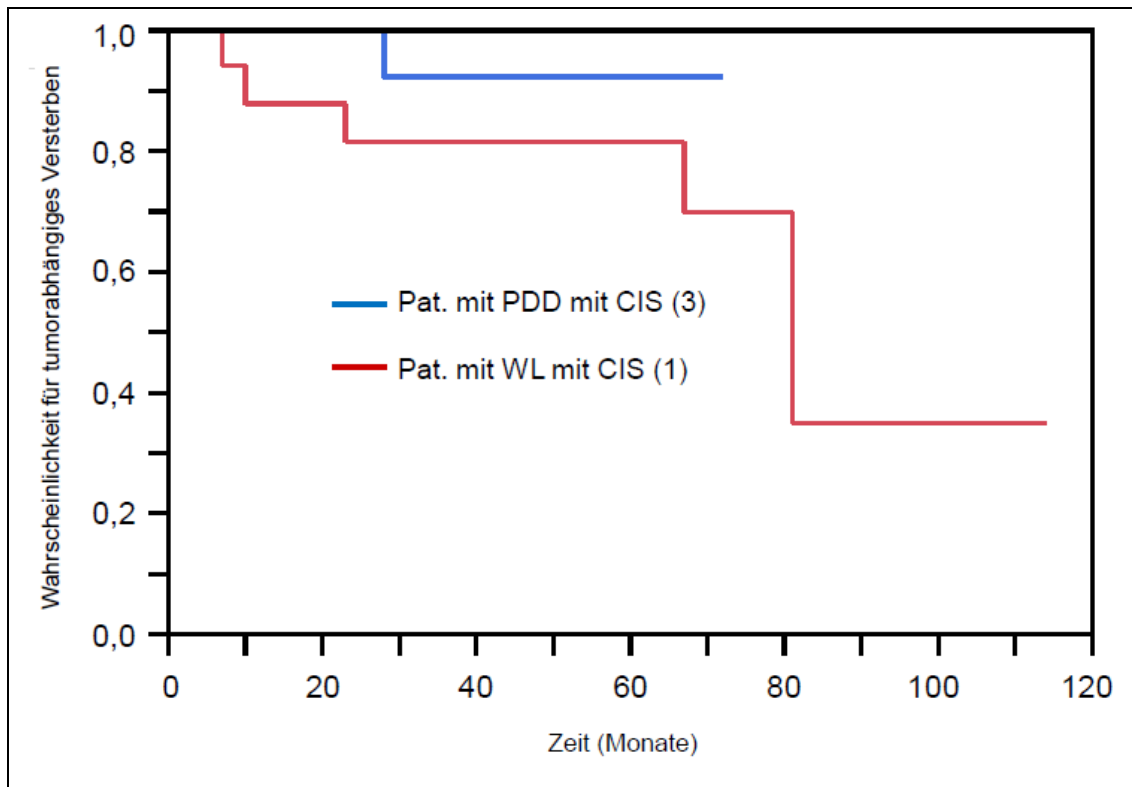


Abb. 21: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich des Tumorspezifischen Überlebens von Patienten nach Weißlichtresektion mit CIS (1) und Photodynamischer Diagnostik mit CIS (3) ( $p=0.1779$ ,  $n=39$ ).

### 3.2.4. Kollektiv mit Anwendung der Photodynamischen Diagnostik

#### 3.2.4.1. Krankheitsverlauf mit und ohne CIS (n=88)

##### 3.2.4.1.1. Rezidivfreie Zeiten

Für den Vergleich von Patienten mit und ohne CIS zeigten sich mediane rezidivfreie Zeiten von 8 (KI 4;31) und 25 Monaten (KI 17;36) ( $p=0.0332$ , Log-Rank, Abb. 22). Im Beobachtungszeitraum sind dabei in der Gruppe der Patienten mit CIS 17/22 Rezidivfälle aufgetreten (77,3%), in der Gruppe ohne CIS 44/66 (66,6%).

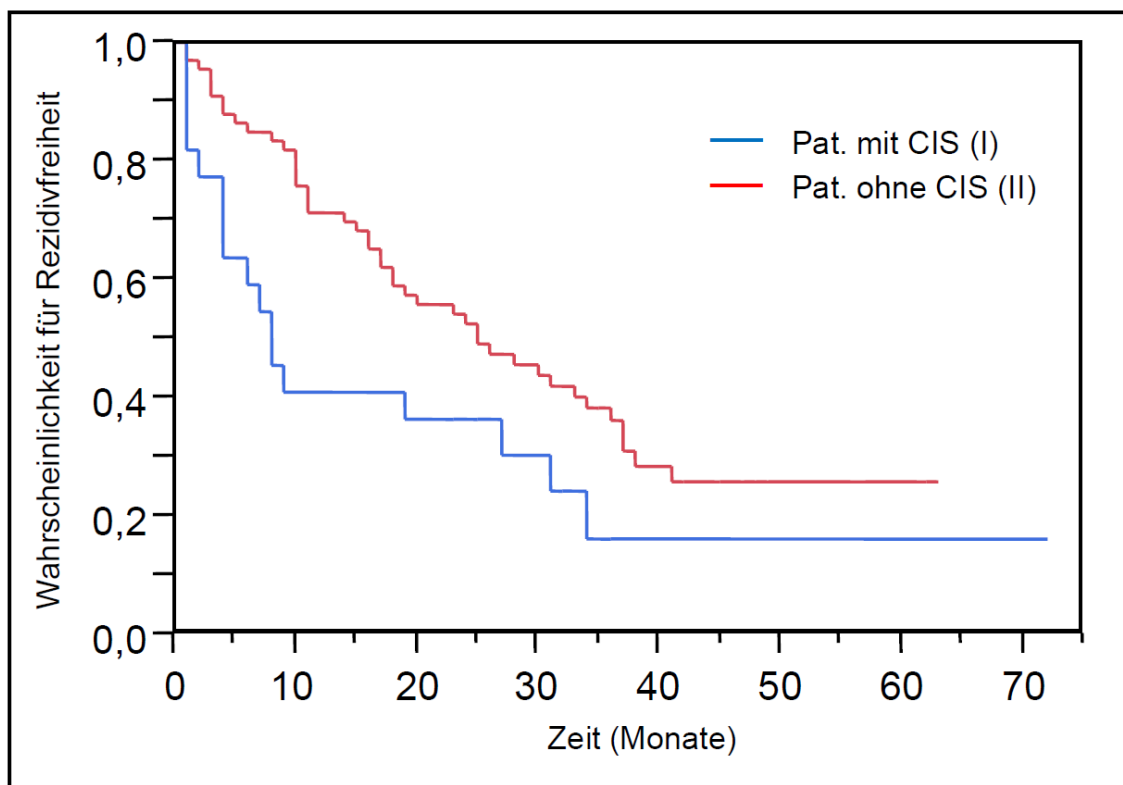


Abb. 22: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der rezidivfreien Zeit von Patienten mit (Pat. mit CIS) und ohne (Pat. ohne CIS) CIS bei PDD ( $p=0.0332$ ,  $n=88$ ).

##### 3.2.4.1.2. Progressionsfreie Zeiten

Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 2/22 Progressfälle bei Patienten mit CIS (9,1%) und 5/66 Progressfälle bei Patienten ohne CIS (7,6%) aufgetreten.

Damit wurden keine medianen progressionsfreien Zeiten erreicht. Die Zeitspannen zum Progress reichten von 8-30 Monaten mit CIS und von 5-37 Monaten ohne CIS ( $p=0.7156$ , Log-Rank).

#### 3.2.4.1.3. Tumorabhängiges Versterben

Im Beobachtungszeitraum ist 1/22 Patient mit CIS tumorabhängig verstorben (4,5%). Bei den Patienten ohne CIS sind 2/66 Patienten tumorabhängig verstorben (3,0%). Der Median wurde in beiden Fällen nicht erreicht. Die Zeitspanne zum Tumorabhängigen Versterben lag bei 28 Monaten beim Patienten mit CIS und 8-15 Monaten bei Patienten ohne CIS ( $p=0.6890$ , Log-Rank).

### 3.2.4.2. Vergleich von 5-ALA und HAL

#### 3.2.4.2.1. Rezidivfreie Zeiten

Für den Vergleich von Patienten welche mit 5-ALA und HAL zystoskopiert wurden, zeigten sich mediane rezidivfreie Zeiten von 24 Monaten (KI 3;-) und 23 Monaten (16;31) ( $p=0.6755$ , Log-Rank). Im Beobachtungszeitraum sind dabei in der Gruppe der Patienten mit 5-ALA 7/11 Rezidivfälle aufgetreten (63,6%), in der Gruppe mit HAL 54/77 (70,1%).

#### 3.2.4.2.2. Progressionsfreie Zeiten

Im Beobachtungszeitraum sind 0/11 Progressfälle bei Patienten mit 5-ALA (0,0%) und 7/77 Progressfälle bei Patienten mit HAL (9,1%) aufgetreten. Damit wurden keine medianen progressionsfreien Zeiten erreicht. Die Zeitspannen zum Progress reichten bei den Patienten mit HAL von 6-37 Monaten ( $p=0.2634$ , Log-Rank).

### 3.2.4.2.3. Tumorabhängiges Versterben

Von den 11 Patienten die mit 5-ALA zystoskopiert wurden ist im Beobachtungszeitraum kein Patient tumorabhängig verstorben. Bei den Patienten die mittels HAL zystoskopiert wurden sind 3/77 Patienten tumorabhängig verstorben (3,9%). Die Zeitspannen zum Tumorabhängigen Versterben reichten von 8-28 Monaten ( $p=0.4876$ , Log-Rank).

### **3.2.4.3. Krankheitsverlauf in Abhängigkeit eines CIS bei Anwendung von 5-Aminolävulinsäure (n=11)**

#### 3.2.4.3.1. Rezidivfreie Zeiten

Für den Vergleich von 5/11 bzw. 6/11 Patienten welche mit 5-ALA mit und ohne CIS zystoskopiert wurden, wurde bei Patienten mit CIS der Median nicht erreicht. Bei Patienten ohne CIS zeigte sich eine mediane rezidivfreie Zeit von 6 Monaten (KI 1;-) ( $p=0.1888$ , Log-Rank). Bei Patienten mit CIS sind 2 Patienten an einem Rezidiv erkrankt (40,0%) (KI 3.-), bei den 6/11 Patienten ohne CIS sind 5 Patienten an einem Rezidiv erkrankt (83,3%). Bei Patienten mit CIS reichten die Zeitspannen zum Rezidiv von 4–72 Monaten.

#### 3.2.4.3.2. Progressionsfreie Zeiten

Im Beobachtungszeitraum ist weder bei Patienten mit noch bei Patienten ohne CIS ein Progressfall aufgetreten (je 0,0%).

#### 3.2.4.3.3. Tumorabhängiges Versterben

Im Beobachtungszeitraum ist weder ein Patient mit noch ein Patient ohne CIS tumorabhängig verstorben (je 0,0%).

### **3.2.4.4. Krankheitsverlauf in Abhängigkeit eines CIS bei Anwendung von HAL (n=77)**

#### 3.2.4.4.1. Rezidivfreie Zeiten

Für den Vergleich von Patienten mit und ohne CIS zeigten sich mediane rezidivfreie Zeiten von 8,5 (KI 2;34) und 25 Monaten (KI 17;34) ( $p=0.0857$ , Log-Rank). Im Beobachtungszeitraum sind dabei in der Gruppe der Patienten mit CIS 12/16 Rezidivfälle aufgetreten (75,0%), in der Gruppe ohne CIS 42/61 (68,8%).

#### 3.2.4.4.2. Progressionsfreie Zeiten

Im Beobachtungszeitraum der Patienten mit CIS sind insgesamt 2/16 Progressfälle aufgetreten (12,5%), bei Patienten ohne CIS 5/61 (8,1%). Damit wurden keine medianen progressionsfreien Zeiten erreicht. Die Zeitspannen zum Progress reichten von 8-30 Monaten bei Patienten mit CIS und von 5-37 Monaten bei Patienten ohne CIS ( $p=0.4094$ , Log-Rank).

#### 3.2.4.4.3. Tumorabhängiges Versterben

Im Beobachtungszeitraum der Patienten mit CIS ist insgesamt 1/16 Patienten tumorabhängig verstorben (6,3%), bei Patienten ohne CIS 2/66 (3,3%). Der Median wurde in beiden Fällen nicht erreicht. Die Zeitspannen zum tumorabhängigen Versterben betragen 28 Monate beim Patienten mit CIS und von 8-15 Monaten bei Patienten ohne CIS ( $p=0.5187$ , Log-Rank).

### **3.2.4.5. Vergleich des Krankheitsverlaufs von Ta- und T1-Tumoren bei Anwendung von 5-ALA (n=11)**

#### 3.2.4.5.1. Rezidivfreie Zeiten

Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 4/8 Rezidivfälle bei Patienten mit Ta-Tumoren aufgetreten (50,0%), 3/3 Rezidivfälle bei Patienten mit T1-Tumoren

(100,0%). Bei Patienten mit T1-Tumoren zeigten sich eine mediane rezidivfreie Zeit von 4 Monaten (KI 1;8) ( $p=0.0284$ , Log-Rank). Bei Patienten mit Ta-Tumoren wurde der Median nicht erreicht. Die Zeitspannen zum Rezidiv reichten von 3-27 Monaten.

#### 3.2.4.5.2. Progressionsfreie Zeiten

Im Beobachtungszeitraum ist weder bei Patienten mit Ta- noch bei Patienten mit T1- Tumoren ein Progressfall aufgetreten (je 0,0%).

#### 3.2.4.5.3. Tumorabhängiges Versterben

Im Beobachtungszeitraum ist weder ein Patient mit Ta- noch ein Patient mit T1-Tumor tumorabhängig verstorben (je 0,0%).

### **3.2.4.6. Vergleich des Krankheitsverlaufs von Ta- und T1-Tumoren bei Anwendung von HAL (n=77)**

#### 3.2.4.6.1. Rezidivfreie Zeiten

Für den Vergleich der insgesamt 63 Patienten mit Ta-Tumor zeigten sich mediane rezidivfreie Zeiten von 26 Monaten (KI 16;34), für die 14 Patienten mit T1-Tumor von 14,5 Monaten (KI 1;-) ( $p=0.3293$ , Log-Rank). Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 44/63 Rezidivfälle bei Patienten mit Ta-Tumor (85,7%) und 10/14 Rezidivfälle bei Patienten mit T1-Tumor (71,4 %) aufgetreten.

#### 3.2.4.6.2. Progressionsfreie Zeiten

Im Beobachtungszeitraum der Patienten mit Ta-Tumor sind insgesamt 6/63 Progressfälle aufgetreten (9,5%), bei Patienten mit T1-Tumor 1/14 (7,1%). Damit wurden keine medianen progressionsfreien Zeiten erreicht. Die Zeitspannen zum Progress reichten von 5-37 Monaten bei Patienten mit Ta-Tumor und von 30 Monaten beim Patienten mit T1-Tumor ( $p=0.7678$ , Log-Rank).

#### 3.2.4.6.3. Tumorabhängiges Versterben

Im Beobachtungszeitraum der Patienten mit Ta-Tumor sind insgesamt 3/63 Patienten tumorabhängig verstorben (4,8%), bei Patienten mit T1-Tumor keiner (0,0%). Der Median wurde in beiden Fällen nicht erreicht. Die Zeitspannen zum Tumorabhängigen Versterben bei Ta-Tumor reichten von 8–28 Monaten. (p=0.4026, Log-Rank).

### 3.2.5. Krankheitsverlauf unter Einbezug des diagnostischen Vorgehens und des Vorliegens eines CIS

#### 3.2.5.1. Rezidivfreie Zeiten

Für den Krankheitsverlauf der 186 Patienten zeigten sich für die getrennte Betrachtung nach diagnostischem Verfahren und Vorliegen eines CIS mediane rezidivfreie Zeiten von 6 (KI 3;30), 23 (15;35), 8 (4;31) und 25 (17;36) Monaten für PDD-/CIS+, PDD-/CIS-, PDD+/CIS+ und PDD+/CIS- ( $p=0.0555$ , Log-Rank, Abb. 23). Im Beobachtungszeitraum sind dabei in der Gruppe PDD-/CIS+ 17/17 Rezidivfälle aufgetreten (100,0%), bei PDD-/CIS- kam es bei 59/81 Patienten zu einem Rezidiv (72,8%), bei PDD+/CIS+ bei 17/22 Patienten (77,2%), und bei PDD+/CIS- zu 44/66 Rezidivfällen (66,6%).

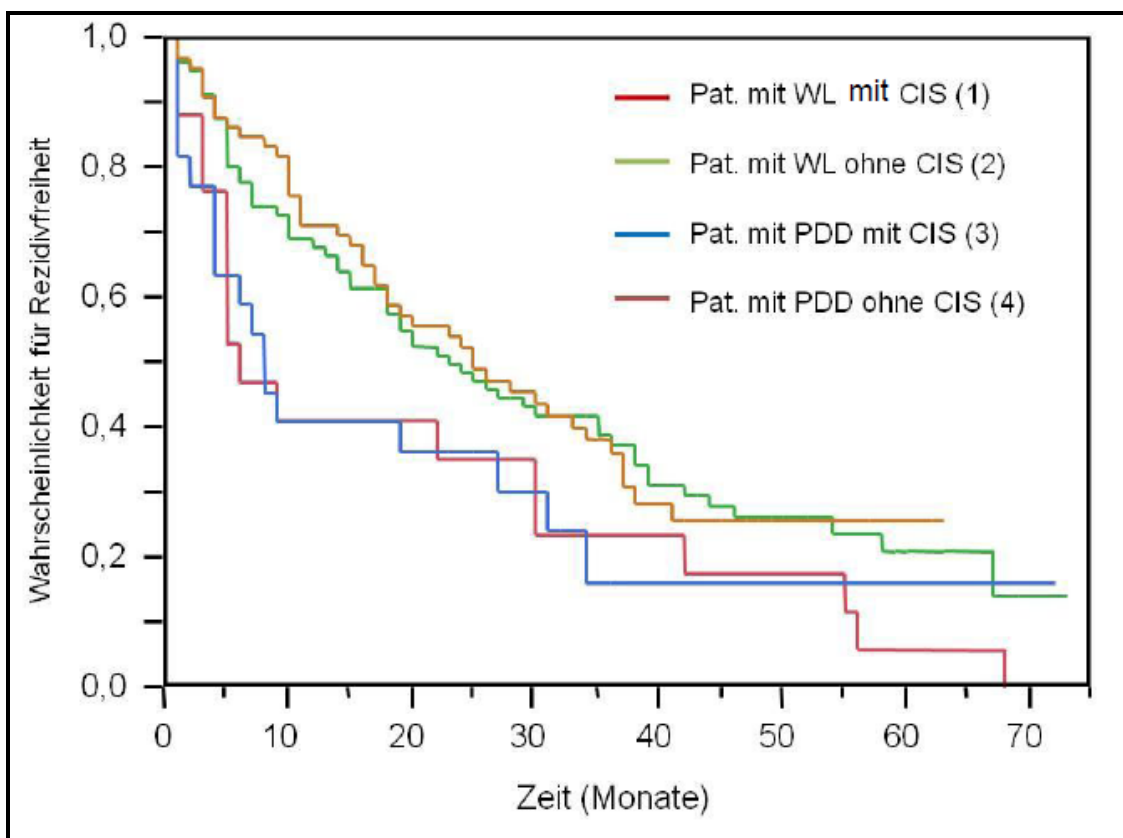


Abb. 23: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der rezidivfreien Zeiten von Patienten nach Weißlichtresektion mit (1) und ohne (2) CIS und Photodynamischer Diagnostik mit (3) und ohne (4) CIS ( $p=0.0555$ ,  $n=186$ ).



### 3.2.5.2. Progressionsfreie Zeiten

Im Beobachtungszeitraum sind in der Gruppe PDD-/CIS+ 7/17 (41,2%), bei PDD-/CIS- 4/81 (4,9%), bei PDD+/CIS+ 2/22 (9,1%), bei PDD+/CIS- 5/66 (7,5%) Progressfälle aufgetreten. Die Zeitspannen reichten von 1–55 Monaten für PDD-/CIS+, von 2–43 Monaten für PDD-/CIS-, von 8–30 Monaten für PDD+/CIS+ und von 5–37 Monaten für PDD+/CIS- ( $p < 0.0001$ , Log-Rank, Abb. 24).

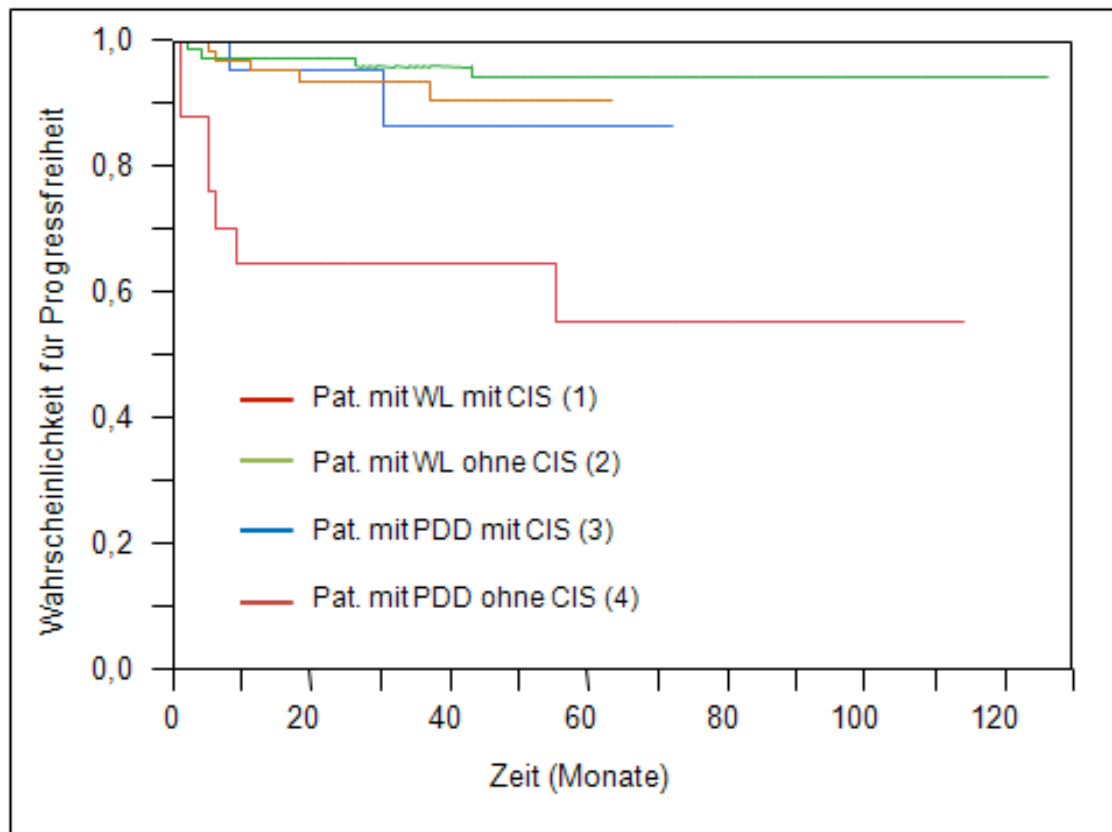


Abb. 24: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der progressionsfreien Zeiten von Patienten nach Weißlichtresektion mit (1) und ohne (2) CIS und Photodynamischer Diagnostik mit (3) und ohne (4) CIS ( $p < 0.0001$ ,  $n = 186$ ).

### 3.2.5.3. Tumorabhängiges Versterben

Im Beobachtungszeitraum sind dabei in der Gruppe PDD-/CIS+ 5/17 Patienten (29,4%), bei PDD-/CIS- 6/81 Patienten (7,4%), bei PDD+/CIS+ 1/22 Patienten (4,5%) und bei PDD+/CIS- 2/66 Patienten (3,0%) tumorabhängig verstorben. Die Zeitspannen reichten von 7–81 Monaten für PDD-/CIS+, von 11–84 Monaten für PDD-/CIS-, bei 28 Monaten für PDD+/CIS+ und von 8–15 Monaten für PDD+/CIS- ( $p=0.0452$ , Log-Rank, Abb. 25).

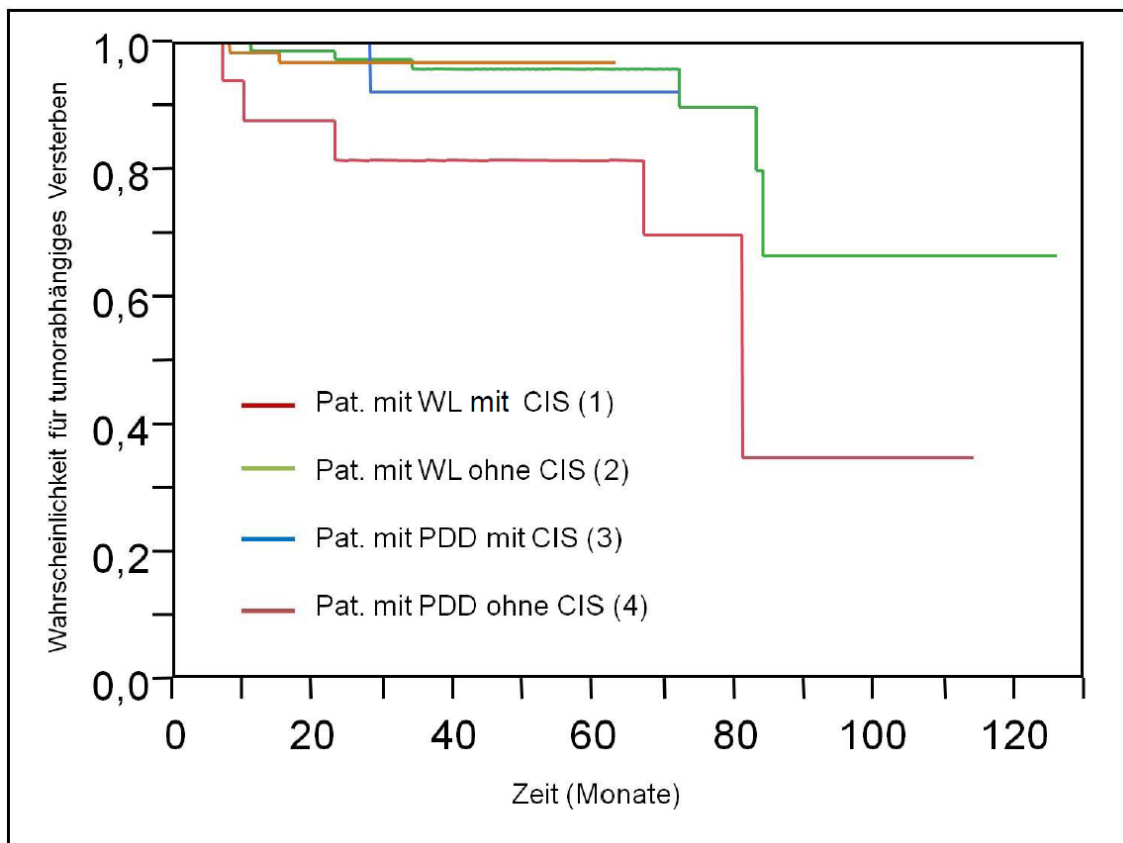


Abb. 25: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich des Tumorspezifischen Überlebens von Patienten nach Weißlichtresektion mit (1) und ohne (2) CIS und Photodynamischer Diagnostik mit (3) und ohne (4) CIS ( $p=0.0452$ ,  $n=186$ ).

### 3.2.6. Krankheitsverlauf in Abhängigkeit des diagnostischen Verfahrens und des Alters

#### 3.2.6.1. Rezidivfreie Zeiten

Für die getrennte Betrachtung nach diagnostischem Verfahren und des individuellen Alters ergaben sich im Gesamtkollektiv (n=186) mediane rezidivfreie Zeiten von 26 (KI 12;39), 30 (KI 16;34), 18 (KI 10;30) und 18 Monaten (KI 10;26) für Alter<Median/PDD-, Alter<Median/PDD+, Alter>Median/PDD- und Alter>Median/PDD+ (p=0.5035, Log-Rank, Abb. 26). Im Beobachtungszeitraum sind dabei in der Gruppe der Patienten Alter<Median/PDD- 38/47 Rezidivfälle (80,8%), bei Alter<Median/PDD+ 26/41 (63,4%), bei Alter>Median/PDD- 38/51 (74,5%), bei Alter>Median/PDD+ 35/47 (74,5%) Rezidivfälle aufgetreten.

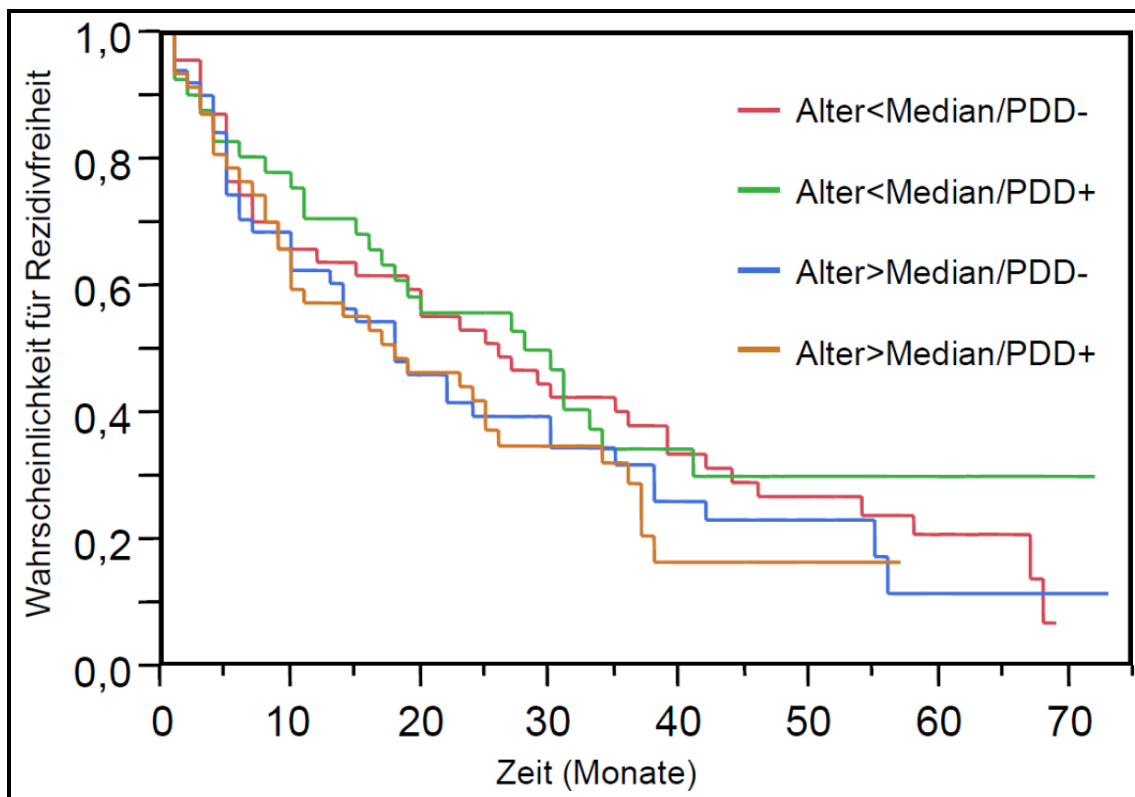


Abb. 26: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der rezidivfreien Zeiten von Patienten mit Alter<Median/PDD-, Alter<Median/PDD+, Alter>Median/PDD- und Alter>Median/PDD+ (p=0.5035, n=186).

### 3.2.6.2. Progressionsfreie Zeiten

Im Beobachtungszeitraum sind in der Gruppe Alter<Median/PDD- 4/47 (8,5%), bei Alter<Median/PDD+ 1/41 (2,4%), bei Alter>Median/PDD- 7/51 (13,7%) und bei Alter>Median/PDD+ 6/47 (12,8%) Progressfälle aufgetreten. Die medianen progressionsfreien Zeiten wurden nicht erreicht. Die Zeitspannen reichten von 4–26 Monaten für Alter<Median/PDD-, bei 8 Monaten für Alter<Median/PDD+, von 1–55 Monaten für Alter>Median/PDD- und von 5–37 Monaten für Alter>Median/PDD+ ( $p=0.2751$ , Log-Rank, Abb. 27).

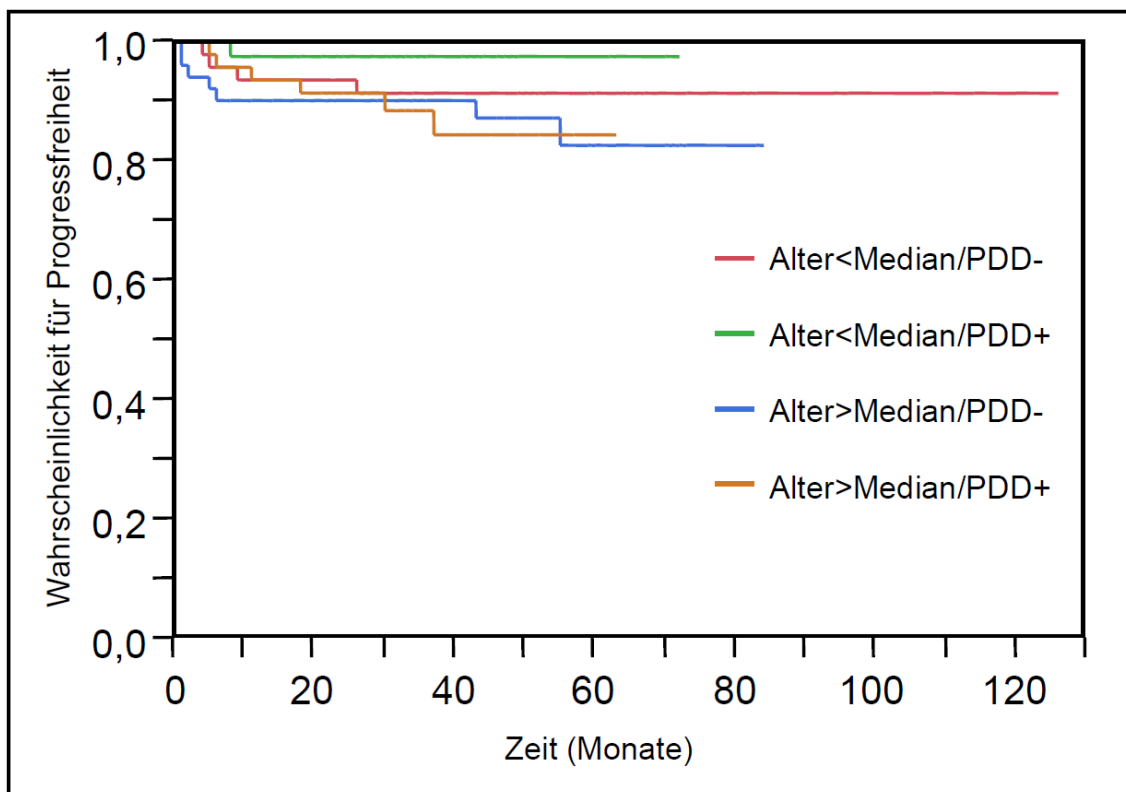


Abb. 27: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich der progressionsfreien Zeiten von Patienten mit Alter<Median/PDD-, Alter<Median/PDD+, Alter>Median/PDD- und Alter>Median/PDD+ ( $p=0.2751$ ,  $n=186$ ).

### 3.2.6.3. Tumorabhängiges Versterben

Im Beobachtungszeitraum sind dabei in der Gruppe Alter<Median/PDD- 3/47 (6,4%), bei Alter<Median/PDD+ 1/41 (2,4%), bei Alter>Median/PDD- 8/51 (15,7%) und bei Alter>Median/PDD+ 2/47 (4,2%) der Patienten tumorabhängig verstorben. Der Median bei Alter>Median/PDD- lag bei 84 Monaten (KI 72;84), in allen anderen Fällen wurde der Median nicht erreicht. Die Zeitspannen reichten von 10–83 Monaten für Alter<Median/PDD-, bei 28 Monaten für Alter<Median/PDD+, und von 8-15 Monaten für Alter>Median/PDD+ ( $p=0.0631$ , Log-Rank, Abb. 28).

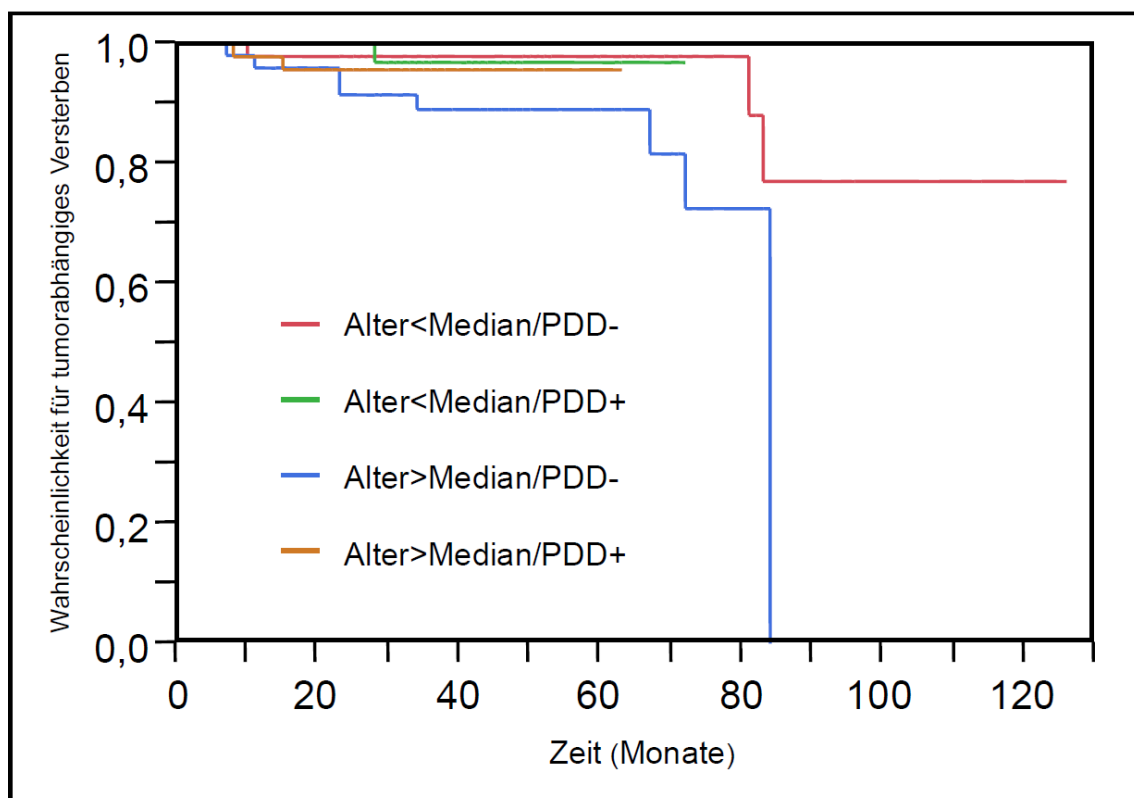


Abb. 28: Kaplan-Meier-Darstellung zum Vergleich des Tumorspezifischen Überlebens von Patienten mit Alter<Median/PDD-, Alter<Median/PDD+, Alter>Median/PDD- und Alter>Median/PDD+ ( $p=0.0631$ ,  $n=186$ ).

## **4. Diskussion**

### **4.1. Charakteristik der vorliegenden Arbeit**

Die Intention dieser retrospektiven Analyse war die Evaluation des multifaktoriellen Einflusses eines vorliegenden CIS und der Anwendung zweier verschiedener diagnostischer Verfahren auf den individuellen postoperativen Krankheitsverlauf von Patienten mit erstdiagnostiziertem superfiziellen Urothelkarzinom der Harnblase.

Es wurden hierfür Patienten nachbeobachtet, welche einer transurethralen Resektion entweder konventionell unter Weißlicht (WL) oder unter Anwendung der Photodynamischen Diagnostik (PDD) in Form von 5-ALA bzw. HAL an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Tübingen unterzogen wurden. Die Nachbeobachtung erfolgte mit besonderem Schwerpunkt auf Rezidiv- und Progressfreiheit sowie Tumorspezifisches Überleben bei Patienten mit primär oberflächlichem Ta- und T1-Urothelkarzinom der Harnblase. Die ermittelten Ergebnisse sollen dazu beitragen, die Therapie nicht-invasiver Tumoren der Harnblase bei gleichzeitigem Vorliegen eines CIS weiter zu optimieren.

### **4.2. Carcinoma in situ und klinischer Verlauf**

#### **4.2.1. Einfluss des Vorliegens eines CIS**

Die Daten der vorliegenden Arbeit belegen einen klaren Einfluss des Vorliegens eines CIS auf den klinischen Verlauf von Patienten mit erstdiagnostizierten superfiziellen Harnblasenkarzinomen. Patienten mit CIS zeigten mit Median 8 Monaten im Vergleich zu Patienten ohne CIS mit Median 25 Monaten eine deutlich kürzere Zeit bis zum Rezidiv. Bei 87,2% der Patienten mit CIS und bei 70,1% der Patienten ohne CIS trat im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv auf ( $p < 0.05$ ). Zudem wurde bei 23,1% des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit mit CIS ein Progress notiert (1-114 Monate), bei Patienten ohne CIS bei lediglich 6,1% (2-126 Monate) ( $p < 0.05$ ). 15,4% der Patienten mit CIS verstar-

ben tumorspezifisch, wohingegen dies in der Gruppe der Patienten ohne CIS bei ausschließlich 5,4% der Patienten beobachtet werden konnte ( $p < 0.05$ ). Damit sind in der Literatur bereits berichtete Daten bestätigt.

Millán-Rodríguez et al. evaluierten im Jahre 2000 prognostische Faktoren des Wiederauftretens eines Rezidivs, der Progression sowie der krankheitsspezifischen Mortalität bei 1529 Patienten mit erstdiagnostiziertem superfiziellen Urothelkarzinom der Harnblase. Es wurden hierfür 3 Risikogruppen klassifiziert, Patienten mit CIS wurden in die Hochrisiko-Gruppe (multiple T1G2, TaG3, T1G3) eingeteilt. Es bestätigte sich, dass das simultane Vorliegen eines CIS die Wahrscheinlichkeit von Rezidiv, Progression und Tumorspezifischem Versterben, wie es die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen, statistisch signifikant beeinflusst. In dieser Hochrisiko-Gruppe kam es bei 54% der nachbeobachteten Patienten (unbekannte Nachbeobachtungsdauer, Definition der Parameter etc.) zu einem Rezidiv, bei 15% zum Progress und bei 9,5% der Patienten zum Versterben (Millán-Rodríguez et al., 2000c). Weiterhin beschreiben Millán-Rodríguez et al. ein Ansteigen der Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit bei diesem Kollektiv über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 4,2 Jahren bei Existenz multipler Tumoren (odds ratio 2) und Tumordurchmesser  $> 3$ cm, wohingegen eine BCG-Therapie das Risiko für beide Events reduziert. Das gleichzeitige Vorliegen eines CIS zeigte dabei sowohl negativen Einfluss auf Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit als auch auf das Tumorspezifische Versterben, der bedeutendste Indikator für Progression und Mortalität ist jedoch das Vorliegen eines G3-Stadiums (Millán-Rodríguez et al., 2000b).

Takashi et al. untersuchten an einem Kollektiv von 146 Patienten die Bedeutung des gleichzeitigen Vorliegens eines CIS bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom über einen medianen Follow-up Zeitraum von 64,7 Monaten nach BCG-Therapie. Dabei zeigte sich eine Rezidivwahrscheinlichkeit von 56% beim Gesamtkollektiv, wobei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom in ihrer Vorgeschichte ( $n=73$ ) eine signifikant kürzere rezidivfreie Zeit hatten als Patienten mit Erstdiagnose, tendenziell zeigte sich dies auch bei Patienten mit gleichzeitig vorliegendem CIS ( $n=34$ ). Die Progressionsrate lag bei 15%, das gleichzeitige

Vorliegen von CIS war dabei mit der Progression der Erkrankung signifikant assoziiert. Darüber hinaus zeigten die durchgeführten Berechnungen, dass Patientenalter, die Krankheitsgeschichte des Harnblasenkarzinoms und das gleichzeitige Vorliegen eines CIS Variablen darstellten, die signifikant mit dem Tumorspezifischen Überleben der Patienten korrelierten. Die hieraus resultierenden Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass eine umsichtige Nachsorge bei Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom und gleichzeitig vorliegendem CIS, aufgrund der verhältnismäßig schlechten Prognostik, nach durchgeführter BCG-Therapie zwingend erforderlich ist (Takashi et al., 2002).

Sylvester beschreibt die Variabilität des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom in Abhängigkeit der klinischen und tumorpathologischen Charakteristika. Basierend auf einem Rückblick über die bereits vorliegenden Arbeiten sind als bedeutsamste prognostische Faktoren für das Auftreten eines Rezidivs die Anzahl der bereits vorausgegangenen Rezidive, die Anzahl der Tumoren sowie die Tumorgroße beschrieben. Für die Progression sind hingegen die T-Kategorie, das Grading sowie das Vorliegen eines CIS von größter Bedeutung (Sylvester, 2006).

Auch van der Heijden und Witjes beschreiben Tumorgroße, Tumoranzahl, die Reaktion auf die intravesikale Therapie, Grad, Stadium und die Anwesenheit von CIS als klinisch bedeutsame prognostische Faktoren für Rezidiv und Progression (van der Heijden und Witjes, 2009). Sie berichten von einer 45%igen Rezidivwahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 12 Monate nach alleiniger TUR-B. Die Progressionsrate wurde ebenfalls mit 45% angegeben (van der Heijden und Witjes, 2009).

Für Patienten ohne CIS zeigt sich hingegen in einer von Pawinski et. al durchgeführten Studie - an 906 Patienten mit Ta/T1-Tumoren welche initial keine intravesikale Therapie nach TUR-B erhielten - eine vergleichbare 47%ige Rezidivrate, allerdings wurden lediglich 9% der Patienten über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren progredient ( $\geq T2$ ). Etwa ein Drittel der Patienten verstarb innerhalb dieses Zeitraums, ein Drittel davon tumorabhängig (Pawinski et al., 1996).



Basierend auf 14 Studien mit Patienten, welche vor allem in den 1970er Jahren vor Beginn der Verbreitung der intravesikalen Therapie ausschließlich mit TUR-B therapiert wurden, beschreibt Lamm eine Progressionsrate von 54% (Lamm, 1992).

Demgegenüber beschreiben 1994 Kiemenev et al. in ihrer Arbeit keinen statistisch signifikanten Einfluss von gleichzeitig vorliegendem CIS in Bezug auf die Rezidivwahrscheinlichkeit. Es wurden insgesamt 1001 Patienten mit erstmalig aufgetretenem, oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach Randoibiopsie nachuntersucht. Das Rezidivrisiko stellte sich dabei über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren bei Patienten mit Dysplasie und CIS in makroskopisch unauffällig aussehendem Urothel nur als geringfügig höher heraus, als für Patienten ohne dysplastische Veränderungen.

Wie in vorliegender Arbeit zeigten auch diese Autoren, dass eine begleitende Dysplasie oder ein CIS das Progressionsrisiko innerhalb dieses Zeitraums signifikant erhöht (80%) (Kiemenev et al., 1994).

Ähnliche Rezidivraten hatten auch Vicente et. al in ihrer Arbeit gezeigt. Dabei wurden 37 Patienten mit erstdiagnostiziertem T1G3-Tumor über einen Zeitraum von 5 Jahren nachuntersucht, es erfolgte eine Aufteilung in 2 Subgruppen in Abhängigkeit des gleichzeitigen Vorliegens eines CIS. Patienten ohne zusätzliches CIS (n=147) zeigten Rezidiv- und Progressionsraten ähnlich Kollektiven mit low-grade Tumoren. Die Patienten mit CIS (n=39) zeigten zwar einerseits eine vergleichbare Rezidivrate, jedoch dabei eine deutlich höhere Progressionsrate von 65% (Vicente et al., 1991).

Ergebnisse über den Einfluss von gleichzeitig vorliegendem CIS auf das Tumorspezifische Überleben liegen in der Literatur bis dato nur marginal vor. Die meisten Autoren veröffentlichten ihre Arbeiten ausschließlich hinsichtlich des Follow-ups des NMUKB (nicht-muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase) in Bezug auf Rezidiv- und/oder Progressionsfreiheit. In der vorliegenden Arbeit wurde auch das Follow-up in Bezug auf das Tumorspezifische Überleben betrachtet.

Das Kollektiv der vorliegenden Arbeit ist dabei aussagekräftiger als viele bereits publizierte Arbeiten, da ausschließlich Patienten mit Erstdiagnose eingeschlossen worden sind. Beispielsweise wurde in der Arbeit von Takashi (Takashi et al., 2002) für einen ähnlichen Vergleich ein Kollektiv, bestehend aus erstdiagnostizierten Blasentumoren und aus Rezidivereignissen bekannter Urothelkarzinome, betrachtet. Es wurde hierbei offensichtlich, dass Patienten mit einem Blasenkarzinom in der Anamnese eine signifikant kürzere Zeit bis zu einem Rezidiv hatten als Patienten ohne, und dies scheint auch tendenziell der Fall für das gleichzeitige Vorliegen eines CIS zu sein. Dass sich der klinische Verlauf von Rezidiven dabei von dem erstdiagnostizierter Blasentumoren unterscheidet, dass diese Eigenschaften den Einfluss von CIS potenziell überlagern können, kann nun auch durch eine aktuell vorgestellte Arbeit von Thomas et al. bestätigt werden. Patienten mit rezidivierenden, nichtmuskelinvasiven high-risk Tumoren haben demnach ein vergleichsweise höheres Risiko für Progression und Tumorabhängiges Versterben sowie höhere Gesamtsterberaten als Patienten mit erstdiagnostizierten Tumoren (Thomas et al., 2013).

Weiterhin gestaltet sich der Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit denen aus anderen Arbeiten als schwierig, da die Definitionen für ‚Rezidiv‘, ‚Progression‘ und ‚Tumorabhängiges Versterben‘ im Literaturreport uneinheitlich sind. Die Einteilung der vorliegenden Arbeit in Rezidiv (entsprechend der Histologie bei ED und/oder  $<T2$ ) und Progress ( $\geq T2$ ) ist in den bisher vorgelegten Arbeiten nur teilweise verwendet worden.

#### **4.2.2. Der zusätzliche Einfluss des CIS-begleitenden Harnblasenkarzinoms**

Weiterhin muss bei Betrachtung der Daten bedacht werden, dass neben dem gleichzeitig vorliegenden CIS auch der begleitende Tumor eine entscheidende Rolle spielt, was ebenso Einfluss auf die dargestellten Ergebnisse nehmen kann. Einige Studien haben über eine schlechte Prognose bei T1-Tumoren und gleichzeitigem CIS berichtet (Griffiths et al., 2002; Losa et al., 2000). Es konnte gezeigt werden, dass das High-grade-T1-Karzinom in bis zu 50% von einem CIS begleitet wird und bei diesen Patienten einen signifikanten Einfluss auf die

Tumorprogression hat (Rübben et al., 2009). Nach Babjuk et al. haben molekularbiologische Techniken und die klinische Erfahrung das hochmaligne, invasive Potenzial von CIS und T1-Tumoren aufgezeigt, weshalb die Bezeichnungen nicht-muskelinvasiv und oberflächlich suboptimal sind (Babjuk et al., 2012).

Der auf der Literatur basierend erwartete schlechtere Verlauf von Patienten mit begleitenden T1- vs. Ta-Tumoren ist in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht abgebildet. Ein möglicher Grund dafür könnte darin gesehen werden, dass dieser Unterschied durch den Einsatz der PDD verringert wird, da auch Ta- und T1-Tumoren vollständiger reseziert werden können.

### **4.3. Der Einsatz von Photodynamischer Diagnostik und das Vorliegen eines CIS**

#### **4.3.1. Photodynamische Diagnostik in der Detektion von Harnblasenkarzinomen und CIS**

##### **4.3.1.1. Allgemeine Datenlage zum Harnblasenkarzinom**

Zum allgemeinen Einsatz der PDD (5-ALA/HAL) und deren Auswirkung auf Detektion und postoperativen Verlauf sind bereits etliche Untersuchungen durchgeführt worden. Es hat sich dabei in mehreren Untersuchungen bestätigt, dass die Durchführung von Biopsie und Resektion mittels der PDD eine höhere Sensitivität im Vergleich zur Weißlichtzystoskopie bei der Detektion von bösartigen Tumoren, vor allem in Bezug auf CIS, zeigt (Hungerhuber et al., 2007; Jichlinski et al., 2003; Kausch et al., 2010; Schmidbauer et al., 2004; Stenzl et al., 2010).

Die bei 47,3% der Patienten zum Einsatz gekommene PDD weist nach Meinung der Mehrzahl der Autoren im Gegensatz zum konventionellen Weißlicht, insbesondere für flache Läsionen wie das CIS, eine signifikant höhere Detektionsrate auf (Fradet et al., 2007; Grossman et al., 2007; Kausch et al., 2010). Bereits die Ergebnisse der ersten im klinischen Gebrauch verwendeten photodynamischen Substanz, 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), zeigten mit 96,9% eine signifikant höhere Sensitivität als die der Weißlichtzystoskopie mit 72,7%

(Kriegmair et al., 1996). Mehrere Subtypen des CIS werden histologisch beschrieben/unterschieden: großzellig mit Pleomorphie, großzellig ohne Pleomorphie, kleinzellig, enganliegend/denudierend („clinging“ type), pagetoider Typ und das CIS mit adenoiden Strukturen (Demir et al., 2003). Auch Compérat et al. bestätigen in einer aktuellen Arbeit, dass für die optimale Therapie der Patienten alle Subtypen als CIS erkannt werden müssen. Da die unterschiedlichen Subtypen nach Meinung dieser Autoren jedoch keine prognostische Auswirkung hätten, müssen diese allerdings von Seiten des Pathologen im Bericht nicht explizit genannt werden (Compérat et al., 2013).

#### **4.3.1.2. Datenlage beim CIS**

Die PDD scheint, wie in der Literatur mehrfach berichtet, eine signifikant höhere Detektionsrate für flache Läsionen, insbesondere für das CIS, aufzuweisen. Dass diese verbesserte Detektion von CIS dabei Folgen für die klinische Behandlung und die Prognose dieser Patienten hat, berichten Schmidbauer et al. (Schmidbauer et al., 2004). Fradet et al. verglichen in einer multizentrischen Phase-III-Studie 196 Patienten mit bekanntem oder vermuteten NMUKB, 18 Patienten mit alleinigem CIS und 35 Patienten mit gleichzeitig vorliegendem CIS. Es zeigte sich, dass die PDD mit HAL CIS auch bei negativen Weißlichtbefunden diagnostizieren kann. HAL kann daher in Verbindung mit der Weißlicht-Zystoskopie zur Verbesserung der Diagnostik bei dieser Form der Karzinome verwendet werden (Fradet et al., 2007). Nachdem in zahlreichen klinischen Studien zur PDD heterogene Daten berichtet wurden, führten Kausch et al. eine Metaanalyse prospektiver Studien durch. Dabei wurde der Effekt der PDD zusätzlich zur Weißlicht-Zystoskopie bei Zystoskopie oder TUR-B, zum einen auf die Diagnose und zum anderen auf den therapeutischen Erfolg bei primären oder rezidivierenden NMUKB, analysiert. Es wurden mittels PDD in der Analyse aller Patienten mit NMUKB 20%, und bei Patienten mit CIS 39% signifikant mehr Tumoren detektiert (Kausch et al., 2010).

Demgegenüber konnte eine von Burgués et al. vorgestellte Arbeit zwar ebenfalls die Verbesserung bei Detektion und Resektion von NMUKB unter HAL, vor allem bei CIS, bestätigen, hat jedoch auch aufgezeigt, dass einige CIS nur mit-

tels Rando**mbiopsie** und nicht durch HAL entdeckt wurden (Burgués et al., 2011). Colombo et al. beschreiben die statistische Korrelation bei Patienten welche sich aktuell einer BCG-Therapie unterzogen hatten, zwischen der Anzahl gefundener CIS und PDD, wohingegen WL und Urinzytologie nur schwach mit CIS korrelierten (Colombo et al., 2007).

Die unterschiedlichen Detektionsraten spielen in der vorliegenden Arbeit insofern eine Rolle, als dass Patienten mit erstdiagnostiziertem superfiziellen Harnblasenkarzinom, bei denen ein vorhandenes CIS beispielsweise im Rahmen der Weißlichtzystoskopie übersehen worden wäre, aufgrund der bereits beschriebenen schlechteren prognostischen Ausgangssituation, die statistischen Ergebnisse im Follow-up verfälschen würden.

### **4.3.2. Der Einfluss der PDD auf den Krankheitsverlauf**

#### **4.3.2.1. Die PDD als prognostischer Faktor beim Harnblasenkarzinom – Allgemeine Datenlage**

Zur prognostischen Wertigkeit der PDD beim Harnblasenkarzinom liegen bereits etliche Daten vor. Eine kumulative Analyse von Kausch et al. zeigt ein um 16-27% nach 12 Monaten und ein um 12-15% nach 24 Monaten verlängertes rezidivfreies Überleben zwischen Patienten mit und ohne Anwendung der PDD (5-ALA/HAL) bei TUR-B (Kausch et al., 2010). Auch Burger et al. konnten eine signifikante Überlegenheit von PDD gegenüber Weißlicht, jedoch keine Unterschiede zwischen 5-ALA und HAL beim Vergleich der Rezidivraten aufzeigen (Burger et al., 2009).

Der Nutzen bei TUR-B durch den Einsatz von 5-ALA konnte bereits in mehreren kleinen, randomisierten klinischen Studien gezeigt werden. Daniltchenko et al. stellen den Vorteil der verbesserten Tumordetektion sowie einer verringerten Rezidivrate bei Instillation von 5-ALA bei TUR-B dar. Sie zeigen dabei auch eine Reduktion der Morbidität sowie eine Kostenreduktion bei Patienten mit superfiziellem Harnblasenkarzinom (Daniltchenko et al., 2005). Auch Babjuk et al.

beschreiben, dass 5-ALA einerseits zur Reduktion der Rezidivraten bei Ta/T1-Tumoren führt, andererseits dabei auch ein signifikanter Nutzen bei Patienten mit multiplen und rezidivierenden Tumoren zu finden ist (Babjuk et al., 2005). Eine signifikante Überlegenheit von 5-ALA in Bezug auf Residualtumorraten und rezidivfreies Überleben konnten auch Denzinger et al. belegen (Denzinger et al., 2007). Des Weiteren kann eine von Stenzl et al. vorgestellte Arbeit über einen Nachbeobachtungszeitraum von 9 Monaten für die TUR-B unter HAL, im Vergleich zur TUR-B unter Weißlicht bei bereits rezidivierendem NMUKB, eine signifikante Reduktion von 9% der Rezidivrate im HAL-Arm (47% vs. 56%) aufzeigen, weiterhin konnte eine signifikante Verbesserung der Detektion von Ta/T1-Tumoren festgestellt werden (Stenzl et al., 2010). Auch Grossman et al. beschreiben eine signifikante Verbesserung der Fluoreszenzzystoskopie mit HAL für die Rezidivfreiheit auf lange Zeit (Grossman et al., 2012).

Demgegenüber kann eine große multizentrische, prospektiv randomisierte Studie von Schumacher et al. keine Vorteile der routinemäßigen Anwendung von 5-ALA bei Patienten mit NMUKB bezüglich der Rezidiv- und Progressionsrate, 12 Monate nach der ersten TUR-B, erkennen (Schumacher et al., 2010).

Auch Stenzl et al. können keine Vorteile bei Anwendung von 5-ALA in Bezug auf das rezidiv- und progressionsfreie Überleben 12 Monate nach Tumorsektion zeigen. Trotz der höheren Detektionsrate führte dies zu keinen Unterschieden im Langzeitergebnis (Stenzl et al., 2011).

Der Nutzen der PDD zur Verbesserung des Langzeiterfolgs in Bezug auf Progressionsrate und Tumorspezifisches Überleben ist nach Babjuk et al. allerdings noch nicht hinreichend belegt (Babjuk et al., 2012). Auch Jocham et al. äußerten bereits 2008 die Notwendigkeit weiterer Langzeitstudien, um den Einfluss von PDD auf Rezidiv- und Progressionsraten belegen zu können (Jocham et al., 2008).

### 4.3.3. Der Einfluss der PDD auf den Krankheitsverlauf bei Vorliegen eines CIS

Eine 2012 vorgestellte Metaanalyse von Shen et al. mit 4078 Patienten mit verdächtigem oder nachgewiesenem NMUKB kann weder einen signifikanten Unterschied in der Detektionsrate von Tumoren noch bei CIS nachweisen. Auch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den nachuntersuchten Patienten in Bezug auf RFS (Recurrence-free survival) und PFS (Progression-free survival) nach 12- und 24-monatigem Follow-up (Shen et al., 2012).

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen im Gesamtkollektiv der Patienten ohne und mit CIS ebenfalls keinen signifikanten Einfluss der PDD auf rezidiv- und progressionsfreie Zeiten sowie das Tumorspezifischen Versterben.

Dabei muss ein überlagernder Einfluss des in den verschiedenen Studien unterschiedlich gehandhabten intravesikalen Procedere - welches in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurde - als einschränkend für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gesehen werden. Auch das T-Stadium und der Grad der vorliegenden begleitenden Tumoren sind als mögliche Erklärung der vorliegenden Ergebnisse zu werten. Im Vergleich zu anderen Untersuchungen setzt sich das Kollektiv der vorliegenden Arbeit ausschließlich aus Patienten mit erstdiagnostiziertem superfiziellern Harnblasenkarzinom mit und ohne synchron auftretendem CIS zusammen, der klinische Verlauf von Rezidiven unterscheidet sich dabei, wie bereits in 4.2. erwähnt, von dem bei erstdiagnostizierten Blasentumoren, was bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Des Weiteren berücksichtigt die vorliegende Arbeit keine im Patientenkollektiv eventuell vorhandenen Komorbiditäten, wie beispielsweise einen Diabetes mellitus. Diese Erkrankung scheint nach Hwang et al. einen unabhängigen Risikofaktor für das rezidiv- und progressionsfreie Überleben bei Patienten mit NMUKB darzustellen (Hwang et al., 2011). Rink et al. und Lammers et al. konnten weiterhin den prognostischen Einfluss des Rauchens in aktuellen Arbeiten zeigen. Raucher und Ex-Raucher zeigen demnach eine signifikant kürzere rezidivfreie Zeit und eine schlechtere Prognose im Vergleich zu Nichtrauchern (Lammers et al., 2011; Rink et al., 2013). Der Nikotinstatus wurde in vorliegender Arbeit eben-

falls nicht berücksichtigt, sodass hier durchaus das positive Ergebnis der PDD beeinflusst worden sein könnte. Dies gilt auch für den Einfluss der Tumorgröße auf das Rezidivrisiko bei Ta/T1-Tumoren (Jancke et al., 2011).

Bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit muss ebenfalls in Betracht gezogen werden, dass im Jahre 2007 ein Medikamentenwechsel beim Einsatz der PDD von 5-ALA auf HAL stattgefunden hat. Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen 5-ALA und HAL bezüglich des postoperativen Krankheitsverlaufs. In der Gruppe der Patienten mit 5-ALA kam es zwar im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit HAL im Nachbeobachtungszeitraum zu weniger Rezidivfällen (63,6% vs. 70,1%), zu weniger Progressionsfällen (0,0% vs. 9,1%) und zu einem geringerem Tumorspezifischen Versterben (0,0% vs. 3,9%), jedoch zeigten sich mit  $p > 0.26$  in allen durchgeführten Untersuchungen im gesamten betrachteten Kollektiv, nicht zuletzt aufgrund des kleinen Kollektivs bei 5-ALA ( $n=11$ ), keine signifikanten Unterschiede.

#### **4.3.4. PDD beim Kollektiv von Patienten mit CIS**

Die umfassenden Ergebnisse von Kausch et al. konnten durch eine weitere Studie in nordamerikanischen und europäischen Zentren bestätigt werden, wobei im Rahmen der Untersuchung 766 Ta/T1-Patienten mit erstdiagnostizierten Tumoren und Rezidiven nach Randomisation (Weißlicht vs. PDD-Arm) über einen 9-Monat-Zeitraum nachbeobachtet wurden. Es zeigte sich hierbei neben einer um 16,9% verbesserten Ta/T1-Tumorerkennung auch eine 21%ige Verminderung des Rezidivrisikos (36% vs. 46%) unter PDD, sowie ein um 46% verbesserter CIS-Nachweis bei insgesamt guter Verträglichkeit (Stenzl et al., 2009).

Allerdings liegen für den direkten Vergleich des isoliert betrachteten Kollektivs von Patienten mit der Erstdiagnose eines gleichzeitig vorliegenden CIS bei Harnblasenkarzinom in Bezug auf das Follow-up in dieser Form (Rezidiv- und Progressionsfreiheit sowie Tumorspezifisches Überleben) bis dato keine eindeutigen Daten vor. Colombo et al. beschrieben bereits 2007 die Notwendigkeit von Langzeitstudien und multizentrischen, prospektiven Daten um den wahren



Einfluss der PDD bei Patienten mit CIS auf Tumorrezidiv und –progression besser einschätzen zu können (Colombo et al., 2007).

Die vielfach beschriebene verbesserte Detektion von CIS unter PDD wurde in vorliegender Arbeit nicht untersucht. Es wurde vielmehr das Augenmerk auf den postoperativen Krankheitsverlauf der Patienten in Bezug auf Rezidiv, Progression und Tumorabhängiges Versterben gelegt, da hierüber keine zu dieser Arbeit vergleichbaren Ergebnisse vorliegen.

#### **4.3.4.1. Ermittelte Daten im CIS-Kollektiv**

Die ermittelten Ergebnisse zeigen, dass beim Vergleich der Patienten mit CIS, welche unter Weißlicht bzw. unter PDD zystoskopiert und detektiert wurden, kein Unterschied auf das rezidivfreie Überleben festgestellt werden kann. Die verbesserte Detektion mittels PDD scheint daher keinen Einfluss auf die rezidivfreien Zeiten bei Patienten mit CIS zu haben. Dies wurde bereits schon von Penkoff et. al. in einer ähnlichen Untersuchung, bei der die Fluoreszenzzystoskopie mittels 5-ALA mit der Weißlicht-Zystoskopie verglichen wurde, gezeigt. Die PDD zeigt dabei auch keinen signifikanten Einfluss auf das 12-Monate rezidivfreie Überleben der Patienten (70% vs. 62%) trotz der signifikant erhöhten Entdeckungsrate an CIS (54% vs. 0%) (Rübben et al., 2009).

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen allerdings interessanterweise einen signifikanten Unterschied beim Vergleich der progressionsfreien Zeiten von Patienten mit CIS welche unter WL bzw. unter PDD zystoskopiert wurden. Während in der Gruppe CIS+/PDD- die Zeitspanne zur Progression von 1-55 Monate reichte, zeigte die Gruppe CIS+/PDD+ eine Zeitspanne von 8-30 Monate ( $p=0.0346$ ). Eine Progression trat dabei bei 41,2% in der Gruppe CIS+/PDD- auf, während diese lediglich bei 9,1% der Patienten mit CIS+/PDD+ nachgewiesen werden konnte.

Auch beim Parameter des Tumorspezifischen Überlebens zeigte sich eine deutliche Tendenz zum verlängerten Intervall in der Gruppe der Patienten mit CIS+/PDD+ (4,5% vs. 29,4%).

#### **4.3.5. Auswirkungen des Auffindens eines CIS auf den weiteren Verlauf der TUR-B im Falle des Einsatzes der PDD**

Es erscheint dabei die Interpretation des Sachverhalts, dass mit PDD operierte Patienten mit CIS einen verbesserten Krankheitsverlauf zeigen, mit dem operativen Procedere erklärbar zu sein: Während das Auffinden des CIS im Weißlicht eher der im Rahmen der Resektion des sichtbaren Blasenkarzinoms durchgeführten Rando­mbiopsie des umgebenden Bereichs zu verdanken ist, und damit keineswegs mit der vollständigen Resektion der CIS-Areale verbunden ist, hat das Detektieren eines CIS-Areals mittels PDD dessen komplette Resektion, zumindest des unter PDD sichtbaren Bereichs, zur Folge; außer es handelt sich um eine panurotheliale oder ausgedehnt multilokuläre PDD-Positivität, sodass nur eine histologische Sicherung im Hinblick auf die generell dann notwendige Instillationstherapie erfolgt. Das Auffinden eines CIS-Areals innerhalb der TUR-B hat damit ein unterschiedliches weiteres Vorgehen zur Folge. Es kann davon ausgegangen werden, dass die komplette oder zumindest vollständigere Resektion eines CIS-Areals eine Verbesserung des postoperativen Krankheitsverlaufs bewirkt, wenngleich die Indikation zur BCG-Instillationstherapie hiervon leitliniengerecht nicht beeinflusst wird (Babjuk et al., 2013).

Insbesondere erscheint dies bei postoperativer Instillationstherapie mit BCG/Mitomycin zu gelten, wo im Falle eines unter Weißlicht detektierten CIS die Therapie mit einem verhältnismäßig großen verbleibenden CIS-Tumorareal und damit einer höheren Tumormasse zu kämpfen hat, während die unter PDD durchgeführte TUR-B der Instillationstherapie wesentlich weniger Tumorgewebe vorsetzt.

Das unterschiedlich operative Vorgehen scheint sich somit vorrangig auf die Progression der Tumoren und damit zusammenhängend auf das postoperative Überleben niederzuschlagen, zumindest konnten die hierfür ermittelten Daten den Einfluss auf die rezidivfreie Zeit nicht belegen.

#### **4.3.6. Potenziell differenziell detektierte Subgruppen des CIS**

Zumindest als Ansatzpunkt für nachfolgende – auch histologische und histomolekulare – Untersuchungen soll hier eine weitere potenzielle Ursache für den genannten Sachverhalt diskutiert werden. Eine Verbesserung der progressionsfreien Zeit und des Tumorabhängigen Versterbens ohne belegte Verbesserung der reinen Rezidivzeit legt die Vermutung nahe, dass die „Weißlicht- und PDD-detektierten“ individuellen CIS in ihrer Aggressivität nicht gleichwertig sind. Die unter Weißlicht detektierten CIS scheinen bei gleichem Rezidivverhalten einen aggressiveren Verlauf zu nehmen, also eine bereits primär aggressivere Tumorbilologie aufgewiesen zu haben, als die unter PDD detektierten.

Die unter WL gefundenen CIS sind entweder durch Randombiopsie oder durch Entnahme eines suspekten Areals offengelegt worden. Es soll postuliert werden, dass im WL auffällige CIS bereits fortgeschrittenere, d.h. aggressivere CIS-Subgruppen darstellen. Diese würden unter PDD auch detektiert, allerdings auch noch zusätzliche CIS die einer weniger aggressiveren und im WL nicht auffälligen Subgruppe angehören. Damit würden im Mittel durch Zuhilfenahme der PDD nicht nur mehr CIS gefunden, sondern auch vermehrt solche, die eine weniger aggressive Tumorbilologie zeigen.

Die beiden genannten potenziellen Hypothesen des unterschiedlichen Krankheitsverlauf machen deutlich, dass zusätzlich zur verbesserten Detektionsrate bei der PDD, auch die Art der Detektion im Sinne eines vollständigeren Erfassens des CIS (und möglicherweise bereits seiner weniger aggressiven „Frühformen“) eine wesentliche prognostische Rolle beim CIS und seiner Diagnostik mittels PDD spielt.

## 4.4. Eigenschaften des Patientenkollektivs

Da die Ergebnisse solcher Nachbeobachtungsuntersuchungen stark vom Kollektiv und den gewählten follow-up Parameterdefinitionen abhängig sind, sollen an dieser Stelle die Eigenschaften des untersuchten Kollektivs bewertet werden.

### 4.4.1. Altersverteilung im Gesamtkollektiv

Aufgrund der hohen Latenzzeit des Harnblasenkarzinoms befinden sich diese Patienten hauptsächlich im höheren Lebensalter, mit einer deutlichen Zunahme an Neuerkrankungen ab der 5. Lebensdekade (siehe Abb. 9). Immer wieder können jedoch auch Fälle von sehr jungen Patienten vorkommen, so auch im vorliegenden Kollektiv.

Das Durchschnittsalter des untersuchten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 70,3 Jahre (Median 71). Frauen und Männer unserer Studie waren zum Zeitpunkt der Operation im Rahmen des erstdiagnostizierten Harnblasenkarzinoms am häufigsten zwischen 61 und 80 Jahren alt. Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt laut Krebsregister bei 73 Jahren für Männer und bei 77 Jahren für Frauen (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012). Diese Angaben sind der Altersverteilung unseres Patientengutes ähnlich. Die Männer im vorliegenden untersuchten Kollektiv waren durchschnittlich 69,7 Jahre alt (Median 70), Frauen 72,9 Jahre (Median 71). Der Abstand vergrößert sich jedoch etwas, da in der vorliegenden Studie nicht das eigentliche Erkrankungsalter, sondern das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation erfasst wurde. Neben dem Robert-Koch-Institut (RKI) (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012) beschreiben auch andere Autoren einen Altersgipfel innerhalb der 7. Lebensdekade (Helpap und Giesbert, 1982; Javadpour und Mostofi, 1969; Witjes und Debruyne, 1989). Diese festgestellte Diskrepanz bezüglich des Erkrankungsalters der Patienten in unterschiedlichen Studien ist vermutlich auf eine bei monozentrischen Studien stattgehabte Patientenselektion zurückzuführen. Eine

solche Selektion ist bei den Daten des RKI, welche alle gemeldeten Krebsfälle in Deutschland einbezieht, auszuschließen.

#### **4.4.2. Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv**

Unser von 2002 bis 2009 nachbeobachtetes Patientenkollektiv bestand aus 151 Männern und 35 Frauen, was einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 4,3:1 entspricht. Dies ist auch die typische in der aktuellen Literatur zu findende Geschlechterverteilung bei Harnblasenkarzinomen (Jemal et al., 2010; Mungan et al., 2000a; Mungan et al., 2000b).

Für das deutlich häufigere Auftreten von Urothelkarzinomen bei Männern gibt es derzeit keine einheitliche Theorie, eine höhere Karzinogenexposition in Form von Tabakkonsum und Industriechemikalien ist jedoch als mögliche Ursache akzeptiert. Trotz der weiterhin deutlich höheren Anzahl männlicher Raucher, wird die geschlechtsspezifische Lücke immer kleiner (Lloyd-Jones et al., 2010). Bei Frauen wird zwar die Gesamtzahl der Erkrankten geringer berichtet als bei Männern, dafür wird hier allerdings ein im Vergleich schwererer Verlauf beobachtet. Möglicher Grund dafür könnte die größere Bandbreite an Differenzialdiagnosen einer Hämaturie bei Frauen sein, und dass somit die Diagnose eines Harnblasenkarzinoms häufig fälschlicherweise später gestellt wird. Des Weiteren könnte der Anteil an aggressiven Tumoren bei Frauen aufgrund genetischer Faktoren grundsätzlich höher sein als bei Männern (McGrath et al., 2006). Horstmann et al. konnten beim muskelinfiltrierten Harnblasenkarzinom zeigen, dass Frauen eine schlechtere Überlebensrate als Männer hatten (Horstmann et al., 2008).

#### **4.4.3. Krankheitsverläufe im Gesamtkollektiv**

Durch die in 2.1.1.1. definierten Einschlusskriterien zur durchgeführten Studie entstand ein Patientenkollektiv mit einem überdurchschnittlich hohen Anteil von Patienten mit gleichzeitig vorliegendem CIS. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit scheinen daher einen vergleichsweise schlechteren Krankheitsverlauf, als andere Detektionsstudien mit hohem Anteil von Patienten ohne gleichzeiti-

ges CIS, aufzuzeigen (Nguyen und Jones, 2008; Pawinski et al., 1996; Sylvester, 2006).

#### **4.4.4. Rekrutierung des Gesamtkollektivs**

Das Kollektiv der vorliegenden Arbeit hat dabei die Eigenschaften eines Zuweiser-Uniklinik-Kollektivs, das sich vom klassischen Erstkontaktkollektiv niedergelassener Institutionen maßgeblich unterscheidet. Dieser Sachverhalt wird im Punkt „Limitation der vorliegenden Arbeit“ in 4.6. näher beleuchtet.

### **4.5. Zusätzliche Einflussparameter auf den Krankheitsverlauf nach der operativen Therapie**

#### **4.5.1. Patientenalter**

Die Daten der vorliegenden Arbeit in Abb. 26 zeigen einen tendenziell sichtbaren Einfluss des höheren Lebensalters auf die Rezidivrate im Gesamtkollektiv, unabhängig vom gleichzeitigen Vorliegen eines CIS und dem durchgeführten diagnostischen Verfahren ( $p=0.5035$ ). Die Anwendung der PDD scheint somit einen geringeren Einfluss auf die Rezidivfreiheit zu nehmen als dies für das Patientenalter der Fall ist. Ursächlich hierfür könnten weitere gleichzeitig vorliegende Erkrankungen, wie beispielsweise der bereits genannte Diabetes mellitus, Multimorbidität usw., sein. Auch scheinen jüngere Patienten eine konsequentere Nachsorge zu betreiben als ältere Patienten, was ebenfalls Auswirkungen auf den postoperativen Krankheitsverlauf nehmen kann.

Bei Betrachtung der Wahrscheinlichkeit für Progressfreiheit (Abb. 27) scheinen im Besonderen jüngere Patienten von der PDD-Anwendung zu profitieren. Dabei kam es lediglich bei 2,4% der Patienten zu einer Progression im Nachbeobachtungszeitraum, hingegen bei 12,8% unter Weißlicht ( $p=0.2751$ ).

In Abb. 28 ist in Bezug auf das Tumorabhängige Versterben sichtbar, dass hier insbesondere ältere Patienten von der PDD-Anwendung profitieren. 15,7% der älteren Patienten mittels Weißlicht verstarben nach Auswertung tumorabhängig, lediglich 4,2% der Patienten unter PDD-Anwendung ( $p=0.0631$ ). Die Ursache für die erhöhten Sterberaten bei älteren Patienten könnte auch darin zu finden sein, dass Patienten welche tumorunabhängig verstorben sind zur Gruppe der tumorspezifisch Verstorbenen zugerechnet wurden. Die Wahrscheinlichkeit dieser Subgruppe zu versterben ist natürlicherweise höher als die der jüngeren Patienten. Ebenfalls könnte sich der negative Einfluss von CIS und höherem Alter addieren und als Grund dieser schlechten Prognose angesehen werden.

#### **4.5.2. Einsatz postoperativer Instillationstherapie**

Ob eine postoperative BCG-Therapie oder eine intravesikale Chemotherapie durchgeführt wurde, konnte in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht hinreichend evaluiert werden. Böhle und Bock verglichen die therapeutische Wirksamkeit von BCG mit Mitomycin C (MMC) bei Ta/T1-Tumoren über ein medianes Follow-up von 26 Monaten. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von BCG im Vergleich zu MMC in Bezug auf die Tumorprogression. Eine Metaanalyse von Sylvester et al. zeigt ebenso, dass die BCG-Therapie (über einen kurzen Nachbeobachtungszeitraum) die Tumorprogressionsrate im Vergleich zu intravesikaler Chemotherapie oder einer anderer Immuntherapie um 35% reduziert. Das intravesikale Procedere scheint daher einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf dieser Patienten nehmen zu können.

#### **4.5.3. Einfluss des CIS-begleitenden Harnblasenkarzinoms**

Der Einfluss des CIS begleitenden Tumors wurde bereits in Punkt 4.2.2. diskutiert. Es stellt sich dabei die Frage, ob dies in Zeiten der PDD weiterhin in gleichem Maß gilt, da möglicherweise auch diese Tumoren mittels der PDD vollständiger reseziert werden können.

## **4.6. Limitation der vorliegenden Arbeit**

### **4.6.1. Patientenkollektiv**

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv muss in seiner Zusammensetzung als durch die besonderen Gegebenheiten einer universitären Einrichtung geprägt betrachtet werden. Gerade Patienten mit Verdacht auf ein parallel auftretendes CIS bei Erstdiagnose eines superfiziellen Harnblasenkarzinoms können aufgrund des potenziell kritischen Verlaufs von niedergelassenen Urologen überdurchschnittlich häufig in die universitäre Einrichtung überwiesen worden sein. Weiterhin auch Patienten mit schwerwiegenderen Allgemeinerkrankungen welche einer stationären postoperativen Überwachung bedurften bzw. auch bettlägerige oder körperlich behinderte Patienten welche bei niedergelassenen Kollegen nicht operiert werden konnten.

### **4.6.2. Potenzieller operatorsabhängiger Einfluss**

Individuelle Erfahrung der Durchführenden und Vertrautheit mit dem Procedere müssen in solchen Vergleichsstudien stets in Betracht gezogen werden. Weiterhin kann die Anwendung einer modernen Methodik die Motivation des entsprechenden Operators überdurchschnittlich erhöhen und damit allein zu einem verbesserten individuellen Ergebnis führen.

Trotz gewissenhaften Arbeitens von Seiten der Operateure und entsprechend angepasstem Einsatz des Operationsverfahrens könnte es bei einigen Patienten im Kollektiv trotzdem nicht zum Nachweis eines gleichzeitig vorliegenden CIS bei Erstdiagnose des superfiziellen Harnblasenkarzinoms gekommen sein, was Einfluss auf die statistisch signifikanten Ergebnisse dieser Arbeit nehmen könnte. Die Nichterkennung von CIS hätte dazu geführt, dass diese Patienten nun in der Vergleichsgruppe der Patienten ohne CIS nachbeobachtet worden wären, und damit in der statistischen Auswertung zu einer verringerten Signifikanz der Vergleiche in Bezug auf die Anwesenheit von CIS geführt hätten.



### **4.6.3. Retrospektives Studiendesign**

Bei den für diese Arbeit zugrunde liegenden Daten handelt es sich um retrospektiv ausgewertete Patienteninformationen. Diese wurden in der klinischen Routine ohne gezielte Fragestellung erhoben. Die entsprechende routinemäßige – und damit nicht standardisierte - Dokumentation bietet Möglichkeiten der ungenauen und missverständlichen Interpretation.

### **4.6.4. Potenzieller Bias bei der Erhebung der Krankheitsverläufe**

Als limitierend stellte sich bei der Erhebung des Follow-up der jeweiligen Patienten heraus, dass diese, vor allem im hohen Alter, häufig keine aktive, regelmäßige Vorsorge mehr beim niedergelassenen Urologen betreiben. Gerade bei bettlägerigen Patienten und Patienten in Alten- und Pflegeheimen stellt dies ein nicht zu vernachlässigendes Problem dar. Dies führt zwangsläufig, im Falle eines sich klinisch manifestierenden Rezidivs, zu einem unter Umständen längeren vermeintlich rezidivfreien Intervalls, und damit zu einer fehlerhaften Dokumentation. Kam es postoperativ zu einem Rezidiv bzw. Progress, war besonders die Beantwortung der Histologie bei der Telefonbefragung, sofern es die Datenlage nicht anderweitig erlaubte, kompliziert. Einige Patienten hatten die für uns notwendigen Informationen nicht mehr im Gedächtnis bzw. auch keine relevanten schriftlichen Informationen vorliegen. In diesen Fällen wurde daraufhin mit einfachen Fragen versucht, ob beispielsweise „der wieder aufgetretene Tumor gleich dem alten sei oder nun aggressiver, nun auch die Muskulatur betrifft“ etc., die notwendigen Informationen über die Histologie zu gewinnen.

## 5. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Arbeit bestätigen die bereits in der Literatur berichteten Daten bei Vorliegen eines CIS auf den klinischen Verlauf von Patienten mit erstdiagnostiziertem Harnblasenkarzinom in Bezug auf Rezidiv, Progression sowie Tumorspezifisches Überleben. Das Kollektiv der vorliegenden Arbeit stellt sich dabei homogener als diejenigen vieler bereits publizierter Arbeiten dar, da ausschließlich Patienten mit Erstdiagnose eingeschlossen worden sind.

Nicht bestätigt werden konnte der in der Literatur beschriebene signifikante Einfluss der PDD auf rezidiv- und progressionsfreie Zeiten sowie das tumorspezifische Versterben im Gesamtkollektiv der Patienten (ohne und mit CIS). Die vielfach beschriebene verbesserte Detektion mittels PDD scheint zwar keinen Einfluss auf die rezidivfreien Zeiten bei Patienten mit CIS zu haben, interessanterweise konnten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit jedoch einen signifikanten Unterschied beim Vergleich der progressionsfreien Zeiten von Patienten mit CIS welche unter Weißlicht bzw. unter PDD zystoskopiert wurden, aufzeigen. Auch beim Parameter des Tumorspezifischen Überlebens zeigte sich eine deutliche Tendenz zum verlängerten Intervall in der Gruppe der Patienten mit CIS+/PDD+. Die Interpretation des Sachverhalts, dass mittels PDD operierte Patienten mit CIS einen verbesserten Krankheitsverlauf zeigen, scheint dabei mit dem operativen Procedere und der kompletten bzw. vollständigeren Resektion des CIS-Areals erklärbar zu sein, und sich somit vorrangig auf die Progression der Tumoren und damit zusammenhängend auf das postoperative Überleben niederzuschlagen. Weiterhin sind Hinweise gegeben, dass im WL auffällige CIS vorrangig fortgeschrittenere, d.h. aggressivere CIS-Subgruppen darstellen. Diese würden unter PDD auch detektiert, allerdings auch noch zusätzliche CIS die einer weniger aggressiveren und im WL nicht auffälligen Subgruppe angehören. Nach dieser Theorie würden im Mittel durch Zuhilfenahme der PDD nicht nur mehr CIS gefunden, sondern auch vermehrt solche, die eine weniger aggressive Tumorbiologie zeigen. Zusätzlich zur verbesserten Detektionsrate bei PDD scheint somit auch die Art der Detektion im Sinne eines vollständigeren Erfassens des CIS (und möglicherweise bereits seiner weniger aggressiven

„Frühformen“) eine wesentliche prognostische Rolle beim CIS und seiner Diagnostik mittels PDD zu spielen.

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen des Weiteren einen tendenziell sichtbaren Einfluss des höheren Lebensalters auf die Rezidivrate im Gesamtkollektiv, unabhängig vom gleichzeitigen Vorliegen eines CIS und dem durchgeführten diagnostischen Verfahren. Bei Betrachtung der Wahrscheinlichkeit für Progressfreiheit scheinen im Besonderen jüngere Patienten von der PDD-Anwendung zu profitieren, in Bezug auf das tumorabhängige Versterben scheinen insbesondere ältere Patienten von der PDD zu profitieren.

Die hier für das Kollektiv von Patienten ermittelten Daten zur prognostischen Wertigkeit der PDD sollten allerdings an einem größeren Patientenkollektiv weiter evaluiert und validiert werden.

## 6. Zusammenfassung

Beim nichtinvasiven Harnblasenkarzinom ist das zusätzliche Vorliegen eines Carcinoma in situ (CIS) als ungünstiger prognostischer Faktor bekannt. Dieses kann allerdings in der konventionellen Weißlichtzystoskopie (WL) leicht übersehen werden. Der Einsatz der Photodynamischen Diagnostik (PDD) zeigte hierbei bereits sowohl eine verbesserte Detektion, als auch prognostische Relevanz bei Ta/T1-Tumoren. Für das CIS sind verbesserte Detektionsraten bei PDD berichtet, allerdings ist der Einfluss dieser Methode auf die individuelle Prognose bei CIS nur wenig untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation des multifaktoriellen Einflusses eines zusätzlichen CIS und der Anwendung der PDD auf den postoperativen Krankheitsverlauf von Patienten mit erstdiagnostiziertem nichtinvasivem Harnblasenkarzinom.

Es wurden 186 Patienten (medianes Alter 71 Jahre, 151 männlich / 35 weiblich, anfängliches Gesamtkollektiv n=1308 Patienten) mit Erstdiagnose eines NMUKB (nicht-muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase) (140 \*pTa, 46 \*pT1, 72 \*G1, 77 \*G2, 30 \*G3), die zu 20,9% ein zusätzliches CIS aufwiesen und zu 47,5% mittels PDD zystoskopiert und transurethral reseziert wurden, bezüglich ihres individuellen Krankheitsverlaufs evaluiert (medianes Follow-up 43, Range 7-126 Monaten).

Für 73,7% der Patienten wurde ein Rezidiv, für 9,7% ein Progress und für 7,5% Tumorabhängiges Versterben dokumentiert. Patienten mit CIS zeigten signifikant kürzere Zeiten bis zum Rezidiv ( $p=0.0061$ ), zur Progression ( $p=0.0005$ ) und zum Tumorspezifischem Versterben ( $p=0.0262$ ). Zwischen Patienten mit und ohne PDD (unabhängig vom Tumorstadium) ergaben sich **keine Unterschiede** bezüglich des rezidiv-, progressionsfreien oder des Tumorspezifischen Überlebens (alle  $p>0.4$ ); auch nicht im Subkollektiv der Patienten ohne CIS (alle  $p>0.39$ ). Bei der Subgruppe der Patienten mit CIS zeigte sich dabei für PDD+/PDD- interessanterweise **kein Unterschied** bezüglich des rezidivfreien Überlebens ( $p=0.85$ ), jedoch ein **signifikanter Unterschied für den Progress** ( $p=0.03$ ) **und eine Tendenz zu längerem Tumorspezifischem Überleben** ( $p=0.17$ ). **Auch bei der Nachbeobachtung der Patienten unter Einbezug**

des diagnostischen Vorgehens und des Vorliegens eines CIS zeigten sich für progressionsfreie Zeiten ( $p < 0.0001$ ) und Tumorspezifisches Überleben ( $p = 0.04$ ) signifikante Unterschiede. Es zeigte sich weiterhin bei Vergleich der Krankheitsverläufe in Abhängigkeit des diagnostischen Verfahrens und des Alters eine Tendenz zu einer längeren rezidivfreien ( $p = 0.50$ ) und progressionsfreien Zeit ( $p = 0.27$ ) sowie zu längerem Tumorspezifischen Überleben ( $p = 0.06$ ) bei Patienten mit Alter  $<$  Median.

Die vorliegende Arbeit beschreibt erstmals den Einfluss von gleichzeitigem Vorhandensein eines CIS auf das Tumorspezifische Überleben bei erstdiagnostiziertem superfiziellem Harnblasenkarzinom. **Der Einsatz der PDD resultierte im Kollektiv der Patienten der Hochrisikogruppe mit gleichzeitigem CIS in einer Verbesserung der progressionsfreien Zeit und des Tumorspezifischen Überlebens, wohingegen das Eintreten eines Rezidivs nicht beeinflusst wurde.**

Einerseits scheint die mögliche Ursache für die gefundenen Sachverhalte mit dem operativen Procedere und der kompletten bzw. vollständigeren Resektion des CIS-Areals unter PDD erklärbar zu sein. Andererseits sind Hinweise gegeben, dass im WL auffällige CIS bereits fortgeschrittenere, aggressivere CIS-Subgruppen darstellen. Unter Verwendung der PDD würden noch zusätzliche CIS, die einer weniger aggressiveren und im WL nicht auffälligen Subgruppe angehören, detektiert. Die Art der Detektion im Sinne eines vollständigeren Erfassens des CIS (und möglicherweise bereits seiner weniger aggressiven „Frühformen“) sowie der daraus resultierenden kompletten bzw. vollständigeren Resektion des CIS-Areals scheint neben der verbesserten Detektionsrate bei PDD eine wesentliche prognostische Rolle zu spielen.

Damit sind neue Erkenntnisse für die Klinik des CIS dargelegt, die einen potenziellen Einfluss auf Diagnostik und Therapie des NMUKB mit CIS nehmen können.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CCC	Comprehensive Cancer Center des Klinikums Tübingen
CIS	Carcinoma in situ
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ED	Erstdiagnose
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EORTC	European Organisation of Research and Treatment of Cancer
et al.	et alii (lat. für: und andere)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
HAL	Hexaminolävulinat
Hexvix <sup>®</sup>	Hexaminolävulinat (Fa. Photocure ASA, Oslo, Norwegen)
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall
Med.	Medianes
MMC	Mitomycin C
MRT	Magnetresonanztomographie
Nm	Nanometer
NMP22	nukleäres Matrixprotein 22
NMUKB	nicht-muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase
PDD	Photodynamische Diagnostik
PFS	Progression-free survival

---

pT	pathologisch gesicherte Tumorausdehnung
PUNLMP	papilläre urotheliale Präkanzerosen
RCT	Radiochemotherapie
RKI	Robert-Koch-Institut
RFS	Recurrence-free survival
Std	Standardabweichung
Tis	Carcinoma in situ
TNM-Klassifikation	Tumor-Nodulus-Metastasen-Klassifikation
TSÜ	Tumorspezifisches Überleben
TUR	transurethrale Resektion
TUR-B	transurethrale Resektion der Blase
TTE	Time to event
UICC	Union International Contre le Cancer
WHO	World Health Organisation
WL	Weißlicht

## 8. Literaturverzeichnis

Abascal Junquera JM, Hevia Suárez M, Abascal García JM, Estébanez C, Astudillo A, Abascal R, 2008. Initial experience in the diagnosis and treatment of superficial bladder tumors with Hexvix. *Arch Esp Urol*, 61(4):475-82; discussion 482-3.

Althausen AF, Prout jr GR, Daly JJ, 1976. Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *Journal of Urology*, 116(5):575-580.

Anastasiou I, Mygdalis V, Mihalakis A, Adamakis I, Constantinides C, Mitropoulos D, 2010. Patient awareness of smoking as a risk factor for bladder cancer. *Int Urol Nephrol*, 42(2):309-14.

Aydin M, Tandogdu Z, Kurtulus FO, Avci E, Fazlioglu A, Cek M, 2010. A prospective evaluation of second transurethral resection in non-muscle invasive bladder tumors. *J BUON*, 15(3):514-7.

Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, Van Rhijn B, Compérat E, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, Rouprêt M, 2013. EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). *European Association of Urology*.

Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J 2008. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 54(2):303-14.

Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, Rouprêt M, 2012. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Actas Urol Esp*, 36(7):389-402.

Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, Rouprêt M, 2012. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). *European Association of Urology*.

Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, Rouprêt M, 2011. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 59(4):584-94.

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 Int*, 96(6):798-802.

Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH, 1996. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MR imaging and a comparison with CT. *Eur Radiol*, 6(2):129-133.



Bergeron A, Champetier S, LaRue H, Fradet Y, 1996. MAUB is a new mucin antigen associated with bladder cancer. *J Biol Chem*, 271(12):6933-40.

Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjønneland A, Overvad K, Chapelon FC, Nagel G, Chang-Claude J, Bergmann MM, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Oikonomou E, Berrino F, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny L, Gram IT, Braaten T, Lund E, Gonzalez CA, Berglund G, Allen N, Roddam A, Bingham S, Riboli E, 2006. Tobacco smoke and bladder cancer-in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 119(10):2412-6.

Böhle A, Bock PR, 2004. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 63(4):682-6; discussion 686-7.

Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffoux C, Sylvester RJ, 2002. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*, 41(5):523-31.

Budman LI, Kassouf W, Steinberg JR 2008. Biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2(3):212-21.

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(6):1282-6.

Burgués JP, Conde G, Oliva J, Abascal JM, Iborra I, Puertas M, Ordoño F, 2011. Hexaminolevulinate photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer: experience of the BLUE group. *Actas Urol Esp*, 35(8):439-45.

Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA, 2003. Delaying radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol*, 170(4 Pt 1):1085-1087.

Colombo R, Naspro R, Bellinzoni P, Fabbri F, Guazzoni G, Scattoni V, Losa A, Rigatti P, 2007. Photodynamic diagnosis for follow-up of carcinoma in situ of the bladder. *Ther Clin Risk Manag*, 3(6):1003-7.

Compérat E, Jacquet SF, Varinot J, Conort P, Roupret M, Chartier-Kastler E, Bitker MO, Witjes JA, Cussenot O, 2013. Different subtypes of carcinoma in situ of the bladder do not have a different prognosis. *Virchows Arch*, 462(3):343-8.

Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP, 2007. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*, 99:1363-70.

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. *J Urol*, 174(6):2129-33, discussion 2133.

Demir MA, Ryd W, Aldenborg F, Holmang S, 2003. Cytopathological expression of different types of urothelial carcinoma in situ in urinary bladder washings. *BJU Int*, 92(9):906-10.

Denzinger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, Filbeck T, 2007. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology*, 69(4):675-9.

Der Reisende, 2005. "Blasenkrebs". [Online im Internet:] URL: [http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:TNM\\_Blasenkrebs.JPG&filetime\\_stamp=20090402063050](http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:TNM_Blasenkrebs.JPG&filetime_stamp=20090402063050) [Stand: 14.04.2014, 16:20]

Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H, 2006. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 175(5):1641-4.

Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, Jonges TN, van Swol CF, Bosch JL, 2010. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*, 57(4):655-60.

Fossa SD, Ous S, Berner A, 1991. Clinical significance of the 'palpable mass' in patients with muscle infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol*, 67(1):54-60.

Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, Droller MJ, Group PC B302/01 Study, 2007. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol*, 178(1):68-73.

Frohneberg D, 2007. Muskelinvasives Harnblasenkarzinom: Teil 3 der Serie zum Harnblasenkarzinom. *Dtsch Arztebl*, 104(13): A-868 / B-767 / C-738.

Gasser T, 2008. *Basiswissen Urologie*, S. 97, 4. Auflage ed. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Getzenberg RH, 1994. Nuclear matrix and the regulation of gene expression: tissue specificity. *J Cell Biochem*, 55(1):22-31.

Goebell PJ, Vom Dorp F, Rödel C, Frohneberg D, Thüroff JW, Jocham D, Stief C, Roth S, Knüchel R, Schmidt KW, Kausch I, Zaak D, Wiesner C, Miller K, Sauer R, Rübber H, 2006. Noninvasive and invasive bladder cancer: diagnostics and treatment. *Urologe A*, 45(7):873-84.

Goh AC, Lerner SP, 2009. Application of new technology in bladder cancer diagnosis and treatment. *World J Urol*, 27(3):301-7.

Griffiths TR, Charlton M, Neal DE, Powell PH, 2002. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol*, 167(6):2408-12.

Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA, 2003. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*, 170(2 Pt 1):433-7.

Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, Morales A, Presti J, Ritenour C, Nseyo U, Droller MJ, Group PC B302/01 Study, 2007. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol*, 178(1):62-7.

Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, Mynderse LA, Kriegmair M, Witjes JA, Soloway MS, Karl A, Burger M, 2012. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol*, 188(1):58-62.

Hautmann R., Huland H., 2006. *Urologie*, S. 202-212, 3. Auflage ed. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Helpap B, Giesbert A, 1982. Grading and Staging of urinary bladder carcinomas. *Dtsch Med Wochenschr*, 107(34):1274-1279.

Herr HW, 2000. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol*, 163(1):60-2.

Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, Crawford ED, 2004. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol*, 15;22(14):2781-9.

Holmang S, Johansson SL, 2002. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*, 167(4):1634-7.

Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, Stenzl A, 2008. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. *Gend Med*, 5(4):385-94.

Houghton BB, Chalasani V, Hayne D, Grimison P, Brown CS, Patel MI, Davis ID, Stockler MR, 2012. Intravesical chemotherapy plus bacille Calmette-Guérin

in non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review with meta-analysis. *BJU Int*, 10.1111/j.1464-410X.2012.11390.x.

Hueper WC, Wiley FH, Wolfe HD, 1938. Experimental production of bladder tumours in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J Indust Hyg Toxicol*, 20 (1): 46.

Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, Hofstetter A, Hartmann A, Knuechel R, Karl A, Tritschler S, Zaak D, 2007. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 69(2):260-4.

Hwang EC, Kim YJ, Hwang IS, Hwang JE, Jung SI, Kwon DD, Park K, Ryu SB, 2011. Impact of diabetes mellitus on recurrence and progression in patients with non-muscle invasive bladder carcinoma: a retrospective cohort study. *Int J Urol*, 18(11):769-76.

Jakse G, Hall R, Bono A, Hörtl W, Carpentier P, Spaander JP, van der Meijden AP, Sylvester R, 2001. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol*, 40(2):144-50.

Jakse G, Stöckle M, Lehmann J, Otto T, Krege S, Rübber H, 2007. Metastasiertes Harnblasenkarzinom: Teil 5 der Serie zum Harnblasenkarzinom, *Dtsch Arztebl*, 104(15): A-1024 / B-910 / C-866.

Jancke G, Rosell J, Jahnson S, 2011. Impact of tumour size on recurrence and progression in Ta/T1 carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 45(6):388-92.

Javadpour N, Mostofi FK, 1969. Primary epithelial tumors of the bladder in the two first decades of life. *J Urol*, 101(5): 706-710.

Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E, 2010. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin*, 60: 277-300.

Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmström PU, Jocham D, Brennhovd B, Johansson E, Gärtner T, Lange N, van den Bergh H, Leisinger HJ, 2003. Hexyl aminolevulinic acid fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer-a multicenter study. *J Urol*, 170(1):226-9.

Jocham D, Stepp H, Waidelich R, 2008. Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur Urol*, 53(6):1138-48.

Kaasinen E, Wijkström H, Malmström PU, Hellsten S, Duchek M, Mestad O, Rintala E, 2003. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. *Eur Urol*, 43(6):637-45.

Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, Prior P, Neal F, Karjalainen S, Bell J, 1995. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer*, 63(1):1-6.

Kaplan EL, Meier P, 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53, 457-481.

Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, Jocham D, Ziegler A, Vonthein R, 2010. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*, 57(4):595-606.

Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, Jocham D, Ziegler A, Vonthein R, 2010. Fluorescence diagnosis in patients with non-muscle invasive bladder cancer: results of a metaanalysis. *Aktuelle Urol*, 41(3):171-7.

Kiemeney LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Debruyne FM, Verbeek AL, 1994. Dysplasia in normal-looking urothelium increases the risk of tumour progression in primary superficial bladder cancer. *Eur J Cancer*, 30A(11):1621-5.

Kim HL, Steinberg GD, 2000. The current status of bladder preservation in the treatment of muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 164(3 Pt 1):627-32.

Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeney L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J 2005. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*, 66(6 Suppl 1):4-34.

Kriegmair M, Baumgartner R, Knüchel R, Stepp H, Hofstädter F, Hofstetter A, 1996. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol*, 155(1):105-9; discussion 109-10.

Lamm DL, 1992. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 19(3):499-508.

Lamm SH, Engel A, Penn CA, Chen R, Feinleib M, 2006. Arsenic cancer risk confounder in southwest Taiwan data set. *Environ Health Perspect*, 114(7):1077-82.

Lammers RJ, Witjes WP, Hendricksen K, Caris CT, Janzing-Pastors MH, Witjes JA, 2011. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 60(4):713-20.

Librenjak D, Novaković ZS, Milostić K, 2012. Carcinoma in situ of urinary bladder: incidence, treatment and clinical outcomes during ten-year follow-up. *Acta Clin Croat*, 51(2):201-7.

Liedl B, Zaak D, Schwaibold H, Hungerhuber E, Zimmermann F, Treiber U, Weiss M, 2003. Manual Urogenitale Tumoren des Tumorzentrum München, S.43-78, 3. Auflage ed. Zuckschwerdt Verlag, München.

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, 2010. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121(7):e46-e215.

Losa A, Hurle R, Lembo A., 2000. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol*, 163(1):68-72.

Mariappan P, Smith G, 2005. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol*, 173(4):1108-11.

McGrath M, Michaud DS, De Vivo I, 2006. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *J Epidemiol*, 163(3):236-44.

Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saïghi D, Debré B, 2003. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol*, 43(3):241-5.

Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J, 2000a. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*, 164(4):1183-7.

Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J, 2000c. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol*, 164(3 Pt 1):680-4.

Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodríguez J, 2000b. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*, 163(1):73-8.

Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, Visser O, Coebergh JW, Witjes JA, Kiemeny LA, 2000a. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. *Urology*, 55(6):876-80.

Mungan NA, Kiemeny LA, van Dijck JA, van der Poel HG, Witjes JA, 2000b. Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology*, 55(3):368-71.

Muto S, Nakajima A, Horiuchi A, Inoue M, China T, Saito K, Isotani S, Hisasue SI, Yamaguchi R, Ide H, Horie S, 2013. Maintenance Therapy with Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Patients with Intermediate- or High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Jpn J Clin Oncol*.

Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, Corvin S, Hennenlotter J, Adam M, Sievert KD, Stenzl A, Kuczyk MA, 2007. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol*, 25(4):401-405.

Nguyen CT, Jones JS, 2008. Defining the role of NMP22 in bladder cancer surveillance. *World J Urol*, 26(1):51-8.

Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A, 2002. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract*, 10(6):311-22.

Patschan O, Horstmann M, Thomas C, Schlemmer HP, Stenzl A, 2008. Diagnostik von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts. *Urologe A*, 47(11):1487-96.

Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffoux C, van der Meijden A, Parmar MK, Bijnens L, 1996. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol*, 156(6):1934-40, discussion 1940-1.

Pitard A, Brennan P, Clavel J 2001. Cigar, pipe, and cigarette smoking and bladder cancer risk in European men. *Cancer Causes Control*, 12: 551–6.

Rathert S, Roth S, 2007. *Urinzytologie: Praxis und Atlas*, 4. Auflage ed. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Rink M, Furberg H, Zabor EC, Xylinas E, Babjuk M, Pycha A, Lotan Y, Karakiewicz PI, Novara G, Robinson BD, Montorsi F, Chun FK, Scherr DS, Shariat SF, 2013. Impact of Smoking and Smoking Cessation on Oncologic Outcomes in Primary Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 63(4):724-32.

Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. [Online im Internet:] URL: [http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2012/krebs\\_in\\_deutschland\\_2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile) [Stand: 13.02.2014, 09:34]

Rübben H, vom Dorp F, Eisenhardt A, Goebell PJ, Gschwend J, Jäger T, Jakse G, Jocham D, Krege S, Lümmer G, Otto T, Rettenmeier A, Rödel C, Sauer R, Schenck M, Schmid KW, Stief C, Stöckle M, Zaak D, 2009. *Uroonkologie*, S. 396 ff., 5. Auflage ed. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M, 2004. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol*, 171(1):135-8.

Scholz M, Bucher A, De Santis M, Klimpfner M, 2010. Leitlinie Blasenkarzinom. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*, 17 (3), 22-30.

Schumacher MC, Holmäng S, Davidsson T, Friedrich B, Pedersen J, Wiklund NP, 2010. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol*, 57(2):293-9.

Sengupta N , Siddiqui E, Mumtaz FH 2004. Cancers of the bladder. *J R Soc Health*, 124(5):228-229.

Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Lerner S.P, 2006. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*, 176:2414-22.

Shen P, Yang J, Wei W, Li Y, Li D, Zeng H, Wang J, 2012. Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 110(6 Pt B):E209-15.

Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP, Fennessy FM, Taplin ME, Van den Abbeele AD, 2011. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. *AJR Am J Roentgenol*.

Sökeland J, Schulze H, Rübber H 2007. Taschenlehrbuch Urologie, 14. Auflage ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York.

Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S, 2000. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 164(3 Pt 1):685-9.

Stein JP, Skinner DG, 2003. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int*, 92(1):12-7.

Stenzl A, 2009. Bladder cancer: work in progress. *Curr Opin Urol*, 19(5):486-7.

Stenzl A , Penkoff H , Dajc-Sommerer E , Zumbraegel A , Hoeltl L , Scholz M , Riedl C , Bugelnig J , Hobisch A , Burger M , Mikuz G , Pichlmeier U, 2011. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy : A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 117(5):882-3.

Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, Kriegmair M, Karl A, Shen Y, Grossman HB, 2010. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 184(5):1907-13.



Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA, 2009. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol*, 55(4):815-25.

Stenzl A, Roessler W, Fradet Y, Mynderse L, Soloway M, Kriegmair M, Witjes F, Grossman H, 2009. Hexvix fluorescence cystoscopy improves detection and resection of papillary bladder cancer and reduces early recurrence: A multicentre, prospective, randomized study," Poster Session", 24th Annual EAU Congress, Stockholm, Sweden.

Stief C, Zaak D, Stöckle M, Studer U, Knuechel R, Rödel C, Sauer R, Rubben H, 2006. Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms - Standards und Perspektiven. *Der Urologe Sonderheft*, 45: 90-96.

Sullivan PS, Nooraie F, Sanchez H, Hirschowitz S, Levin M, Rao PN, Rao J, 2009. Comparison of ImmunoCyt, UroVysion, and urine cytology in detection of recurrent urothelial carcinoma: a "split-sample" study. *J Cancer Cytopathol*, 117(3):167-73.

Sylvester RJ, 2006. Natural history, recurrence, and progression in superficial bladder cancer. *Scientific World Journal*, 6:2617-25.

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(6 Pt 1):2186-90, quiz 2435.

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(3):466-77.

Takashi M, Wakai K, Hattori T, Furuhashi K, Ono Y, Ohshima S, Ohno Y, 2002. Multivariate evaluation of factors affecting recurrence, progression, and survival in patients with superficial bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin (Tokyo 172 strain) therapy: significance of concomitant carcinoma in situ. *Int Urol Nephrol*, 33(1):41-7.

Thieblemont C, Fendler JP, Trillet-Lenoir V, Petris C, Chauvin F, Brunat-Mentigny M, Devaux Y, Devonec M, Gérard JP, Perrin P, 1996. Prognostic factors of survival in infiltrating urothelial bladder carcinoma. A retrospective study of 158 patients treated by radical cystectomy. *Bull Cancer*, 83(2):139-46.

Thomas F, Noon AP, Rubin N, Goepel JR, Catto JW, 2013. Comparative outcomes of primary, recurrent, and progressive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 63(1):145-54.

Tyrkus M, Powell L, Fakr W, 1992. Cytogenetic studies of carcinoma in situ of the bladder: prognostic implications. *J Urol*, 148: 44-6.

Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F, 2001. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol*, 165(1):47-50.

van der Heijden A, Oosterlinck W, Brausi M, 1999. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumours: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol*, 35(4):267-71.

van der Heijden A, Witjes A, 2009. Recurrence, Progression, and Follow-Up in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *European Association of Urology*.

van der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH, 2008. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol*, 18:4-17.

Vicente J, Laguna MP, Duarte D, Algaba F, Chéchile G, 1991. Carcinoma in situ as a prognostic factor for G3pT1 bladder tumours. *Br J Urol*, 68(4):380-2.

Vom Dorp F, Kausch I, Jocham D, 2007. Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms. *Dtsch Arztebl*, 104(12):A797-802.

von der Maase H., Hansen S. W., Roberts J. T., Dogliotti L., Oliver T., Moore M. J., Bodrogi I., Albers P., Knuth A., Lippert C. M., Kerbrat P., Sanchez Rovira P., Wersall P., Cleall S. P., Roychowdhury D. F., Tomlin I., Visseren-Grul C. M., Conte P. F., 2000. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*, 18, 3068-3077.

von der Maase H., Sengelov L., Roberts J. T., Ricci S., Dogliotti L., Oliver T., Moore M. J., Zimmermann A., Arning M., 2005. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*, 23, 4602-4608.

Weiss C, 2000. *Basiswissen Medizinische Statistik*, S. 187-9. Springer Verlag, New York.

Werfel U, 2007. Ätiologie und Prävention des Harnblasenkarzinoms: Chronische Schistosomiasis mit Harnblasenkarzinom assoziiert. *Dtsch Arztebl*, 104(27): A-1998 / B-1764 / C-1700.

Witjes JA, Debruyne FM, 1989. Bladder carcinoma in patients less than 40 years of age. *Urol Int*, 44(2):81-83.

Wittekind C, Meyer H, 2010. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.

---

Yeo L, Jain S, 2012. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int*, 109(8):E27.

Youssef RF, Lotan Y, 2011. Predictors of outcome of non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *Scientific World Journal*, 11:369-81.

Zaak D, Tritschler S, Knuechel R, Vom Dorp F, Hakenberg OW, Hautmann S, Rübber H, 2006. Die Urinzytologie - Möglichkeiten, Grenzen und Zukunft. *Der Urologe Sonderheft*, 45 Suppl 4:97-101.

Ziegler A, Lange S, Bender R, 2007. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *Dtsch Med Wochenschr*, 132: e39-e41.

## 9. Anhang

### 9.1. Verwendetes Patientenanschreiben zur Ankündigung der telefonischen Befragung

	<p><b>Universitätsklinikum Tübingen</b>  <b>Klinik für Urologie</b></p> <p>Ärztlicher Direktor:      Prof. Dr. med. A. Stenzl</p> <p>Hoppe-Seyler-Str. 3      D-72076 Tübingen</p> <p>24h-Info-Telefon: ☎ 07071 / 29 - 86000      Sekretariat: ☎ 07071 / 29 - 86613      Poliklinik: ☎ 07071 / 29 - 86670      OP-Terminvergabe: ☎ 07071 / 29 - 84097      Telefax: ☎ 07071 / 29 - 5092</p> <p>E-Mail: <a href="mailto:urologie@med.uni-tuebingen.de">urologie@med.uni-tuebingen.de</a>      Internet: <a href="http://www.uro-tuebingen.de">www.uro-tuebingen.de</a></p> <p>Datum der Brieferstellung</p>
<p>Patientenanschrift</p>	
<p><b>Ankündigung einer telefonischen Befragung zu Ihrem Krankheitsverlauf</b></p>	
<p>Sehr geehrte/r Patient/in,</p> <p>im Jahre ..... wurden Sie an unserer Klinik wegen eines Blasen Tumors operiert.</p> <p>Für die Durchführung einer wissenschaftlichen Studie, in der untersucht werden soll, wie der weitere klinische Verlauf von Patienten mit Blasenkarzinom nach der ersten Operation ist, wird Sie unser Mitarbeiter Herr Tobias Lorch in den nächsten Wochen telefonisch kontaktieren.</p> <p>Er wird sie als erstes fragen, ob Sie an der Befragung teilnehmen wollen, diese ist selbstverständlich freiwillig. Aus einer Nicht-Teilnahme werden Ihnen keine Nachteile entstehen.</p> <p>Weiterhin wird er Sie über den Inhalt und den Zweck des Telefonats aufklären und Ihnen einige Fragen zum weiteren Verlauf Ihrer Erkrankung stellen. Herr Lorch unterliegt der ärztlichen Schweigepflicht und alle von Ihnen erhobenen Daten werden streng nach den Richtlinien des Datenschutzes bearbeitet</p> <p>Wir bedanken uns im Voraus ganz herzlich für Ihre Mithilfe und würden uns freuen, wenn Sie unsere Studie durch Ihre Teilnahme unterstützen könnten, und wir damit die Behandlungsmöglichkeiten des Blasenkarzinoms weiter verbessern könnten.</p>	
<p>Mit freundlichen Grüßen</p>	
 Prof. Dr. med. K.-D. Sievert Stellv. Ärztl. Dir. d. Klinik f. Urologie	 Tobias Lorch Studienkoordination
	<p><b>Stellvertreter:</b>          Prof. Dr. Karl-Dietrich Sievert          ☎ 07071 / 29-80349</p> <p><b>Oberärzte:</b>          Dr. Jens Bedke          ☎ 07071 / 29-80349          Dr. David Schilling          ☎ 07071 / 29-80349          PD Dr. Christian Schwenner          ☎ 07071 / 29-80349          Dr. Jörg Seibold          ☎ 07071 / 29-80349</p> <p><b>Pflegedienstleitung:</b>          Jürgen Weber          ☎ 07071 / 29-86686</p> <p><b>Bereichscontrolling / Medizintechnik / EDV:</b>          Dipl. Ing. Martin Schreiber          ☎ 07071 / 29-85074</p> <p><b>System-Administration:</b>          Andreas Mütsch          ☎ 07071 / 29-87203</p> <p><b>Andreas Lohmeier</b>          ☎ 07071 / 29-85861</p> <p><b>Med. Dokumentation:</b>          Lutz Wulf          ☎ 07071 / 29-86636</p> <p><b>Labor Uro-Onkologie:</b>          Dipl. Biol. Jörg Hemmerlötter          ☎ 07071 / 29-86609</p> <p><b>Labor Gewebezüchtung:</b>          Dr. rer. nat. Gerhard Fell          ☎ 07071 / 29-86657</p> <p><b>Bereich klin. Studien:</b>          Dr. Susan Feyerabend          ☎ 07071 / 29-87235</p>

## 9.2. Telefonprotokoll zur Erhebung des postoperativen Krankheitsverlaufs

### Telefonprotokoll Follow-up Tobias Lorch

Gruppe:       PDD mit CIS  
                  PDD ohne CIS  
                  WL mit CIS  
                  WL ohne CIS

Patient: \_\_\_\_\_

Telefonnummer: \_\_\_\_\_

Rezidiv:       nein                       ja Datum: \_\_\_\_\_

Histologie: \_\_\_\_\_

Letzte Nachuntersuchung: \_\_\_\_\_

Verstorben: \_\_\_\_\_

Urologe/ Hausarzt: \_\_\_\_\_

### 9.3. Erklärung zum Eigenanteil

Ich erkläre hiermit, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel **„Evaluation des Einflusses von synchron aufgetretenem Carcinoma in situ und Photodynamischer Diagnostik auf den postoperativen Krankheitsverlauf von Patienten mit erstdiagnostiziertem, superfizielltem Urothelkarzinom der Harnblase“** selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere an Eides statt, dass diese Angaben wahr sind und dass ich nichts verschwiegen habe. Mir ist bekannt, dass die falsche Abgabe einer Versicherung an Eides statt mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit einer Geldstrafe bestraft wird.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

1. Prof. Dr. med. K.-D. Sievert/ Universitätsklinik für Urologie/ Tübingen
2. Dipl. Biol. Jörg Hennenlotter/ Universitätsklinik für Urologie/ Tübingen
3. Dr. med. Bastian Amend/ Universitätsklinik für Urologie/ Tübingen

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Mit der Arbeit wurde weder ein akademischer Grad erworben noch eine staatliche Prüfung absolviert.

Den Grad eines Dr. med. dent. habe ich noch nicht erworben.

Mir ist bekannt, dass falsche oder unvollständige Angaben zur Folge haben können, dass die Fakultät ein Verfahren zur Entziehung eines eventuell verliehenen akademischen Titels einleitet.

## 9.4. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. A. Stenzl, dem Ärztlichen Direktor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen bin ich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. med. K.-D. Sievert danke ich für die Supervision der Dissertation und das Korrekturlesen des Manuskripts.

Herrn OA Dr. med. B. Amend danke ich für die Betreuung der Doktorarbeit und seine hilfreiche fachliche Unterstützung, auch in teils sehr stressigen Zeiten.

Sehr dankbar bin ich meinem Betreuer Dipl.- Biol. J. Hennenlotter, der mich jederzeit unterstützte so gut es nur ging. Immer erreichbar, motivierend und nie den Sinn für Humor verloren, hat der Eninger viel zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Herzlich danken möchte ich auch dem gesamten Team des Urologischen Labors für das äußerst kollegiale Verhalten, welches mir erst die häufig stundenlange Beschlagnahme eines Computers zur langwierigen Durchschau der Patientenakten ermöglichte.

Dank gebührt auch meinem „PC-Retter“ Felix Bauer. Dieser war mir stets bei immer wieder auftretenden computertechnischen Problemen und Formatierungsangelegenheiten eine große Hilfe.

Meiner Freundin Marie-Claire danke ich für die vielen Ratschläge und Tipps, ihre Geduld und ihre Toleranz, dass ich trotz der vielen Arbeit auch noch meinem zeitintensiven Sport nachgehen konnte und dabei immer wieder den Kopf für neue Ideen frei bekam.

Auch danke ich ganz herzlich meiner lieben Familie, meinen Freunden und Bekannten, die mir während der gesamten Zeit dieser Arbeit und während meines Studiums zur Seite standen.

*Zu guter Letzt gilt mein Dank insbesondere all denjenigen Patientinnen und Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben und damit dazu beitragen, zukünftig Erkrankten bessere diagnostische und therapeutische Möglichkeiten anbieten zu können.*



## **9.5. Lebenslauf**