

Diplomarbeit

**Validierung zweier Subklassifikationen des T1
Urothelkarzinoms der Blase und Evaluation der
prognostischen Wertigkeit**

eingereicht von

Joanna Alexandra Gleissner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Urologie

unter der Anleitung von Prof. Dr. Richard Zigeuner

und FA. Dr. Johannes Mischinger, FEBU

Graz, 04.08.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04.08.2020

Joanna Gleissner eh

Danksagung

Mein Dank gilt den Teams der Universitätsklinik für Urologie sowie der Universitätsklinik für Pathologie am LKH Graz. Im Besonderen gilt dieser hierbei meinem direkten Betreuer OA Dr.med.univ. Johannes Mischinger für die Unterstützung und Betreuung der Diplomarbeit. Ebenfalls gilt mein Dank Ao.Univ.Prof. Dr.med.univ. Richard Zigeuner für die Korrektur der Arbeit und Dr.med.univ. Georg Pichler für die gute Organisation und Hilfe bei der Datenerhebung und -eingabe. Weiters bedanke ich mich bei ao.Univ.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Sebastian Mannweiler und Fachärztin Drⁱⁿ.med.univ. Marlene Leoni für ihre Mitarbeit und qualifizierte Reevaluation sämtlicher histopathologischer Schnitte.

Selbstverständlich bedanke ich mich auch bei meiner Familie, deren Unterstützung mir das Studium und diese Arbeit ermöglicht hat.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungen und deren Erklärung.....	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract.....	ix
1 Einleitung	10
1.1 Ätiologie	11
1.2 Diagnostik.....	11
1.2.1 Klinik	12
1.2.2 Apparative Diagnostik.....	12
1.2.2.1 Bildgebende Verfahren.....	12
1.2.2.2 Urologische Zytologie	12
1.2.2.3 Molekulare Marker	13
1.2.2.4 Zystoskopie.....	13
1.3 Tumorklassifikation.....	14
1.3.1 Mikroskopische Anatomie der Harnblase	14
1.3.2 Tumorstadien und -invasion	15
1.3.2.1 Histologisches Grading	16
1.4 Therapie	16
1.4.1 Transurethrale Resektion der Blase (TURB).....	16
1.4.2 TURB Nachresektion	18
1.4.3 Adjuvante Therapie	18
1.4.3.1 Postoperative Chemotherapie-Frühinstillation nach TURB.....	19
1.4.3.2 Intravesikale Immuntherapie (Bacille Calmette Guérin).....	20
1.4.3.3 Intravesikale Erhaltungstherapie.....	21
1.4.3.4 Radikale Zystektomie	22
1.5 Nachsorge	22
1.6 Rezidivrate und Progressionsrisiko	23
2 Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign und Zielpunkt	25
2.2 Datenerhebung und PatientInnenkollektiv	25
2.3 Reevaluierung histologischer Schnitte	26
2.3.1 Subklassifikation nach van Rhijn et al., Colombo et al. und MM-VP	27
2.4 Statistische Auswertung	28
3 Ergebnisse – Resultate.....	29

3.1	PatientInnenkollektiv und Therapieverlauf	29
3.2	Tumorcharakteristika und Instillationstherapie	29
3.2.1	Rezidivcharakteristika und Verlauf	31
3.3	Anwendung der Subklassifizierungssysteme	32
3.4	Kaplan-Meier-Analysen	33
3.5	Verhältnis-Risiko-Analysen	37
4	Diskussion	42
4.1	Hauptziel und Interpretation der Ergebnisse	42
4.2	Nebenziele	46
4.2.1	Relevanz der Nachresektion	46
4.2.2	Zusatzklassifizierung	46
4.2.3	Prognostische Relevanz zusätzlicher Parameter.....	46
4.3	Stärken und Schwächen der Diplomarbeit	48
4.4	Zusammenfassung	49
5	Literaturverzeichnis	50
	Anhang -Projektplan.....	57

Abkürzungen und deren Erklärung

BC	Blasenkarzinom
BSC	Best supportive Care
Bspw.	Beispielsweise
bzw.	Beziehungsweise
CCI	Charlson Comorbidity Index
CSS	Cancer specific survival
d	Tage
EAU	European Association of Urology
evtl.	eventuell
ggf.	Gegebenenfalls
h	Stunden
HPF	High-power field
HG	High-Grade
HR	High-Risk
IQA	Interquartilsabstand
LG	Low Grade
m	Monate
MV	Multivariat
n	Anzahl
OS	Overall survival
Pkt.	Punkt(e)
RR	Relatives Risiko
UV	Univariat
WHO	World Health Organisation
y	Jahre
z.B.	Zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikoverhältnis Alter zu a) 1. Rezidiv und b) 1.HR Rezidiv	34
Abbildung 2: Risikoverhältnis CCI zu a) 1. Rezidiv und b) 1.HR Rezidiv	34
Abbildung 3: Risikoverhältnis Instillationstherapie zu e) 1.Rezidiv und f) 1.HR Rezidiv.	34
Abbildung 4: Risikoverhältnis a) Alter zu pT2 und b) Instillationstherapie zu pT2.....	35
Abbildung 5: Risikoverhältnis Mitosezahl zu c) Residualtumor und d) HR Residualtumor	35
Abbildung 6 Risikoverhältnis van Rhijn-Klassifikation zu HR Residualtumor.....	36
Abbildung 7: Kaplan Meyer Darstellung a) Alter (<70a vs. ≥70a,), b) CCI (>3 vs. ≤3), c) Tumorzapfenanzahl (>1 vs. =1) in Bezug zum Risiko ein High risk (high grade + pT2) Rezidiv zu entwickeln.	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation	15
Tabelle 2: Tumorinvasion	15
Tabelle 3: WHO- Klassifizierungssysteme für histologisches Grading	16
Tabelle 4: EORTC Risikogruppen.	19
Tabelle 5: EORTC-Risikoklassifizierung.....	23
Tabelle 6: Rezidivrisiko und Progressionsrisiko nach EORTC-Risikoklassifizierung.....	24
Tabelle 7 Adaptierte EORTC-Risikoklassifizierung.....	28
Tabelle 8 PatientInnenkollektiv	29
Tabelle 9 Verteilung initiales Tumorgrading und -staging	30
Tabelle 10 Weitere Tumorcharakteristika	30
Tabelle 11 Übersicht über die erfolgten Instillationstherapien.	31
Tabelle 12 Rezidivcharakteristika	32
Tabelle 13 Adjuvante Therapien und Todesfälle	32
Tabelle 14 Ergebnisse Subklassifizierungssysteme	33
Tabelle 15 Ergebnisse der Zusatzklassifizierungen.....	33
Tabelle 16 Verhältnis-Risiko-Analyse für das Gesamtrezidivrisiko.....	38
Tabelle 17 Verhältnis-Risiko-Analyse für das Gesamt-High-Risk-Rezidivrisiko	38
Tabelle 18 Verhältnis-Risiko-Analyse für das pT2 Rezidivrisiko	39
Tabelle 19 Verhältnis-Risiko-Analyse für das Residualtumorrisiko in der Nachresektion	40
Tabelle 20 Verhältnis-Risiko-Analyse für das High-Risk-Residualtumorrisiko in der Nachresektion	41
Tabelle 21 Verhältnis Risiko Analyse für ein pT2 oder Filiae Progress Risiko.....	41

Zusammenfassung

Einleitung: Die Therapieentscheidung bei high risk pT1-Blasenkarzinomen (BC) stellt bisher eine Herausforderung aufgrund fehlender validierter Subklassifizierungssysteme dar. Ziel dieser Arbeit ist die Validierung der T1m/T1e- bzw. ROL-Subklassifizierung und die Evaluierung ihrer prognostischen Relevanz bezüglich Rezidiv- und Progressionsrisiko.

Material und Methoden: Es wurden 130 PatientInnen mit pT1-BC und erfolgter Nachresektion in die retrospektive Studie eingeschlossen. Für alle Erstresektate erfolgte die pT1-Reevaluation und Beurteilung anhand der T1m/T1e- bzw. ROL1/2-Subklassifizierung. Weiters wurden (High-risk-)Rezidivaufreten, pT2-Progress, Fernmetastasen, Alter, Charlson-Comorbidity-Index, Art und Dauer der Instillationstherapien, adjuvante Therapien, krebsspezifisches und Gesamtüberleben erhoben.

Ergebnisse: Medianes Follow-up betrug 2.3 Jahre (IQA 1.2-4.2). Rezidive wurden bei 43 PatientInnen (33%) festgestellt, davon 40 High-risk-Rezidive, und bei 13 PatientInnen (10%) kam es zu einer Progression in ein Muskel-invasives (MI) BC. Für die Subklassifizierungssysteme ergaben sich bezüglich Einfluss auf Rezidivaufreten und Progression keine signifikanten Ergebnisse. Die Stadien T1e- und ROL2 waren mit einem signifikant erhöhten Risiko verbunden einen Residualtumor in der Nachresektion nachweisen zu können. Als Prognosefaktoren für Rezidivaufreten und Progression ergaben sich für das Alter ein signifikant erhöhtes High-Risk-Rezidivrisiko sowie ein erhöhtes Risiko ein MIBC oder Fernmetastasenprogress zu entwickeln. Das Gesamt- und High-Risk-Rezidiv waren bei PatientInnen ≥ 70 Jahre im Verlauf signifikant häufiger zu diagnostizieren.

Ein CCI >3 war mit einem erhöhten Gesamt- und High-Risk-Rezidivrisiko sowie pT2 oder Fernmetastasenprogress verbunden. PatientInnen mit CCI von >3 erlitten ebenfalls signifikant häufiger ein Gesamt- bzw. High-Risk-Rezidiv.

Die BCG-Instillationstherapie hingegen zeigte eine Reduktion des Gesamt- und High-Risk-Rezidivrisiko und eine Risiko-Reduktion für den Progress zu einem MIBC um 80%.

Diskussion: Die prognostische Wertigkeit der pT1-Subklassifizierungen nach van Rhijn et al. und Colombo et al. konnte nicht bestätigt werden. Der Nachweis von Residualtumoren in der Nachresektion ist mit einem T1e/ROL2-Substadium assoziiert. Verschiedene klinische Einflussfaktoren und die Kollektivzusammensetzung scheinen Einfluss auf die Aussagekraft der Subklassifizierung zu haben und sollten in größeren Kollektiven untersucht werden. Alter und CCI habe einen Einfluss auf das Rezidivaufreten bzw. Progression und könnten in zukünftige Risikostratifizierungen einfließen. Die Instillationstherapie konnte in ihrer therapeutischen Wertigkeit beim high risk NMIBC bestätigt werden.

Abstract

Introduction: Decision making in the therapy of high risk pT1 bladder cancer (BC) remains a challenge due to the lack of validated substaging systems. The aim of this study is the validation of the T1m/T1e and ROL substaging systems and its prognostic value regarding the risk of recurrence and progression.

Materials and Methods: 130 patients with pT1-BC and followed by second were included in the retrospective study. All specimens from initial resection underwent pT1 reevaluation and staging using the T1m/T1e and ROL1/2 substaging systems. Furthermore data regarding (high risk) recurrence, pT2-progression, metastasis, age, Charlson comorbidity index (CCI), type and duration of instillation therapies, adjuvant therapies, cancer-specific and overall survival was acquired.

Results: Median follow up was 2.3 years (IQR 1.2-4.2). Recurrence occurred in 43 patients (33%), of which 40 were high risk recurrences. In 13 patients (10%) progression to muscle-invasive (MI) BC occurred. The substaging systems showed no statistically significant results in regard to the influence on recurrence and progression. T1e and ROL2 staging showed statistically significant results for higher risk of residual tumor in second resection. Age as prognostic factor for recurrence and progression showed statistically significant higher risk for developing of high risk recurrence as well as for MIBC or metastasis. Patients ≥ 70 years were more frequently diagnosed with (high risk) recurrence. A CCI > 3 was associated with an increased overall and high risk recurrence risk as well as pT2-progression or metastasis. Patients with CCI > 3 as well suffered significantly more frequently overall and high-risk recurrences. BCG instillation therapy, on the other hand, showed a reduction in overall and high-risk recurrence risk and a risk reduction for progression to a MIBC by 80%.

Discussion: In contrast to van Rhijn et al. and Colombo et al. the prognostic value of the substaging systems could not be confirmed. The detection of residual tumors in second resection is associated with a T1e / ROL2 sub-stage. Various clinical influencing factors and the collective composition seem to have an impact on the performance of the substaging system and should be examined in larger collectives. Age and CCI have an impact on recurrence and progression and could be used in future risk stratifications. The therapeutic value of instillation therapy was confirmed for the high risk NMIBC.

1 Einleitung

Das Urothelkarzinom der Blase ist die 7. häufigste Tumorerkrankung beim Mann und die 11. häufigste bei der Frau. Weltweit liegt das Blasenkarzinom an zehnter Stelle bzw. europaweit an fünfter Stelle aller Tumorerkrankungen. Die altersstandardisierte Inzidenzrate (pro 100.000 Personen/Jahr) liegt weltweit bei 9.6 für Männer und bei 2.4 für Frauen. (1)

Anhand der histopathologischen Invasionstiefe wird in nicht-muskelinvasive (NMIBC) und muskelinvasive Blasenkarzinome (MIBC) unterteilt, da große Unterschiede in Bezug auf das karzinomspezifische Überleben (CSS) und der jeweiligen Therapien bestehen. Das NMIBC repräsentiert mit 75% den größten Anteil aller Blasenkarzinome und beinhaltet das Stadium Ta, *Carcinoma in situ* (CIS) sowie das in die Submukosa infiltrierende Stadium T1. Diese Stadien sind mit einem höheren Langzeitüberleben und geringerer krebspezifischer Mortalität als muskelinvasive Stadien, welche den M. detrusor vesicae und darüber hinaus infiltrieren (T2-4), verbunden. (2,3)

Die T1 Subklassifikation ist trotz hoher untersucher-abhängiger Variabilität in der Klassifikation von T1 vs. Ta Blasentumoren, von hoher prognostischer Wertigkeit. Welches T1 Blasenkarzinom jedoch eine höhere Tendenz zur Detrusorinvasion zeigt, ist bisher noch unbeantwortet. (2,4)

Um das Tumorverhalten voraussagen zu können, ist es notwendig neue und reproduzierbare Subklassifikationssysteme zu entwickeln und zu validieren. Die „van Rhijn“- Gruppe publizierte 2011 ein neues T1-Blasenkarzinom-Subklassifizierungssystem, welches in mikroinvasive T1 (T1m) und extensiv-invasive T1-Blasenkarzinome (T1e) unterteilt. (5) Zielsetzung war die praktische Durchführbarkeit der neuen Subklassifizierung und deren prognostische Wertigkeit bezüglich Progression und CSS aufzuzeigen. (5) Dieses wurde erstmals von Colombo et al. 2016 in einer großen Kohorte extern validiert und in der gleichen Arbeit die Rete Oncologica Lombarda [ROL] Subklassifikation eingeführt (6). Ebenfalls mit dem Ziel Durchführbarkeit und mögliche Auswirkung auf Tumorprogression zu ermitteln. Die ROL-Klassifizierung unterteilt dabei in ein weniger invasives ROL1- und ein invasiveres ROL2-Stadium. (6)

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die für das pT1-Blasenkarzinom prädiktive T1m/T1e- bzw. ROL-Subklassifizierung an der Medizinischen Universität Graz zu validieren und deren prognostische Relevanz zu evaluieren. (5,6) Für die Reevaluierung dieser

Klassifizierungssysteme wurden im Rahmen dieser Arbeit histologisches Material und klinische Parameter von PatientInnen mit einem gesicherten T1 Blasenkarzinom zwischen 2010-2017 zusammengetragen und pseudonymisiert ausgewertet.

Im nachfolgenden Abschnitt wird die Ätiologie, die Diagnose, die Klinik, die Tumorklassifikation, die Therapie und die Prognose des Blasenkarzinoms erläutert, um ein möglichst ganzheitliches Verständnis für das NMIBC zu erreichen.

1.1 Ätiologie

Bei der Entstehung eines Urothelkarzinoms spielen verschiedene Einflussfaktoren eine Rolle. Der mit Abstand wichtigste Risikofaktor ist das Rauchen, welches zu einer chronischen Exposition gegenüber aromatischen Aminen und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen führt. Eine positive Raucheranamnese ist bei 50% aller BC-Diagnosen zu erheben. In weiteren 10% begünstigen aromatische Amine, polyzyklische aromatische und chlorierte Kohlenwasserstoffe aus der industriellen Produktion (Farben, Färbungsmittel, Metall- und Petroleumprodukte) die Entwicklung eines BC. Schutzmaßnahmen konnten das BC-Risiko für Industriearbeiter auf ein Äquivalent zur Gesamtbevölkerung senken. Genetische Prädispositionen scheinen sich lediglich bei zeitgleicher Exposition gegenüber relevanten Risikofaktoren auf die Inzidenz des BC auszuwirken. (3,7) Zu weiteren Risikofaktoren gehört die regelmäßige Anwendung von Haarfärbemitteln bei langsamen N-Acetyltransferase-2-Phänotyp und die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. Diese findet beispielsweise im Rahmen von Radiotherapien im Beckenbereich bei Prostata- oder Rektumkarzinomen statt. (2) Weiters kann eine parasitäre Infektion mit Schistosomawürmern zu einer chronischen Blasenentzündung führen, welche mit einem erhöhten BC-Risiko einhergeht. Die Stämme mit urogenitaler Manifestation kommen dabei primär in Afrika und dem mittleren Osten vor. (2,8)

1.2 Diagnostik

Primäre Schritte der Diagnostik sind das Abfragen der Risikofaktoren bei Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom, genauso wie eine fundierte Gesamtanamnese (Krankheiten, Medikamente, Operationen) mit Abfragen von spezifischer Klinik (Schmerzen, Miktions- und Stuhlanamnese) und einer körperlichen Untersuchung mit Fokus auf das Abdomen sowie Flankenregionen. Danach folgen apparative Untersuchungen. (2,9)

1.2.1 Klinik

Die mit Abstand häufigste klinische Manifestation eines Urothelkarzinoms ist die Hämaturie. Diese kann makroskopisch sichtbar sein (blutig tingierter Urin) oder nur mikroskopisch im Urinstreifentest oder Urinsediment detektierbar sein. Des Weiteren können Veränderungen bei der Miktion wie Pollakisurie, Dysurie oder vermehrter Harndrang auf ein BC hinweisen. Oberflächliche High-Risk-Tumore (Carcinoma in situ (CIS) verursachen beispielsweise häufig eine Drangsymptomatik. Vorab müssen jedoch andere Ursachen, wie eine Harnwegsinfektion oder Fremdkörper ausgeschlossen werden. (10,11)

1.2.2 Apparative Diagnostik

1.2.2.1 Bildgebende Verfahren

Die initiale Bildgebung erfolgt meist mittels Sonographie der ableitenden Harnwege und kann erste Hinweise auf intravesikale Raumforderungen geben. Zur weiteren Darstellung von Raumforderungen, vor allem des oberen Harntrakts, und zum Staging wird primär die Computertomographie (CT) herangezogen. Starke Empfehlungen für ein CT gelten bei Vorliegen von multiplen Tumoren, High-Risk-Tumoren oder Tumorlokalisation im Trigonum. (2,12) Weitere Bildgebung sollte in Abhängigkeit des histologischen Stagings erfolgen, der Nutzen eines Baseline-CT bei NMIBC ist fraglich. (12,13)

Als alternatives Bildgebungsverfahren bei fehlender Verfügbarkeit oder Durchführbarkeit eines CTs steht die Ausscheidungsurographie mittels Röntgen zur Verfügung, welche jedoch in ihrer Aussagekraft dem CT unterliegt. (2) Bei der MR-Urographie als Alternative fehlt es bisher an validierten standardisierten Protokollen. (14,15)

1.2.2.2 Urologische Zytologie

Zum Nachweis auffälliger Zellen im Urin wird Harn gewonnen (Spontanurin oder Spülung) und untersucht. (2,16) Diese Untersuchung hat eine hohe Sensitivität für Hochrisiko-NMIBC (high grade, G3 und CIS) mit 84%, jedoch beträgt diese lediglich 16% für gut differenzierte NMIBC. (17) Die verwendeten diagnostischen Kriterien in der urologischen Zytologie wurden 2016 von der Pariser Arbeitsgruppe veröffentlicht und beinhalten folgende Punkte:

- Eignung der Urinprobe
- Negativ für High-Grade-Urothelkarzinom
- Atypische Urothelzellen

- Suspekt für High-Grade-Urothelkarzinom
- High-Grade-Urothelkarzinom
- Low-Grade-Urothelneoplasie (18)

Die Aussagekraft der Zytologie ist dabei untersucherabhängig und kann durch Einflüsse wie eine geringe Zellzahl, Harnwegsinfektionen, Steine oder intravesikale Instillationstherapien beeinflusst werden. Trotzdem liegt die Spezifität bei ca. 90%. (2,18)

1.2.2.3 Molekulare Marker

Molekulare Marker können im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen beim primär NMIBC verwendet werden und können auf ein BC-Rezidiv hinweisen. (19) Bisherige Ergebnisse zeigen, dass Marker auf Karzinome hinweisen, welche in der klassischen Weißlicht-Zystoskopie übersehen werden. Außerdem kann eine Verlängerung der Abstände zwischen invasiven Untersuchungen mittels Urethrozystoskopie bei negativer Zytologie bzw. Urinmarkern ermöglicht werden. (2,19)

Aktuell werden keine dieser Marker für die routinemäßige Diagnose bzw. Nachsorge von der US Food and Drug Administration (FDA) empfohlen. Weder die Urinzytologie noch die molekularen Marker sind bisher im Stande die Zystoskopie als den Goldstandard in der Diagnostik des Urothelkarzinoms der Blase zu ersetzen. (12,20)

1.2.2.4 Zystoskopie

Die Zystoskopie bezeichnet die diagnostische Spiegelung der Harnblase mittels starrem oder flexiblem Zystoskop und beinhaltet die endoskopische Abklärung des unteren Harntraktes unter Sicht nach Füllung der Blase mit Kochsalzlösung. Der Eingriff wird primär ambulant mit oder ohne Lokalanästhesie durchgeführt und repräsentiert den Goldstandard für die systematische Beurteilung der Harnröhre und der Harnblase auf Raumforderungen und Oberflächenveränderungen. Nach Evaluation der Harnröhre und Entrieren des Ostium urethrae internum wird primär das Trigonum Vesicae beurteilt, welches durch die Uretermündungen beidseits sowie die innere Harnröhrenöffnung begrenzt wird. Es folgt die Inspektion der Ostien, des Blasenbodens, der Hinterwand, des Blasendachs, der Vorderwand und beider Seitenwände, hiernach wird das Zystoskop wieder entfernt. (9,21). Die Lokalisation, Größe, Anzahl und das Aussehen der Raumforderungen werden dokumentiert. Die Entnahme einer Zytologie ist dann sinnvoll, wenn unklare, nicht papilläre Veränderungen der Blasenschleimhaut feststellbar sind.

1.3 Tumorklassifikation

Die korrekte histopathologische Klassifizierung eines Blasentumors ist ausschlaggebend für die richtige weitere Behandlung. Dies setzt eine korrekte fraktionierte transurethrale Blasenresektion mit nur geringer thermischer Schädigung der Resektate wie auch eine exakte uropathologische Aufarbeitung und Beurteilung voraus. (2) Weltweit stellt die Bewertung der Infiltration eines Blasentumors in die Lamina propria ein massiv diskutiertes Problem dar. (2)

Nur in 50-60% der Fälle stimmen Pathologen/Pathologinnen überein und würden denselben pT1 Kasus als solchen diagnostizieren. (22,23) Diese Inkongruenz liegt unter anderem in der Herausforderung frühe muskelinvasive Infiltration und die Invasion in die Lamina propria bei oberflächlichen Proben richtig zu beurteilen. Weiters muss eine große Anzahl verschiedener Parameter (Größe, Form, Kernpolarität, Chromatinverteilungsmuster, Nukleolen, mitotische Figuren) berücksichtigt werden, welche teilweise subjektiv interpretiert werden. (22,23) Dies verdeutlicht die schwierige Interpretation und Aussagekraft des pT1 Befundes. Bisher entwickelte Subklassifizierungssysteme von pT1-Tumoren konnten aufgrund fehlender reproduzierbarer Ergebnisse noch nicht etabliert werden.

1.3.1 Mikroskopische Anatomie der Harnblase

Die Harnblase besteht aus drei Hauptschichten: die innerste Schicht besteht aus dem Urothel (mehrschichtiges Übergangsepithel), darunter liegt subepitheliales Bindegewebe (Lamina propria, LP) und als unterste Schicht findet sich die Tunica muscularis (Musculus detrusor vesicae). (9) Die LP liegt unter der Basalmembran und beinhaltet ein großes Netz an Blutgefäßen, lymphatischen Kanälen sowie glatte Muskulatur (Muscularis mucosae). Der unterste Anteil bestehend aus Blutgefäßen und Muscularis mucosae wird auch als Muscularis-Mucosae-Venenplexus (MM-VP) bezeichnet. Diese Struktur ist wichtig in der histopathologischen Beurteilung und Anwendung der Subklassifizierungssysteme des pT1-BC. Weitere Bestandteile der LP sind extrazelluläre Matrix, elastische Fasern, Fibroblasten, Adipozyten, interstitielle Zellen und sensorische Nervenenden. (24)

1.3.2 Tumorstadien und -invasion

Die Stadieneinteilung des NMIBC und MIBC erfolgt nach der von der World Health Organization (WHO) empfohlenen TNM-Klassifikation:

T (tumor)	beschreibt die primäre Tumorlokalisation und die Invasionsart
N (nodes)	beschreibt den regionalen Lymphknotenbefall
M (metastasis)	beschreibt die Ausbreitung des Tumors in Form von Metastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (2)

Das T-Stadium, welches Invasionsart bzw. Invasionstiefe eines Blasentumors beschreibt kann in fünf große Untergruppen unterteilt werden:

Ta:	Papillär auf das Urothel begrenzt
Tis	Flach auf das Niveau des Urothels begrenzter mit hochgradigen Zellatypien (in situ Urothelkarzinom)
T1	Infiltration Lamina propria
T2:	Infiltration Tunica muscularis T2a: Infiltration innere Hälfte der Tunica Muscularis T2b: Infiltration äußere Hälfte der Tunica Muscularis
T3:	Infiltration perivesikales Gewebe T3a: Mikroskopische perivesikale Infiltration T3b: Makroskopische perivesikale Infiltration
T4:	Infiltration anderer Organe T4a: Infiltration Prostata, Samenbläschen, Uterus oder Vagina T4b: Beckenwand oder Bauchdecke

Tabelle 2: Tumorinvasion (2)

Diese Untergruppen werden zusammengefasst in zwei Hauptgruppen:

- Nicht-muskelinvasiv: Ta, Tis, T1
(NMIBC = non-muscle invasive bladder cancer)
- Muskelinvasiv: T2, T3, T4
(MIBC = muscle invasive bladder cancer)

(2,9)

Diese Zusammenfassung beruht auf der unterschiedlichen therapeutischen Herangehensweise. Nicht-muskelinvasive Stadien werden primär blasenerhaltend therapiert, wohingegen muskelinvasive Stadien eine radikale Zystektomie als Goldstandard erhalten sollten. Allerdings kann auch bei NMIBC eine Zystektomie notwendig sein. Dies gilt

insbesondere für High-Risk-BC mit dem höchsten Risiko unter Einbeziehungen der Komorbiditäten, der Narkosetauglichkeit und des PatientInnenwunschs. (12) PatientInnen, welche eine radikale Zystektomie erhalten und dann ein NMIBC-Stadium aufweisen, zeigen ein 5 Jahres erkrankungs-freies Überleben von >90% und profitieren hierdurch deutlich gegenüber PatientInnen mit MIBC. (2,25)

1.3.2.1 Histologisches Grading

Neben dem Tumorstadium wird zusätzlich nach der histologischen Klassifikation der einzelnen Tumorzellen eingeteilt. Hierzu dienen die WHO-Klassifizierungssysteme von 1973 sowie von 2004 (siehe Tabelle 3), welche prognostisch bezüglich der Rezidivrate und der Progression simultan angewendet werden und als gleichwertig anzusehen sind. (2,26). Die low grade Klassifikation kann sowohl für G1 und G2 Befunde bzw. die high grade Klassifizierung bei G2 und G3 Befunden angegeben werden. G3 Befunde werden allerdings immer als high grade NMIBC gewertet.

WHO 2004	WHO 1973
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)	G1: gut differenziert
Low grade	G2: mäßig differenziert
High grade	G3: schlecht differenziert

Tabelle 3: WHO- Klassifizierungssysteme für histologisches Grading (2)

1.4 Therapie

1.4.1 Transurethrale Resektion der Blase (TURB)

Die transurethrale Resektion der Blase (TURB) stellt sowohl einen diagnostischen wie auch therapeutischen Eingriff dar. Ziel ist die Entfernung von Tumorgewebe soweit makroskopisch beurteilbar in toto und nachfolgend die eindeutige Diagnosestellung durch die Pathologie. (2) Die TURB kann dabei für nicht-muskelinvasive und in Ausnahmefällen für einige wenige muskelinvasive Karzinome (zumeist in einem multimodalen Konzept mit Radiatio und oder Chemotherapie) die kurative Therapie darstellen. (9)

Die Resektion wird im Rahmen eines stationären Aufenthaltes unter Spinal- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt. Der Patient/Die Patientin wird für die Durchführung der Operation in Steinschnittlagerung positioniert. Bei präoperativ nachweisbarem Harnwegsinfekt wird eine perioperative gegebenenfalls antibiogrammgerechte

Antibiotikaprophylaxe verabreicht. Bei Frauen folgt die bimanuelle Untersuchung des Beckens einerseits vaginal bzw. durch Druck auf den Unterbauch, um große infiltrative Tumore bereits manuell feststellen zu können.

Zur Durchleuchtung der Blase wird neben der normalen Weißlichtendoskopie, vor allem bei Verdacht auf ein CIS-Additiv, die photodynamische Diagnostik (PDD) angewandt. Hierbei wird die Harnblase etwa eine Stunde vor der geplanten TURB mit 5-Aminolevulinsäure (ALA) oder Hexaminolevulinsäure (HAL) befüllt. Die beiden Säuren akkumulieren in Gewebe mit hohem Zellumsatz (z.B. neoplastische Zellen eines Blasen Tumors) und induzieren eine Anreicherung von Protoporphyrin IX (PPIX). PPIX zeigt unter Blaulicht photoaktive Eigenschaften und lässt Tumorgewebe rot aufleuchten. (2,21)

Neben der PDD kann Tumorgewebe aufgrund der vermehrten Vaskularisation, auch mittels Narrow Band Imaging (NBI) mit deutlich höherem Kontrast zum umliegenden Gewebe dargestellt werden. Dieses optische Verfahren nutzt das Lichtspektrum zwischen 415nm und 540nm, welches von Hämoglobin verstärkt absorbiert wird und konsekutiv eine geringe Eindringtiefe hat. Die TURB in Kombination mit NBI konnte im Vergleich zum Weißlicht die Detektionsrate für ein Blasenkarzinom erhöhen. (27–29)

Für die primäre TURB kann sowohl die monopolare Resektionsschlinge mit nicht-leitfähiger hypotoner Spülflüssigkeit (z. B. Purisole®) als auch die bipolare Variante mit leitfähiger Natriumchloridlösung (NaCl-Lösung) verwendet werden. (30) Das bipolare Verfahren erfordert dabei eine höhere elektrische Leistung der Resektionsschlinge aufgrund der erhöhten Leitungsfähigkeit der NaCl-Lösung. Bei beiden Verfahren kann es zum Einschwemmen von Spülflüssigkeit in den Kreislauf kommen. In Folge kann es bei monopolarer Technik aufgrund der hier verwendeten elektrolytfreien Spüllösung zu Elektrolytentgleisungen bis hin zu einer symptomatischen Verdünnungshyponatriämie (TUR-Syndrom) kommen. Bei bipolarer Technik unter Verwendung von NaCl-Lösung tritt dies nicht auf. In Bezug auf die Transfusionsrate, die Operationsdauer und Harnröhrenstrikturen als Komplikation besteht kein Unterschied für beide Verfahren.(9,30) Bisher werden beide Verfahren gleichermaßen empfohlen, wobei man sich weniger Blasenperforationen durch die Reizung des Nervus obturatorius mit der bipolaren TURB erhofft. Die Ergebnisse hierzu sind aktuell noch nicht eindeutig. (31,32)

Bei der Entfernung des Tumorgewebes hat sich die fraktionierte Resektion etabliert, bei der zuerst der exophytische Anteil und dann separat tiefere Gewebeproben entnommen werden. Alternativ gibt es die Möglichkeit der en-bloc Resektion, wobei der Tumor in toto abgetragen wird. Bei dieser Technik darf der Tumor einen maximalen Durchmesser von 5cm

nicht überschreiten um eine Evakuierung aus der Blase zu ermöglichen. (2,33) Diese Technik wird beim „Hybrid Knife®“-Verfahren angewandt. Hier kann mit einem einzigen Instrument zuerst der Tumor mit Wasser unterspritzt werden und dann mittels Elektrokoagulationssonde in toto abgetragen werden. Diese Technik verspricht ein geringeres Komplikationsrisiko für Verletzungen der Blase. (33)

Häufigere Nebenwirkungen einer TURB sind Blutungen und Irritationen der Harnblase mit Miktionsbeschwerden (Dysurie, Algurie, Pollakisurie). Es kann in seltenen Fällen aber auch zu schweren Blutungen oder einer Blasenperforation kommen, die evtl. einen erneuten bzw. möglicherweise offenen abdominellen Eingriff benötigen. (9)

1.4.2 TURB Nachresektion

Eine Zweit-TURB wird bei inkompletter Erst-TURB, fehlendem Muskelanteil im Erstresektat (mit Ausnahme aller pTa low grade- und primären CIS-Befunde) und jedem pT1 Tumor empfohlen. Zwei bis sechs Wochen nach initialer TURB wird im Rahmen der Nachresektion im vorresezierten Areal residuelles oder neu entstandenes Tumorgewebe entfernt und/oder werden tiefe Detrusorresektate entnommen um eine Muskelinvasion ausschließen zu können. Das gewonnene Gewebe wird wieder pathologisch evaluiert und dient unter anderem zur Festlegung der weiteren Therapie. (2) Die Nachresektion hat einen hohen Stellenwert, denn in ca. 50% persistiert Tumorgewebe und in ca. 10% werden ursprüngliche pT1-Tumore hierbei als invasiv eingestuft. (34,35)

1.4.3 Adjuvante Therapie

Die Indikationsstellung für eine Post-TURB adjuvante Instillationstherapie der Blase ist von mehreren klinischen Risikofaktoren abhängig. Das potenzielle Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines BC-Rezidivs (Wiederauftreten des gleichen und niedrigeren Tumorstadiums) oder auch -Progress (Wiederauftreten eines BC mit höherer Aggressivität) kann anhand der Tabellen der “European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) berechnet werden. (2,36) Eine unmittelbare Konsequenz für die weitere Therapie hat dabei die Einteilung des histopathologischen Befundes in eine der unten genannten Risikogruppen. Tabelle 4 beschreibt die jeweiligen Risikogruppen sowie die konsekutive Therapie im Detail. (12)

NMIBC Risikogruppenstratifizierung	Charakteristika	Therapieempfehlungen
Niedrigrisikotumore	<ul style="list-style-type: none"> • Primär • einzelne • TaG1 (PUNLMP, LG *) • <3 cm • kein CIS 	Post TURB Instillation der intravesikalen Chemotherapie innerhalb von 24h. (37)
Intermediärrisikotumore	Alle NMIBC, die nicht in den beiden benachbarten Kategorien definiert sind (zwischen der Kategorie mit niedrigem und hohem Risiko).	PatientInnen mit einer niedrigen Rezidivrate (weniger als oder gleich 1 Rezidiv/Jahr) und einem erwarteten EORTC-Rezidivwert <5 wird eine intravesikale Chemotherapie nach TURB innerhalb von 24h instilliert. Bei allen PatientInnen soll entweder die einjährige Volldosis-BCG-Behandlung (Induktion plus dreiwöchentliche Instillationen nach drei, sechs und zwölf Monaten) oder eine Instillations-Chemotherapie für maximal 1 Jahr erfolgen.
Hochrisikotumore	<ul style="list-style-type: none"> • T1-NMIBC • G3-NMIBC (HG **) • Carcinoma in situ (CIS) • Mehrere, wiederkehrende und große (> 3 cm) TaG1G2/LG-Tumoren (alle Merkmale müssen vorhanden sein). <p><u>Untergruppe mit dem höchsten Risiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T1G3/HG in Verbindung mit gleichzeitigem Blasen-CIS • multiplem und/oder großem T1G3/HG • rezidivierende T1G3/HG • T1G3/HG mit CIS in der Prostataharnröhre/ Urothelkarzinom-Varianten/ lymphovaskulärer Invasion. <p><u>BCG-refraktäre Tumoren</u></p>	<p>Intravesikale Volldosis-BCG-Instillationen für 1-3a oder die radikale Zystektomie (bei Tumoren mit dem höchsten Risiko - siehe unten).</p> <p>Eine radikale Zystektomie sollte in Betracht gezogen werden. Bei PatientInnen, die eine intravesikale BCG-Volldosis-Instillation für ein bis drei Jahre ablehnen oder für diese nicht geeignet sind → radikale Zystektomie empfohlen.</p>

Tabelle 4: EORTC Risikogruppen. (LG = low grade, HG = high grade, PUNLMP = Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, CIS = Carcinoma in situ) (12,36)

1.4.3.1 Postoperative Chemotherapie-Frühinstillation nach TURB

Die einmalige Chemoinstillation nach TURB wird empfohlen bei PatientInnen mit niedriger Rezidivrate (≤ 1 Rezidiv pro Jahr) oder mit einem EORTC Rezidivwert von < 5 . Für alle Gruppen konnte durch die postoperative Chemoinstillation eine Senkung des Rezidivrisikos um 14% gezeigt werden. (2,38)

Die Verabreichung erfolgt innerhalb von 24h nach der Operation über den postoperativ liegenden Harnblasenkatheter und wird für eine Stunde durch Abklemmen des Katheters in der Harnblase belassen. Aktuell empfohlene gleichwertige Chemotherapeutika zur intravesikalen Therapie sind Epirubicin, Mitomycin C oder Pirarubicin. (38) Der therapeutische Effekt beruht auf der Zerstörung von in der Harnblase potenziell zirkulierenden und an der Resektionsstelle verbliebenen Tumorzellen nach der TURB. Voraussetzung für diese Einmalinstillation ist das Fehlen von starken Blutungen und der Ausschluss einer Blasenperforation vor Beendigung der TURB. (9,39)

1.4.3.2 Intravesikale Immuntherapie (Bacille Calmette Guérin)

Neben den zytotoxischen Effekten der Chemotherapie hat sich durch die immunmodulatorischen Effekte des Bacille-Calmette-Guérin (BCG) eine noch potentere intravesikale Instillationstherapie beim NMIBC etabliert. BCG ist ein abgeschwächtes Mycobacterium bovis, welches ursprünglich als Tuberkuloseimpfung 1919 von Albert Calmette und Camille Guérin entwickelt wurde. (40) Die antikanzerogene Wirkung von BCG wurde 1976 erstmals von Morales et al. als intravesikale adjuvante Therapie bei BC gezeigt. (38,41,42) Die Wirkungsweise beruht auf der Internalisierung von BCG in Urothelzellen, welche zur Antigenpräsentation durch antigen presenting cells (APC) über den Major Histocompatibility Complex II (MHC II) führt. Darauf folgt die Sekretion von Zyto- und Chemokinen, welche die unspezifische Immunantwort mittels Rekrutierung von Granulozyten, CD4- and CD8-T-Zellen, natürliche Killerzellen und Makrophagen initiiert. Tumorzellen werden somit erkennbar für Immunzellen und durch direkte Zytotoxizität und nekroseinduzierende Faktoren vernichtet. (43,44) Das Therapieschema für die BCG-Instillationen geht zurück auf eine erste Hypersensibilisierungsreaktion, die bei der Impfung nach drei Wochen eintrat. Morales et al. schloss daraus, dass eine optimale Rezidivsenkung nach sechs Wochen erreicht werden könnte. Spätere Studien bestätigten den Effekt der sechswöchigen Induktion und führten zudem die Erhaltungszyklen ein. (9)

Weltweit existieren verschiedene Stämme des BCG mit unterschiedlicher genetischer Variabilität. Unter Anwendung des Connaught-Stamm beispielsweise konnten im Vergleich mit anderen Stämmen bereits geringere Rezidiv- und Progressionsraten erzielt werden. (45,46) Mehrere Metanalysen konnten zeigen, dass eine BCG Therapie nach TURB das Rezidivrisiko im Vergleich zur TURB allein und/oder intravesikaler Chemotherapie

langfristig deutlich senkt. Eine Senkung des Rezidivrisikos um 32% konnte jedoch nur unter einer Erhaltungstherapie erreicht werden. (2,42,47)

Die EORTC "Genito-Urinary Cancers Group" (GUCG) zeigte an über 4800 PatientInnen, dass die BCG Erhaltungstherapie im Vergleich zur TURB allein bzw. TURB mit intravesikaler Chemotherapie oder anderer Immuntherapie eine Reduktion von 27% für das Risiko eines Progress ermöglicht. (48)

Gestartet wird der Induktionszyklus zwei bis vier Wochen nach der Nachresektion, dieser beinhaltet eine Gabe von BCG einmal wöchentlich über sechs Wochen. Mittels ambulanter Einmalkatheterisierung wird die BCG-Lösung in die Blase appliziert, verbleibt dort für mindestens ein bis zwei Stunden und wird dann ausuriniert. Je nach Risikogruppen werden Erhaltungszyklen für die Dauer von einem Jahr (intermediate risk; nach 3, 6, 12 Monaten) bis drei Jahren (high risk; nach 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten) mit jeweils einer BCG Applikation pro Woche über drei Wochen pro Erhaltungszyklus durchgeführt. (2,9)

Bei der BCG-Therapie ist besonders auf Komplikationen und Nebenwirkungen zu achten, weswegen Indikation und Kontraindikationen berücksichtigt werden müssen. Absolute Kontraindikationen für die Anwendung der BCG-Instillation sind Makrohämaturie, Harnwegsinfektionen, traumatische Katheterisierung und eine weniger als zwei Wochen zurückliegende TURB. (2,49) Die BCG Therapie zeigt ein ausgeprägteres Nebenwirkungsprofil als die Chemoinstillation. Komplikationen sind aber meist gut therapierbar und in weniger als 5% schwer. Zu den häufigsten gehören Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie, Zystitis, symptomatische granulomatöse Prostatitis, Orchitis, Arthralgien mit/ohne Arthritis, allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber, Sepsis und Allergie. (2,48,50)

1.4.3.3 Intravesikale Erhaltungstherapie

Bei Unverträglichkeit bzw. Unmöglichkeit einer BCG-Therapie kann die nebenwirkungsärmere intravesikale Erhaltungstherapie beim intermediate und high risk NMIBC angewandt werden. (42,51)

Zu den häufig verwendeten Substanzen in der Erhaltungstherapie gehören Mitomycin, Epirubicin und Doxorubicin, welche das Risiko eines BC-Rezidiv nachweislich senken können. (52)

Diese Substanzen wirken zytotoxisch bzw. zytostatisch und werden mittels Einmalkatheterisierung verabreicht. Bei Mitomycin beinhaltet der Induktionszyklus sechs Dosen im wöchentlichen Abstand mit nachfolgenden monatlichen Erhaltungsdosen

(Durchschnittlich insgesamt 20 Einzeldosen). Die Dosis schwankt zwischen 20-40mg pro Gabe. (2,9,53) Die Dosierung für Epirubicin beträgt 50mg, wobei insgesamt 12 Instillationen erfolgen. (54) Bei Doxorubicin schwankt die Dosis zwischen 30-50mg und kann in wöchentlichen bis monatlichen Abständen erfolgen. (55)

1.4.3.4 Radikale Zystektomie

Eine wichtige Therapieoption bei NMBIC Höchstisikogruppen (siehe Tabelle 4) oder BCG-refraktären Tumoren ist die radikale Zystektomie. Hier muss sehr individuell vorgegangen werden und auf Alter, Komorbiditäten und individuelle Prognosefaktoren Rücksicht genommen werden. (2)

Die Entfernung der gesamten Blase geht dabei mit einem höheren Allgemeinrisiko einher, da beim Mann neben der Blase auch die Prostata samt Samenblasen und bei der Frau die Gebärmutter mit Adnexen und Anteilen des Fornix vaginae entfernt werden. Weiters wird eine extendierte Lymphadenektomie pelvin beidseits im kurativen Setting empfohlen. Anschließend bestehen verschiedene Möglichkeiten zur Harnableitung. (56) Zu unterscheiden sind hier orthotope gegenüber heterotopen und kontinente gegenüber inkontinenten Harnableitungen. Eine häufige Methode ist die orthotope, kontinente Ileumneoblase nach Studer oder Hautmann. (21,56) Dieser große abdominelle Eingriff, welcher zwischen vier und sechs Stunden Operationszeit benötigt ist mit einem peri- sowie postoperativen Komplikationsrisiko von bis zu 60% verbunden. (14,57)

1.5 Nachsorge

Bezüglich der Nachsorge sollte ebenfalls individuell vorgegangen und das Tumorstaging berücksichtigt werden. Für alle Ta-, T1- und CIS-Tumore wird hierbei die ambulante Zystoskopie drei Monate nach letzter TURB empfohlen. (2,9) Bei Niedrigisikotumoren kann aufgrund der geringen Rezidivrate nach fünfjährigen, jährlichen Kontrollzystoskopien auf die invasive Nachsorge verzichtet werden bzw. auf weniger invasive Kontrollen umgestellt werden. Eine lebenslange Nachsorge ist hingegen bei Intermediär- und Hochrisikotumoren notwendig aufgrund des Rezidivrisiko trotz langer tumorfreier Intervalle. (12,58) Zu beachten in der Nachsorge ist eine mögliche extravasikale Tumormanifestation beispielsweise im Bereich der prostaticen Urethra und der oberen Harnwege. (12)

1.6 Rezidivrate und Progressionsrisiko

Das von der EORTC entwickelte Punktesystem ermöglicht die Berechnung des individuellen Risikos für das Auftreten eines Rezidivs bzw. einer Progression des NMIBC und wird von der EAU empfohlen. Auf Basis dieser Kalkulationen können Empfehlungen für weitere adjuvante Therapien gemacht werden. (2) Tabelle 5 und Tabelle 6 veranschaulichen die relevanten Risikofaktoren und die Risikoberechnung.

Risikofaktor	Rezidivscore	Progressionsscore
<i>Tumoranzahl</i>		
1	0	0
2–7	3	3
≥8	6	3
<i>Tumorgröße</i>		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
<i>Tumorrezidivrate</i>		
Erstbefund	0	0
≤ 1 Rezidiv/Jahr	2	2
>1 Rezidiv/Jahr	4	2
<i>T-Stadium</i>		
Ta	0	0
T1	1	4
<i>Gleichzeitig CIS</i>		
Nein	0	0
Ja	1	6
<i>Grading</i>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Gesamtpunktzahl	0-17	0-23

Tabelle 5: EORTC-Risikoklassifizierung (2,36)

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

Tabelle 6: Rezidivrisiko und Progressionsrisiko nach EORTC-Risikoklassifizierung (2,36)

Ein zusätzliches Modell des “Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico“ (CUETO) berechnet das Rezidiv- bzw. Progressionsrisiko basierend auf erfolgter zwölfmaliger BCG-Instillation innerhalb der fünf bis sechs Monate nach TURB. Das resultierende Rezidivrisiko ist hierbei geringer als bei der EORTC-Klassifizierung und für HochrisikopatientInnen ergibt sich ein erniedrigtes Progressionsrisiko. (59) Diese Risikoklassifizierung beinhaltet folgende Prognosefaktoren:

- Geschlecht
- Alter
- Vorherige Rezidive
- Tumoranzahl
- T-Stadium
- Assoziation mit CIS
- Tumorgrading (59)

Für ausgewählte PatientInnenpopulationen sind weitere Prognosefaktoren beschrieben, welche bisher in keine direkte Risikostratifizierung einfließen. Prognostisch ungünstig ist dabei ein T1-Befund bei Nachresektion eines primären T1-Tumores. (60,61) Für T1G3-Tumoren sind weibliches Geschlecht, Alter, Tumorgröße sowie CIS in der prostatistischen Harnröhre bei Männern nach BCG-Induktionszyklus bzw. gleichzeitiges Vorhandensein von CIS bei BCG-Therapie prognostisch relevant. (62,63) Bei T1G2-Tumoren ist eine Rezidivaufreten nach drei Monaten wichtigster Progressionsfaktor. (64)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Zielpunkt

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Vergleichsanalyse zur Validierung zweier Subklassifizierungssysteme für das T1-Harnblasenkarzinom.

In die Studie inkludiert wurden primär 190 PatientInnen, bei welchen im Zeitraum von 01.01.2010 - 31.12.2017 an der Universitätsklinik für Urologie Graz ein T1-Harnblasenkarzinom diagnostiziert wurde und eine Nachresektion durchgeführt wurde. Bei Bestätigung des pT1-Befundes dieser PatientInnen erfolgte die Reevaluierung der histopathologischen Schnitte durch Univ. Prof. Dr. Sebastian Mannweiler und Fachärztin Drⁱⁿ.med.univ. Marlene Leoni vom Institut für Pathologie der medizinischen Universität Graz.

2.2 Datenerhebung und PatientInnenkollektiv

Entsprechend der „guten klinischen Praxis“ erfolgte primär die Einholung eines Ethikvotums der medizinischen Universität Graz vor Studienbeginn. Ein positives Votum ohne Einwände gegen die Durchführung der Studie wurde am 25.10.2018 ausgestellt (30-470ex17/18). Die verwendeten PatientInnendaten entstammen dem Krankenhausinformationssystem „Medocs“ (elektronisches Kommunikations- und Informationsnetzwerk für die steirischen Landeskrankenhäuser und das Universitätsklinikum Graz). Durch das Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz wurden die benötigten Daten zusammengetragen und mittels Word- und Excel-Dokument bereitgestellt.

Die Anonymisierung erfolgt mittels zufällig zugeteilter PatientInnen-Identifikationsnummer (ID), welche Name und Geburtsdatum ersetzt. Die personenbezogenen Informationen beinhalteten Fallnummer, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Rauchverhalten, Vorerkrankungen, OP-Berichte, histopathologische Befunde und perioperative Verläufe. Die Daten wurden mittels REDCap (Research Electronic Data Capture) in die Blasenkarzinomdatenbank der Urologie der medizinischen Universität Graz übertragen. Bei REDCap handelt es sich um ein web-basiertes Programm der Vanderbilt University, das zur Erfassung von Daten und Erstellen von Datenbanken in der klinischen Forschung dient. (65) Die Daten aus der Kopfzeile waren bereits automatisch erfasst. Alle anderen 26 Variablen pro ID aus OP-Bericht, histopathologischen Befunden und stationären Arztbriefen wurden manuell übertragen.

Für das oben genannte Studienvorhaben mit Fokus auf pT1 NMIBC wurden aus den gesammelten 2262 Studien-IDs 190 pT1 NMIBC (Urothelkarzinome) selektioniert, welche eine Nachresektion zum Ausschluss eines MIBC erhielten. Hierbei wurden auch PatientInnen eingeschlossen, die in der Vorgeschichte bereits eine TURB mit Nachweis eines NMIBC erhalten hatten.

Die histopathologischen Schnitte jener 190 PatientInnen wurden aus dem Archiv der Biobank der medizinischen Universität Graz ausgehoben und ab August 2019 durch die Pathologie der medizinischen Universität Graz reevaluiert.

Zusätzlich wurde für die finale Kohorte Alter, Anzahl und Dauer der BCG-Instillationen bzw. Chemoinstillationen, Rezidivanzahl, Rezidivdatum, Progressionsanzahl, Progressionsdatum, Zystektomiedatum, Radiotherapie, Chemotherapie, Gesamtüberleben (Overall survival = OS) und krebsspezifisches Überleben (Cancer specific survival = CSS) erhoben. Im Rahmen des Follow-up wurde bei jedem PatientInnen der weitere klinische Verlauf sowie die jeweiligen Operationen und Therapien anhand des Medocs-System des LKG-Graz bis April 2020 nachverfolgt. Ein BC-Rezidiv bzw. -Progress wurde erst nach der Nachresektion als solches gewertet. Fehlende PatientInnen-Informationen zu postoperativen Installationstherapien wurden nach schriftlicher FAX-Anfrage durch die niedergelassenen UrologInnen zu einem großen Anteil vervollständigt.

Weiters wurde der Charlson Comorbidity Index (CCI) berechnet, welcher die 1-Jahres-Mortalitätswahrscheinlichkeit eines Individuums angibt. Dazu werden die jeweiligen komorbiden Erkrankungen erfasst und mit Punkten bewertet. Die Mortalitätswahrscheinlichkeit ergibt sich in der Originalpublikation aus der jeweiligen Punktzahl (0 Pkt. = 12%; 1-3 Pkt. =26%; 3-4 Pkt. = 52%; >5 Pkt. = 85%). (66,67) Vorangegangene Arbeiten haben gezeigt, dass der CCI Einfluss auf die Tumorpathologie haben kann und eine höhere Anzahl an Komorbiditäten mit aggressiveren BC einhergeht. (68) Aus diesem Grund wurde der CCI in dieser Arbeit inkludiert und dessen möglicher Einfluss auf Tumorrezidiv bzw. -progression untersucht.

2.3 Reevaluierung histologischer Schnitte

Die Bestätigung und Reevaluation der primären histopathologischen pT1 Befunde nach den Kriterien von van Rhijn et al. sowie Colombo et al. sowie die Infiltration in Bezug auf den Muscularis-Mucosae-Venenplexus (MM-VP) wurde am Institut für Pathologie der medizinischen Universität Graz von Univ. Prof. Dr. Sebastian Mannweiler und Fachärztin Drⁱⁿ.med.univ. Marlene Leoni durchgeführt. Es erfolgte die Bestätigung der T1-

Klassifizierung anhand der primären Tumorklassifikation für das NMIBC der “Union International Contre le Cancer“ (UICC), welche zuletzt 2017 aktualisiert wurde und Tumorgröße, Lokalisation, Uni-/Multifokalität, Grading und konkomitantes *CIS* bewertet. (69,70)

2.3.1 Subklassifikation nach van Rhijn et al., Colombo et al. und MM-VP

Das T1-BC-Subklassifizierungssystem der van Rhijn-Gruppe wurde 2011 publiziert und unterscheidet zwischen mikroinvasiven T1- (T1m) und extensiv-invasiven T1-BC (T1e). T1m ist definiert als solitäre Invasion in das subepitheliale Stroma (Lamina propria) durch eine Front und parallel zu dem darüberliegendem (neoplastischen) Urothel mit $\leq 0.5\text{mm}$ Invasionstiefe (innerhalb 1 high-power field [HPF], Objektiv x40). Schnitte mit einer Invasionstiefe $>0.5\text{mm}$ oder multifokalen mikroinvasiven Arealen entsprechen T1e. (5,71) Zusätzlich wurde eine Unterscheidung nach Invasionsbreite und -tiefe durchgeführt um mögliche Auswirkungen des Messverfahrens erkennen zu können. Die Publikation von van der Aa et al 2005, an der sich van Rhijn et al. ursprünglich orientiert, beschreibt die Messung der Invasionsfront, d.h. der Invasionsbreite. Bei van Rhijn et al. ist dies nicht eindeutig im Methodenteil beschrieben. (5,71)

Die Subklassifikation nach Colombo et al. 2016, beschrieben durch die “Rete Oncologica Lombarda“ (ROL), unterteilt in ROL1 mit einer Invasionstiefe <1 HPF (entspricht $\leq 1\text{mm}$, objective 20x, ocular 10x/field 22, diameter of 1 x 1 mm) in die Lamina propria. ROL2 entspricht einer Tiefe von >1 HPF ($>1\text{mm}$) oder einer multifokalen Invasion der Lamina propria mit einer addierten Gesamt-Invasionsdicke von $>1\text{mm}$ (bspw.: die Größe einzelner Foci wurde summiert). (6) Im Rahmen der Reevaluierung der pT1 Befunde wurden durch die PathologInnen zusätzlich die Invasionstiefe und Invasionsbreite des größten Tumorzapfens, die Anzahl der Tumorzapfen, Mitosenanzahl, Nekrosen und die Lymphangioinvasion erhoben.

Die Tumorinvasion in Bezug auf den MM-VP innerhalb der Lamina propria wird unterschieden in T1a = Invasion oberhalb der MM-VP, T1b = in das Niveau der MM-VP und T1c = bis unterhalb der MM-VP. (72)

Die Einteilung der histologischen Befunde der Studienkohorte nach EAU-Risikostratifizierung erfolgte in einer adaptierten Form mit Fokus auf die Invasionstiefe sowie das Grading (Tabelle 7), da die operative Dokumentation vor allem in Bezug auf die Größenangabe der einzelnen Tumore sowie Anzahl der Tumore inkonsistent war. Weiters

wurde das originäre Grading der Erst- und Zweitresektion nicht in allen histopathologischen Befunden der Studienkohorte angegeben. In dieser Studie wurde eine positive Histologie ab der 3. TURB als Rezidiv gewertet. Insbesondere wurde neben pT1, pTis, G3 und HG Befunden auch ein MIBC ab der 3. TURB als high risk tumor gewertet.

Low risk	pTa, G1, low grade (LG)
Intermediate risk	pTa, G2, low grade (LG)
High risk (1 und 2. TURB)	pT1, pTis, G3, high grade (HG)
High risk (post 2. TURB)	pT1, pTis, G3, high grade (HG), pT2

Tabelle 7 Adaptierte EORTC-Risikoklassifizierung

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mittels JMP 11.2.0 Software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. (73) Es wurden Kontingenzanalysen verwendet zur Überprüfung der Abhängigkeit oder Unabhängigkeit von zwei oder mehr nominal skalierten Variablen und Chi-Quadrat-Tests bewerteten Unterschiede. Dichotome Variablen wurden mittels zweiseitigem exaktem Fisher-Test und kontinuierliche Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Weiters wurden Kaplan-Meier-Analysen für die Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb einer Ereignisverlaufsanalyse berechnet. Uni- und Multivariate Cox-Regressionen untersuchten den unabhängigen Wert eines oder mehrerer gleichzeitig relevanter Einflussfaktoren auf die gleiche Zielvariable. Als Signifikanzniveau wurde $P < 0.05$ angesehen.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 PatientInnenkollektiv und Therapieverlauf

Nach der Reevaluation der originalen histopathologischen Schnitte verblieben 160 PatientInnen, von welchen wiederum bei letztlich 130 PatientInnen eine komplette Einholung aller studienrelevanten Daten möglich war. Tabelle 8 gibt einen Überblick über deskriptive Daten des Kollektivs. Insgesamt bestand das Kollektiv aus 107 männlichen und 23 weiblichen PatientInnen mit einem medianen Alter von 71 Jahren. Der Median für den Charlson Comorbidity Index (CCI) lag bei 4.

Alle PatientInnen erhielten zumindest zweimal eine TURB, wobei im Median bei jedem PatientInnen drei TURBs durchgeführt wurden. Zwischen der Erst- und der Nachresektion lagen dabei im Median 51 Tage. Der mediane Zeitraum von 1. TURB bis letztem Follow-up bzw. Tod liegt bei 2,3 Jahren.

Gesamt (n)	130
Geschlecht (Mann/Frau; n(%))	107(82)/23(18)
Alter (a, median, IQA)	71, 64-80
Charlson Comorbidity Index (median; IQA)	4; 3-6
Anzahl TURB (median, IQA, min.-max.)	3, 2-3, 2-9
Zeit zwischen Erst- und Nachresektion (d, median, IQA))	51, 41-62
Zeit ab 1. TURB bis letztes Follow up/Tod (y, IQA)	2.3, 1.2-4.2

Tabelle 8 PatientInnenkollektiv (n=Anzahl; a=Alter in Jahren; IQA= Interquartalsabstand,)

3.2 Tumorcharakteristika und Instillationstherapie

Bei allen 130 StudienpatientInnen konnte durch die oben genannten PathologenIn ein pT1 NMIBC in der Erstresektion bestätigt werden. In der Zweitresektion ergaben die Originalbefunde ebenso nur NMIBCs (pT1-, pTa-, pTis) oder tumorfreie Diagnosen. 16% zeigten einen erneuten pT1-Befund in der Zweitresektion, 33% ein anderes NMIBC-Staging (pTa, pTis) und 51% des Kollektivs waren in der Zweitresektion tumorfrei.

In Bezug auf das Grading wurden in der Erstresektion 70% als G3- bzw. 94% als high grade NMIBC eingestuft. In der Zweitresektion wurde bei 45% der PatientInnen ein Grading angegeben. Hiervon erhielten 28 PatientInnen ein WHO Grading 2004 und 30 PatientInnen ein Grading nach 1972 (Tabelle 9).

Tabelle 10 demonstriert weitere histopathologische Parameter wie die Lymphangiainvasion, Nekrosen und Mitosenanzahl in der Erstresektion, welche jedoch lediglich bei weniger als einem Viertel bzw. Fünftel und mit einem IQA von 0-1 nachweisbar waren. Die mediane

Tumorzapfentiefe (1,1mm) ergab einen deutlich geringeren Durchmesser als die Tumorzapfenbreite (1,7mm), wobei die Tumorzapfenanzahl im Median bei 1 lag.

Tumorklassifizierung	Erstresektion	Zweitresektion
pTa n(%)	0	28(22)
pT1 n(%)	130(100)	21(16)
pTis n(%)	0	14(11)
pT0 n(%)	0	67(51)
WHO 1973 grade G1 n(%)	1(1)	4(3)
WHO 1973 grade G2 n(%)	38(29)	11(8)
WHO 1973 grade G3 n(%)	89(70)	15(12)
WHO 2004 grade LG n(%)	6(6)	10(8)
WHO 2004 grade HG n(%)	87(94)	18(14)

Tabelle 9 Verteilung initiales Tumorgrading und -staging

Tumorcharakteristika	Erstresektion
Lymphangioinvasion n (%)	27 (21)
Nekrosen n (%)	16 (12)
Mitosenzahl pro 10HPF (median; IQA; min.-max.)	0; 0-1; 0-6
Tumorzapfentiefe (median; IQA)	1.1; 0.7-1.7
Tumorzapfenbreite (median; IQA)	1.7; 0.6-2.5
Tumorzapfenzahl (median; IQA; min.-max.)	1; 1-2; 1-11

Tabelle 10 Weitere Tumorcharakteristika

Die Analyse der Instillationstherapien ergab, dass 64% des Kollektivs eine Instillation im Verlauf der Therapie erhielten. Die Tabelle 11 demonstriert, dass von den 83 PatientInnen mit einer Instillationstherapie 80 PatientInnen BCG, 15 Mitomycin und einer Epirubicin erhielten. Daraus ergaben sich insgesamt 96 Instillationstherapien, zurückzuführen ist das auf die zwischenzeitliche Umstellung von Mitomycin bzw. Epirubicin anstatt BCG bei einzelnen PatientInnen. Der Instillationsstart erfolgte bei Mitomycin im Median 423 Tage und bei BCG 36 Tage postoperativ.

Unterschiede zeigen sich in der Therapiedauer aufgrund der vorgegebenen Therapieschemata. Mitomycin wurde im Median über 48 Tage und BCG über 376 Tage verabreicht.

Instillationstherapien	Post 2.TURB
Instillationstherapie (Epirubicin, Mitomycin, BCG) n(%)	83(64)
Epirubicin PatientInnenzahl n(%) / Anzahl Instillationen (n)	1(0,8) / 7
Epirubicin Dauer (d)	63
Mitomycin PatientInnenzahl n(%) / Anzahl Instillationen (median, IQA)	15(12) / 6; 2-12
Mitomycin Dauer (d, median, IQA)	48, 7-196
Zeit zw. 2.TURB und Mitomycin-Start (d, median, IQA)	423, 300-638
BCG PatientInnenzahl n(%) / Anzahl Instillationen (median, IQA)	80(61) / 12, 7-18
Zeit zw. 2.TURB und BCG-Start (d, median, IQA)	36, 14-72
BCG Therapiedauer (d, median, IQA)	376, 112-716

Tabelle 11 Übersicht über die erfolgten Instillationstherapien.

3.2.1 Rezidivcharakteristika und Verlauf

Die Tumorcharakteristika der Nachresektion (Zweitresektion) sind in Tabelle 12 ersichtlich. Insgesamt haben, nach einem medianem Beobachtungszeitraum von 19.5 Monaten, 43 PatientInnen ein Rezidiv erfahren, wobei 40 PatientInnen der adaptierten High-Risk-Gruppe entsprachen. Die maximale Anzahl an Rezidiven pro Individuum lag bei vier und 12 Rezidive traten nach der Instillationstherapie auf. Im Beobachtungszeitraum wurde ein MIBC bei 10% der StudienpatientInnen festgestellt.

Der zeitliche Abstand zwischen zweiter TURB und erstem Rezidiv lag im Median bei 234 Tagen. Nach Instillationstherapien entwickelten die StudienpatientInnen im Median innerhalb von 254 Tagen ein Rezidiv. Zwischen BCG-Start und 1. Rezidiv lagen im Median 67 Tage, wobei einige bereits vor Instillationstherapie auftraten, wie der Negativwert im IQA (-56 bis +394) veranschaulicht. Zudem trat mit einem Median von -87 Tagen der Großteil der Rezidive vor dem Ende der BCG-Therapie auf.

Rezidivcharakteristika	Post 2.TURB
Anzahl der PatientInnen mit Rezidiv post 2.TURB (n(%))	43(33)
Anzahl der PatientInnen mit HR Rezidiv post 2.TURB (n(%))	40(31)
Anzahl Rezidive post 2. TURB (Median, IQA, min.-max.)	0, 0-1, 0-4
Anzahl HR Rezidive post 2. TURB (Median, IQA, min.-max.)	0, 0-1, 0-4
Anzahl pT2 Rezidive post 2. TURB n(%)	13(10)
Zeit bis zum 1. Rezidiv post 2. TURB (m, Median, IQA)	19.5, 4.5-39.25
Rezidiv nach Instillationstherapie n(%)	12(14)

Zeit bis zum 1.Rezidiv nach Instillationstherapie (Median, IQA)	254, 91-646
Zeitraum zw. 1.Rezidiv (post 2. TURB) und BCG Start (d, Median, IQA)	67, -56 bis+394
Zeitraum zw. 1.Rezidiv (post 2. TURB) und BCG Ende (Median, IQA)	-87, -580bis+218

Tabelle 12 Rezidivcharakteristika (m=Monate, HR= adaptiertes high risk Blasenkarzinom: pT1, Carcinoma in situ, high grade NMIBC und MIBC)

Tabelle 13 gibt einen Überblick über alle neoadjuvanten/adjuvanten Therapien/Maßnahmen, welche aufgrund einer Krankheitspersistenz oder -progression zu einem MIBC oder einer metastasierten Erkrankungssituation im Beobachtungszeitraum durchgeführt wurden. Hierbei erhielt ein Individuum eine neoadjuvante Chemotherapie, wobei 26 PatientInnen mit einer Zystektomie, Radiotherapie, Chemotherapie oder „Best supportive care“ (BSC) versorgt wurden (Stand April 2020). Hervorzuheben ist, dass 3 Zystektomien im NMIBC Stadium erfolgt sind und bei 6 PatientInnen ein systemischer Progress mit Lymphknoten- oder Lungenfiliae bioptisch oder CT-morphologisch diagnostiziert wurde, ohne dass ein Rezidiv in einer TURB diagnostiziert wurde.

Insgesamt verstarben im Beobachtungszeitraum 18% des Kollektivs, wovon 17 PatientInnen in direktem Zusammenhang mit dem Blasenkarzinom verstorben sind.

Zystektomie n(%)	5(4)
Chemotherapie n(%)	7(5)
Neoadjuvante Chemotherapie und Zystektomie n(%)	1(0.7)
Radiotherapie n(%)	9(7)
Chemotherapie und Radiotherapie n(%)	3(2)
BSC n(%)	5(4)
Verstorbene PatientInnen n(%)	24(18)
Am Blasenkarzinom verstorben n(%)	17(13)

Tabelle 13 Adjuvante Therapien und Todesfälle (BCS = Best supportive care)

3.3 Anwendung der Subklassifizierungssysteme

Die Ergebnisse der Anwendung der Subklassifizierungssysteme durch die Pathologie zeigen, dass ein Großteil der Tumore das höhere Invasionsstadium aufweisen (siehe Tabelle 14). Nach van Rhijn et al. befinden sich in Bezug auf die Invasionsbreite 88.5% und auf die Invasionstiefe 94% im extensiven Stadium (T1e). Bei der ROL-Klassifizierung ergaben sich

74% für das fortgeschrittene (ROL2) Stadium. (Für ein Individuum konnte in der ROL-Klassifizierung die Invasionstiefe nicht angegeben werden, weshalb hier nur ein Maximum von 129 PatientInnen in Tabelle 14 dargestellt wird.)

Bei der MM-VP-Klassifizierung demgegenüber befanden sich 52% im T1a-Stadium und insgesamt 48% in den beiden höheren Invasionsstadien (T1b/c), siehe Tabelle 15.

Weiters wurde für den CCI eine Einteilung in zwei Gruppen vorgenommen, um mögliche Auswirkungen in der Analyse zu sehen. 33% fielen demnach mit einem CCI ≤ 3 in Gruppe 1 und 67% mit CCI > 3 in Gruppe 2.

<i>Klassifizierungs- system</i>	<i>Gruppe 1</i>	<i>n(%)</i>	<i>Gruppe 2</i>	<i>n(%)</i>
<i>van Rhijn (Invasionsbreite)</i>	T1m	15(11.5)	T1e	115(88.5)
<i>van Rhijn (Invasionstiefe)</i>	T1m	8(6)	T1e	121(94)
<i>ROL</i>	ROL1	33(26)	ROL2	96(74)

Tabelle 14 Ergebnisse Subklassifizierungssysteme

<i>Klassifizierungs- system</i>	<i>Gruppe 1</i>	<i>n (%)</i>	<i>Gruppe 2</i>	<i>n (%)</i>	<i>Gruppe 3</i>	<i>n (%)</i>
<i>MM-VP</i>	T1a	68 (52)	T1b	32 (25)	T1c	30 (23)
<i>CCI</i>	≤ 3	43 (33)	> 3	87 (67)		

Tabelle 15 Ergebnisse der Zusatzklassifizierungen

3.4 Kaplan-Meier-Analysen

Zur Exploration signifikanter Risikoverhältnisse erfolgte die Erstellung von Kaplan-Meier-Analysen unter Einbeziehung eines nahe dem Median liegenden „Cut-off“-Werts. Für die Variablen Alter, CCI und Instillationstherapie konnten signifikante Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Gesamt-Rezidiv und High-Risk-Rezidivs festgestellt werden. Abbildung 1 veranschaulicht, dass das Auftreten eines Gesamt- und High-Risk-Rezidivs bei PatientInnen ≥ 70 Jahre im Verlauf signifikant häufiger vorkommt als bei jenen unter 70 Jahren ($p=0.02$).

Abbildung 2 zeigt für einen CCI von > 3 ebenfalls ein signifikant häufiger vorkommendes Gesamt-Rezidiv und High-Risk-Rezidiv.

Die Durchführung von Instillationstherapien führten zu einer signifikanten Senkung von Gesamt-Rezidiven bzw. High-risk-Rezidiven im Beobachtungszeitraum (Abbildung 3).

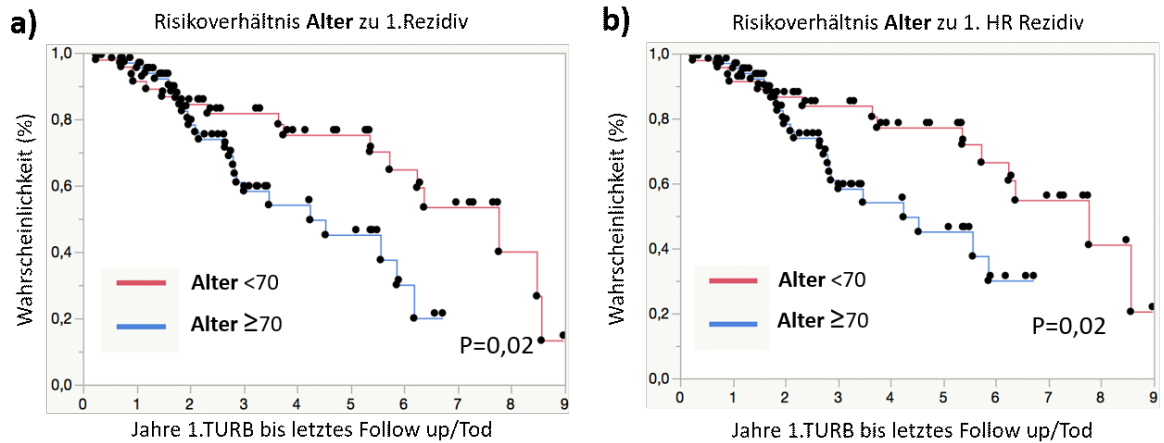


Abbildung 1: Risikoverhältnis Alter zu a) 1. Rezidiv und b) 1.HR Rezidiv

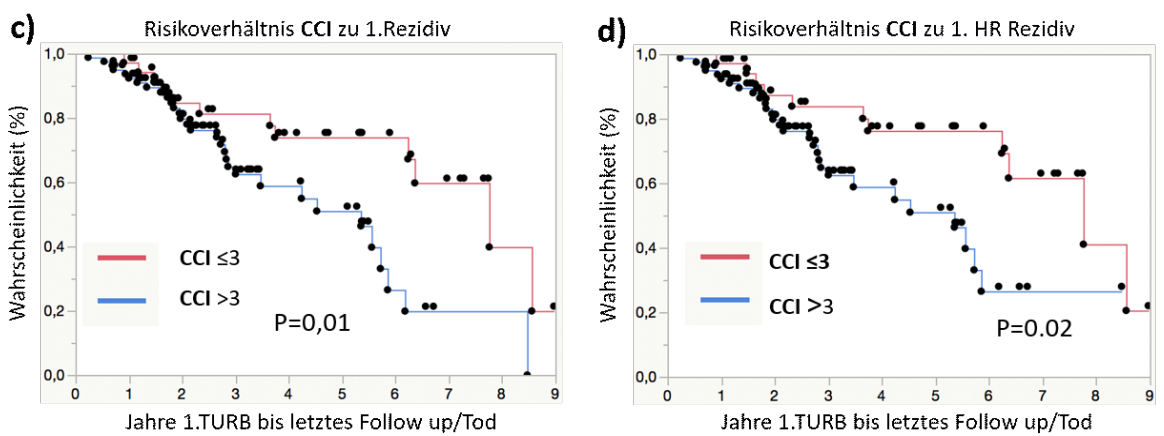


Abbildung 2: Risikoverhältnis CCI zu a) 1. Rezidiv und b) 1.HR Rezidiv

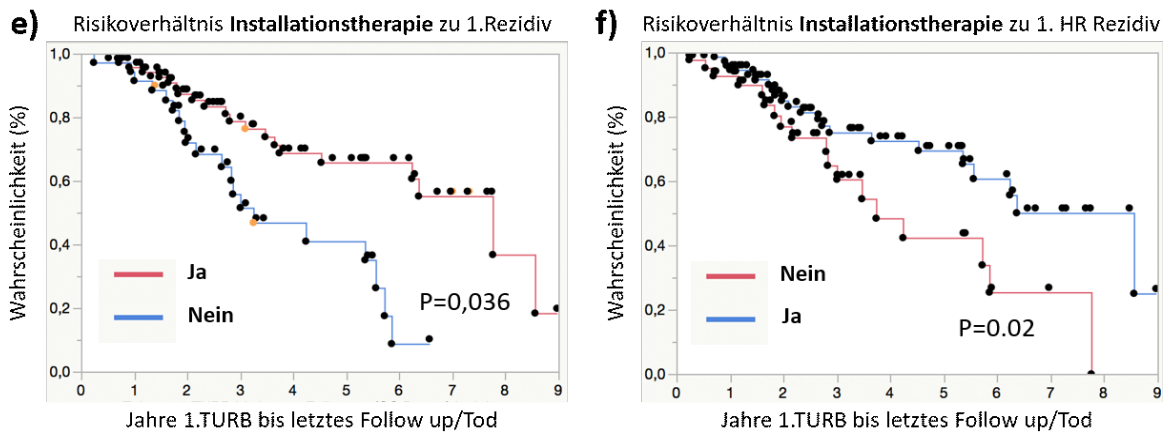


Abbildung 3: Risikoverhältnis Instillationstherapie zu e) 1. Rezidiv und f) 1.HR Rezidiv

In Bezug auf die Entwicklung eines MIBC zeigen die in Abbildung 4 dargestellten Analysen, dass PatientInnen ab einem Alter ≥ 70 Jahre mit höherer Wahrscheinlichkeit an einem MIBC ($p=0.008$) im Verlauf erkranken. Im Gegensatz hierzu wurde bei PatientInnen, welche eine Instillationstherapie erhalten hatten, signifikant weniger häufig ein MIBC diagnostiziert ($p=0,003$).

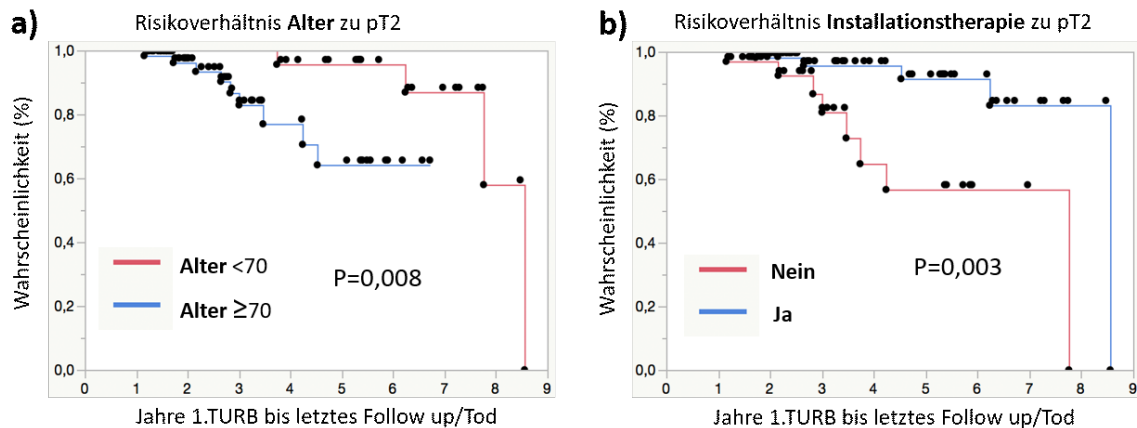


Abbildung 4: Risikoverhältnis a) Alter zu pT2 und b) Instillationstherapie zu pT2

Abbildung 5 zeigt das Risiko für die Entwicklung eines Residualtumors ($p=0.03$) und einer High risk (high grade + pT2) Persistenz ($p=0.02$) in der Nachresektion für PatientInnen mit einer Mitosezahl von >1 .

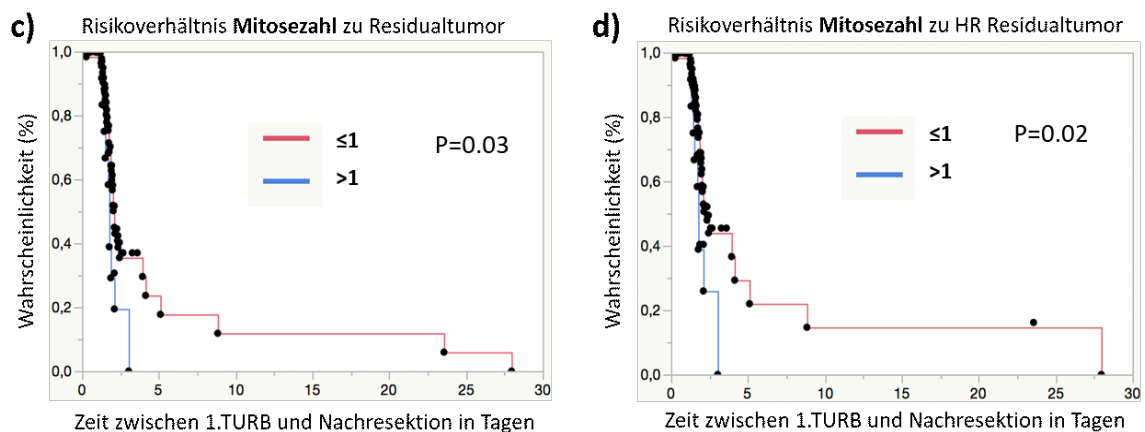


Abbildung 5: Risikoverhältnis Mitosezahl zu c) Residualtumor und d) HR Residualtumor

PatientInnen mit einer T1e-Tumorextension nach van Rhijn et al. (Invasionsbreite) zeigten in der Kaplan-Meier Darstellung knapp kein signifikant erhöhtes Risiko für das Vorhandensein eines adaptierten High-Risk-Residualtumors ($p=0.057$) in der Nachresektion (Abbildung 6).

Risikoverhältnis Van Rhijn Klassifikation zu HR Residualtumor

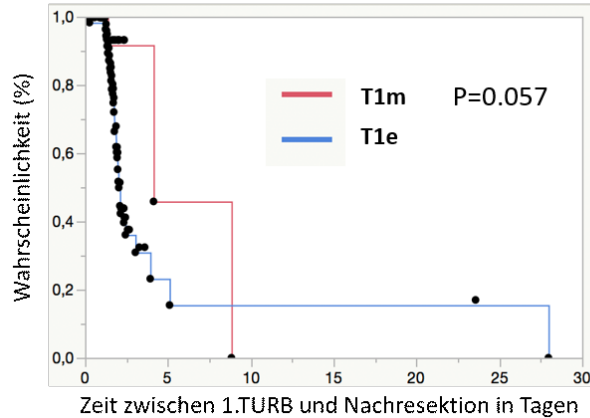


Abbildung 6 Risikoverhältnis van Rhijn-Klassifikation zu HR Residualtumor

Die Kaplan-Meier Darstellung in Abbildung 7 demonstriert ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines pT2- oder Fernmetastasenprogress ab einem Alter ≥ 70 Jahre ($p=0.03$), einem CCI >3 ($p=0.02$) oder einer Tumorzapfenanzahl >1 ($p=0.03$).

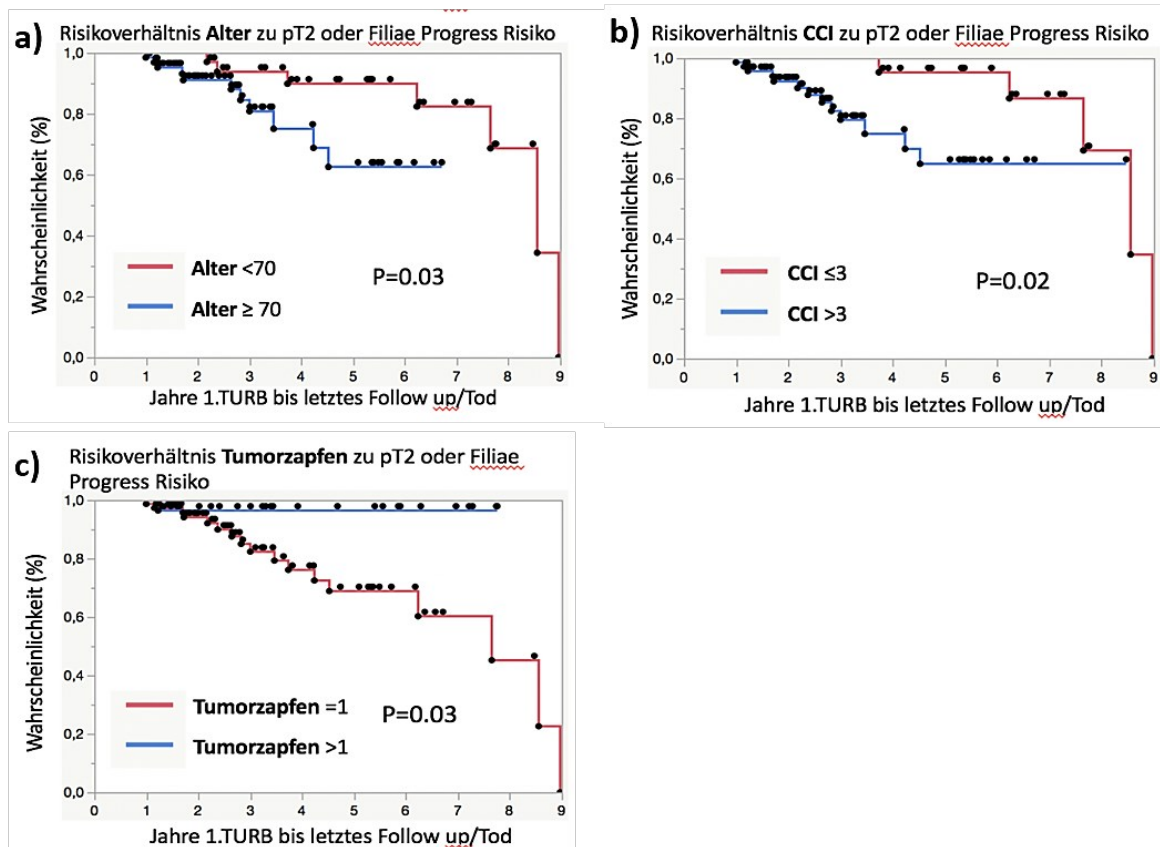


Abbildung 7: Kaplan Meyer Darstellung a) Alter (<70 a. vs. ≥ 70 a.), b) CCI (>3 vs. ≤ 3), c) Tumorzapfenanzahl (>1 vs. $=1$) in Bezug zum Risiko ein High risk (high grade + pT2) Rezidiv zu entwickeln.

3.5 *Verhältnis-Risiko-Analysen*

In weiterer Folge wurden univariate und multivariate Verhältnis-Risiko-Analysen durchgeführt, die dabei einbezogenen Variablen sind in den Tabellen jeweils in der linken Spalte aufgeführt. Univariat (UV) bedeutet in diesem Zusammenhang die Analyse des Einflusses einer Variable (z.B. Alter) auf das spezifische Risiko (z.B. Tumorrezidiv). Die multivariate Analyse (MV) beschreibt den gleichzeitigen Einfluss multipler einbezogener Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Ereignisses (Risiko). (74) Hiermit können mögliche Zusammenhänge- bzw. Abhängigkeitsstrukturen abgeleitet werden. Für alle signifikanten Ergebnisse wurde zudem das relative Risiko (RR) in Bezug auf die Änderung um eine Einheit im Regressor (Variable) berechnet. In der multivariaten Analyse wurden jene einzelnen klinischen Parameter weggelassen, welche in einer Risikoklassifikation nach van Rhijn- oder Colombo et al. bzw. MM-VP bereits berücksichtigt wurden. Hierdurch ergaben sich mehrere multivariate Analysen für eine Risikovariablen.

Für die Variable Alter ergab sich pro Zunahme um eine Einheit (Jahr) im Regressor ein signifikant erhöhtes High-Risk-Rezidivrisiko (RR: 1.03 (95%CI:1-1.1); p=0.03) in der univariaten Analyse (siehe Tabelle 17).

Pro Zunahme um eine Einheit im CCI zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Gesamt- (RR: 1.2 (95%CI:1-1.3); p=0.009) und High-Risk-Rezidivs (RR: 1.15 (95%CI:1-1.3); p=0.01) in den univariaten Analysen, wie in Tabelle 16 und Tabelle 17 ersichtlich.

Tabelle 16 und Tabelle 17 zeigen, dass eine durchgeführte BCG-Instillationstherapie in der uni- und multivariaten Analyse signifikant das Gesamt- und High-Risk-Rezidivrisiko senkt. Das RR schwankt hier zwischen 0.4 bzw. 0.5 (95%CI:0.2-0.9).

Für andere Variablen ergaben sich keine weiteren signifikanten Ergebnisse in Bezug auf das Rezidivrisiko.

<i>Gesamt Rezidiv Risiko UV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>Verhältnis Risiko Analyse</i>	<i>Gesamt Rezidiv Risiko MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>Gesamt Rezidiv Risiko MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>Gesamt Rezidiv Risiko MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>Gesamt Rezidiv Risiko MV (p)</i>
0.07		Alter	0.8		0.7		0.98		0.98
0.009	1.2 (95%CI: 1-1.3)	CCI	0.2	1.16 (95%CI: 1-1.3)	0.2		0.07		0.08
0.8		Tumorzapfentiefe (mm)	0.3		-		0.4		-
0.8		Tumorzapfenbreite (mm)	0.7		0.4		0.7		0.6
0.1		Tumorzapfenanzahl	0.08		0.08		-		-
0.2		Lymphangioinvasion (ja)	0.1		0.3		0.1		0.08
0.6		Mitosenzahl/10HPF	0.7		0.8		0.7		0.8
0.4		Nekrosen (ja)	0.5		0.4		0.4		0.3
0.8		MM-VP (T1a/T1b/T1c)	-		0.7		-		-
0.8		Van Rhijn (Invasionstiefe=T1e)	-		-		0.6		-
0.4		Van Rhijn (Invasionsbreite=T1e)	-		-		-		0.5
0.5		ROL (2)	-		-		-		0.8
0.07		BCG (ja)	-		-		-		-
0.05		BCG Anzahl Instillationen	-		-		-		-
0.04	0.5 (95%CI: 0.3-0.97)	BCG oder Mitomycin oder Epirubicin (ja)	0.03	0.4 (95%CI: 0.2-0.9)	0.03	0.5 (95%CI: 0.2-0.9)	0.06	0.04	0.5 (95%CI: 0.2-0.96)

Tabelle 16 Verhältnis-Risiko-Analyse für das Gesamtrezidivrisiko (Relatives Risiko (RR) pro Änderung um eine Einheit im Regressor)

<i>Gesamt High-risk Rezidiv Risiko UV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>Verhältnis Risiko Analyse</i>	<i>Gesamt High-risk Rezidiv Risiko MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>Gesamt High-risk Rezidiv Risiko MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>Gesamt High-risk Rezidiv Risiko MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>Gesamt High-risk Rezidiv Risiko MV (p)</i>
0.03	1.03 (95%CI :1-1.1)	Alter	0.5		0.4		0.7		0.8
0.01	1.15 (95%CI :1-1.3)	CCI	0.3		0.3		0.1		0.1
0.97		Tumorzapfentiefe (mm)	0.4		-		-		0.5
0.99		Tumorzapfenbreite (mm)	0.6		0.4		0.5		-
0.1		Tumorzapfenanzahl	0.08		0.08		-		-
0.2		Lymphangioinvasion (ja)	0.1		0.2		0.1		0.1
0.8		Mitosenzahl/10HPF	0.6		0.7		0.9		0.7
0.4		Nekrosen (ja)	0.5		0.4		0.4		0.5
0.6		MM-VP (T1a/T1b/T1c)	-		0.6		-		-
0.9		Van Rhijn (Invasionstiefe=T1e)	-		-		0.9		-
0.5		Van Rhijn (Invasionsbreite=T1e)	-		-		-		0.9
0.6		ROL (2)	-		-		-		0.4
0.07		BCG (ja)	-		-		-		-
0.1		BCG Anzahl Instillationen	-		-		-		-
0.03	0.5 (95%CI :0.3-0.9)	BCG oder Mitomycin oder Epirubicin (ja)	0.02	0.4 (95%CI :0.2-0.9)	0.03	0.5 (95%CI :0.2-0.9)	0.06	0.04	0.5 (95%CI :0.2-0.9)

Tabelle 17 Verhältnis-Risiko-Analyse für das Gesamt-High-Risk-Rezidivrisiko (Relatives Risiko (RR) pro Änderung um eine Einheit im Regressor)

Risiko-Verhältnis-Analysen für das Risiko einer Progression in ein MIBC (pT2) sind in Tabelle 18 dargestellt. Das Alter ist wiederum sowohl in uni- und multivariablen Analysen mit einem erhöhten Risiko verbunden ein MIBC zu entwickeln (RR: 1.1 (95% CI:1-1.2)).

Die Zunahme der Tumorzapfenanzahl >1 ist in einer multivariaten Analyse in Tabelle 18, signifikant (p=0.04) mit einem geringeren Risiko verbunden ein MIBC zu erleiden. Dieses Ergebnis sollte kritisch betrachtet werden und wird in der Diskussion erörtert.

Weiters konnte hier in der uni- und multivariaten Analyse gezeigt werden, dass eine Instillationstherapie das Risiko eine Progression zu einem MIBC zu erleiden um 80% senkt (RR 0.2 (95% CI:0.04-0.9)).

Für den CCI ergaben sich für das Progressionsrisiko in dieser Analyse keine signifikanten Ergebnisse.

<i>pT2</i> <i>UV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>Verhältnis Risiko</i> <i>Analyse</i>	<i>pT2</i> <i>MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>pT2</i> <i>MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>pT2</i> <i>MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>pT2</i> <i>MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>pT2</i> <i>MV (p)</i>	<i>RR</i>
0.003	1.1 (95%CI I:1-1.2)	Alter	0.03	1.1 (95%CI I:1-1.2)	0.02	1.1 (95%CI I:1-1.2)	0.07		0.048	1 (95%CI I:1-1.2)	0.04	1.1 (95%CI I:1-1.2)
0.06		CCI	0.9		0.8		0.9		0.6		0.7	
0.6		Tumorzapfen-tiefe (mm)	0.5		-		-		0.3		-	
0.9		Tumorzapfen-breite (mm)	0.3		0.4		0.9		-		0.9	
0.3		Tumorzapfen- anzahl	0.08		0.04	0.7 (95%CI I:0.4-1)	-		-		-	
0.7		Lymphangio- invasion (ja)	0.7		0.95		0.8		0.8		0.7	
0.97		Mitosenzahl/10HPF	0.5		0.4		0.97		0.7		0.8	
0.9		Nekrosen (ja)	0.3		0.3		0.7		0.3		0.5	
0.6		MM-VP (T1a/T1b/ T1c)	-		0.7		-		-		-	
0.3		Van Rhijn (Invasions- tiefe=T1e)	-		-		0.09		-		-	
0.5		Van Rhijn (Invasions- breite=T1e)	-		-		-		0.2		-	
0.4		ROL (2)	-		-		-		-		0.1	
0.006	0.2 (95%CI I:0.1- 0.6)	BCG oder Mitomycin oder Epirubicin (ja)	0.03	0.2 (95%CI I:0.02- 0.7)	0.02	0.15 (95%CI I:0.02- 0.7)	0.02	0.2 (95%CI I:0.02- 0.7)	0.03	0.2 (95%CI I:0.04- 0.9)	0.02	0.2 (95%CI I:0.04- 0.8)

Tabelle 18 Verhältnis-Risiko-Analyse für das pT2 Rezidivrisiko (Relatives Risiko (RR) pro Änderung um eine Einheit im Regressor)

In Tabelle 19 und Tabelle 20 sind die uni- und multivariaten Analysen für das Risiko von Residualtumoren bzw. High-Risk-Tumoren in der Nachresektion dargestellt.

Die Invasionsbreite nach van Rhijn (T1e) ergab in der multivariaten Analyse bei einer Zunahme der Durchmesser ein signifikant erhöhtes Risiko (RR 2.7 (95%CI:1-8; p=0.04)) für das Auftreten eines Residualtumors bei Nachresektion. Für das Auftreten eines High-Risk-Residualtumors ergaben sich in der univariaten (RR 3 (95%CI:1-12; p=0.03)) und in

der multivariaten (RR 3.6 (95%CI:1.2-16; p=0.03)) Analyse in Bezug auf die Invasionsbreite signifikant erhöhte Risiken.

Die Invasionstiefe nach van Rhijn (T1e) ergab keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf Residualtumore.

Für die ROL-2-Klassifikation nach Colombo zeigt sich in der multivariaten Analyse ein knapp signifikant erhöhtes Risiko (RR 2 (95%CI:1-4; p=0.047)) für einen Residualtumor. In Bezug auf High-Risk-Residualtumore ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse in Assoziation mit der ROL-Klassifikation.

<i>Residual tumor 2.TURB UV (p)</i>	<i>Verhältnis Risiko Analyse</i>	<i>Residual tumor 2.TURB MV (p)</i>	<i>Residual tumor 2.TURB MV (p)</i>	<i>Residual tumor 2.TURB MV (p)</i>	<i>Residual tumor 2.TURB MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>Residual tumor 2.TURB MV (p)</i>	<i>RR</i>
0.8	Alter	0.6	0.7	0.7	0.5		0.9	
0.5	CCI	0.4	0.5	0.5	0.6		0.6	
0.7	Tumorzapftiefe(mm)	0.6	-	-	0.08		-	
0.8	Tumorzapfenbreite(mm)	0.6	0.5	0.2	-		0.06	
0.8	Tumorzapfenanzahl	0.9	0.7	-	-		-	
0.5	Lymphangioinvasion (ja)	0.7	0.3	0.6	0.7		0.5	
0.1	Mitosenzahl/10HPF	0.06	0.06	0.06	0.07		0.06	
0.3	Nekrosen (ja)	0.1	0.1	0.2	0.07		0.05	
0.9	MM-VP (T1a/T1b/T1c)	-	0.5	-	-		-	
0.8	Van Rhijn (Invasionstiefe=T1e)	-	-	0.8	-		-	
0.1	Van Rhijn (Invasionsbreite=T1e)	-	-	-	0.04	2.7(95% CI:1-8)	-	
0.2	ROL (2)	-	-	-	-		0.047	2(95% CI:1-4)

Tabelle 19 Verhältnis-Risiko-Analyse für das Residualtumorrisiko in der Nachresektion (Relatives Risiko (RR) pro Änderung um eine Einheit im Regressor)

<i>High risk Residual tumor 2.TURB UV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>Verhältnis Risiko Analyse</i>	<i>High risk Residual tumor 2.TURB MV (p)</i>	<i>High risk Residual tumor 2.TURB MV (p)</i>	<i>High risk Residual tumor 2.TURB MV (p)</i>	<i>High risk Residual tumor 2.TURB MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>High risk Residual tumor 2.TURB MV (p)</i>
0.9		Alter	0.4	0.5	0.5	0.4		0.7
0.7		CCI	0.5	0.6	0.6	0.8		0.6
0.8		Tumorzapftiefe(mm)	0.7	-	-	0.3		-
0.5		Tumorzapfenbreite(mm)	0.9	0.9	0.8	-		0.4
0.9		Tumorzapfenanzahl	0.9	0.6	-	-		-
0.9		Lymphangioinvasion (ja)	0.8	0.4	0.7	0.8		0.6
0.07		Mitosenzahl/10HPF	0.06	0.06	0.06	0.06		0.07
0.7		Nekrosen (ja)	0.7	0.6	0.8	0.4		0.5

0.7		MM-VP (T1a/T1b/T1c)	0.4	-	-	-
0.7		Van Rhijn (Invasionstiefe=T1e)	-	-	0.8	-
0.03	3(95%CI:1-12)	Van Rhijn (Invasionsbreite=T1e)	-	-	-	0.03 3.6(95%CI: 1.2-16)
0.1		ROL (2)	-	-	-	0.1

Tabelle 20 Verhältnis-Risiko-Analyse für das High-Risk-Residualtumorrisiko in der Nachresektion (Relatives Risiko (RR) pro Änderung um eine Einheit im Regressor)

Tabelle 21 demonstriert in den uni- und multivariaten Risiko-Verhältnis-Analysen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines pT2 oder Fernmetastasenprogress in Verbindung mit dem Alter (univariat und multivariat), dem CCI (univariat) und der Tumorzapfenanzahl (univariat und multivariat). Ansonsten waren keine der genannten Parameter mit einem erhöhten Risiko verbunden einen Tumorprogress zu erleiden.

<i>pT2 oder Filiae UV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>Verhältnis Risiko Analyse</i>	<i>pT2 oder Filiae MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>pT2 oder Filiae MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>pT2 oder Filiae MV (p)</i>	<i>RR</i>	<i>pT2 oder Filiae MV (p)</i>	<i>RR</i>
0.03	1.06 (95%CI:1-1.12)	Alter	0.03	1.1 (95%CI:1-1.2)	0.03	1.1 (95%CI:1-1.2)	0.3	0.2	0.3	
0.01	1.2 (95%CI:1-1.5)	CCI	0.4	0.4	0.4	0.2	0.2	0.1		
0.5		Tumorzapfentiefe (mm)	0.3	-	-	-	0.2	-		
0.9		Tumorzapfenbreite (mm)	0.3	0.3	0.3	0.6	-	0.7		
0.003	0.3 (95%CI:0.02-0.8)	Tumorzapfenanzahl	0.0005	0.2 (95%CI:0.02-0.6)	0.0006	0.2 (95%CI:0.02-0.6)	-	-	-	
0.7		Lymphangioinvasion (ja)	0.5	0.4	0.4	0.9	0.8	0.9		
0.4		Mitosenzahl/10HPF	0.9	0.9	0.9	0.6	0.4	0.6		
0.8		Nekrosen (ja)	0.1	0.1	0.1	0.4	0.3	0.4		
0.3		MM-VP (T1a/T1b/T1c)	-	0.2	-	-	-	-		
0.3		Van Rhijn (Invasionstiefe=T1e)	-	-	-	0.4	-	-		
0.7		Van Rhijn (Invasionsbreite=T1e)	-	-	-	-	0.7	-		
0.8		ROL (2)	-	-	-	-	-	0.8		
0.2		BCG oder Mitomycin oder Epirubicin (ja)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3		

Tabelle 21 Verhältnis Risiko Analyse für ein pT2 oder Filiae Progress Risiko. (Relatives Risiko (RR) pro Änderung um eine Einheit im Regressor.)

4 Diskussion

4.1 Hauptziel und Interpretation der Ergebnisse

Die vorliegende Diplomarbeit dient zur Validierung zweier Subklassifizierungssysteme des pT1-Harnblasenkarzinoms und Evaluierung ihrer prognostischen Wertigkeit in Bezug auf das Risiko für einen Residualtumor (Gesamt und adaptiertes high risk BC), für das Gesamt- und high risk NMIBC-Rezidivrisiko im Gesamtverlauf und für pT2- oder Filiae-Progress. Weiters wurden zusätzliche relevante klinische Parameter wie Alter, CCI, adaptierte EORTC Risikoklassifikation und mehrere histologische Parameter auf ihre prognostische Wertigkeit in Assoziation mit den oben genannten BC-Zielparametern überprüft. Nach van Rhijn et al. (Invasionsbreite) zeigten 88.5% bzw. nach van Rhijn et al. (Invasionstiefe) 94% ein extensives Stadium (T1e). Entsprechend der ROL-Klassifizierung wurde bei 74% ein invasiveres (ROL2) Stadium beschrieben. Dies könnte ursächlich für die fehlende Aussagekraft der Subklassifizierungen in Bezug auf die Rezidiventwicklung sein, da kein ausreichender Vergleich mit einem niedrigeren Stadium (T1m/ROL1) gegeben ist.

Eine 2015 publizierte Metaanalyse konnte zeigen, dass die Invasion eines high risk NMIBC in die Lamina propria (T1b/c) den wichtigsten negativen Risikofaktor für den weiteren Krankheitsverlauf darstellt. Zusätzlich konnte die Relevanz weiterer klinischer und histopathologischer Faktoren, wie lymphovaskuläre Invasion, assoziiertes CIS, eine ausbleibende BCG Therapie, eine Tumorgöße >3cm und ein höheres Alter gezeigt werden. (75) In diesem Zusammenhang weist die Arbeit von Chaime et al. daraufhin die fehlende Muskelinvasivität von pT1-Tumoren nicht zu unterschätzen und dass vor allem High-Grade-Tumore adäquat abgeklärt und therapiert werden müssen. Die 10-Jahres-Rezidivrate mit 74% und die 10-Jahres-Progressionsrate mit 33% liegen relativ hoch. (76) Die aktuelle EAU Leitlinie gibt keine Empfehlung für bestehende pT1 Subklassifikationssysteme ab, da diese noch besser evaluiert bzw. verbessert werden müssen. (12)

Die in dieser Arbeit verwendeten pT1-Subklassifikationssysteme nach van Rhijn et al. & Colombo et al. konnten in vorangegangenen Arbeiten jeweils signifikante Unterschiede für die T1m/T1e bzw. ROL1/2 Subklassifikation im Hinblick auf die Progression zeigen. Bei van Rhijn et al. hatten sich zudem eine prognostische Wertigkeit des Substagings in Zusammenhang mit dem CSS gezeigt. (5,6)

Als Hauptziel dieser Studie wurde untersucht, ob die pT1 Subklassifizierung bzw. extensivere pT1-Stadien (pT1e/ROL2) mit einer erhöhten Rezidiv- bzw. Progressionsrate

einhergehen. Das mediane Alter sowie die Geschlechterverteilung ist in der aktuellen Studie vergleichbar mit den Daten von van Rhijn et al. und Colombo et al., wobei letztere Publikation mit 250 PatientInnen das größte Kollektiv repräsentiert. Hervorzuheben ist, dass in dieser Studie, im Gegensatz zur Arbeit von van Rhijn et al., alle PatientInnen eine Nachresektion (im Median innerhalb von 51d) erhalten hatten. Somit konnte bei allen PatientInnen ein MIBC ausgeschlossen werden und ein Rezidiv bzw. eine Progression wurde erst ab einer positiven 3. TURB diagnostiziert.

In Bezug auf die Rezidiventstehung sowie die Progression zur Muskelinvasivität und/oder Fernmetastasierung konnte für beide Klassifizierungssysteme kein signifikanter Zusammenhang gezeigt und somit die prognostische Wertigkeit der beiden Systeme in dieser Kohorte nicht bestätigt werden.

Ursächlich hierfür könnten die unterschiedlichen Einschlusskriterien der Vergleichsarbeiten sowie die retrospektive multizentrische Datenauswertung der zwei externen und unserer monozentrischen Kohorte sein. Generell eignen sich retrospektive Arbeiten primär nur zur Hypothesengenerierung, welche hiernach in anderen Zentren und Kohorten prospektiv überprüft werden sollten. Weiters hatten nur die PatientInnen der multizentrischen Kohorte von Colombo et al. eine Nachresektion bekommen, die allerdings zumeist erst 3 Monate nach der Erstresektion erfolgte. Somit ist bei van Rhijn et al. unklar wer bereits zum Erstresektionszeitpunkt an einem MIBC erkrankt war bzw. bei beiden externen Studiengruppen, wer ein echtes Rezidiv oder lediglich eine inkomplette Primärresektion erfahren hatte. In dieser Studie erlitten 10% und bei Colombo et al. 12% eine Progression, wohingegen bei van Rhijn et al. 30% progredient waren. Aktuell wird die Durchführung einer Nachresektion bei pT1-Befunden durch die EAU dringend empfohlen, da hier bei bis zu 11% ein MIBC diagnostiziert wird. (2,34) Generell sollte zur korrekten Evaluation von pT1 Subklassifizierungssystemen die Nachresektion innerhalb von 2-4 Wochen Voraussetzung sein, um den negativen Einfluss der verzögerten Nachresektion auf das rezidiv- und progressionsfreie Überleben zu reduzieren. (77)

Vergleichbar mit der aktuellen Arbeit wurden bei van Rhijn et al. und Colombo et al. PatientInnen mit erfolgter BCG eingeschlossen. In der Kohorte von van Rhijn et al. erhielten alle PatientInnen eine BCG Therapie (83% BCG und 17% BCG plus Chemotherapie), bei der Gruppe von Colombo et al. erhielten alle PatientInnen den BCG Induktionszyklus, jedoch gab es keine genauen Angaben zur Anzahl der BCG Zyklen. In der aktuellen Studie erhielten 61% eine BCG Therapie mit im Median 12 Instillationen (IQA 7-18). Da hier neben BCG auch Mitomycin bzw. Epirubicin verabreicht wurde erhielten insgesamt 64% eine

Instillationstherapie. Die Anzahl der BCG-Instillationen in der aktuellen Kohorte ist vergleichbar mit den Ergebnissen von van Rhijn et al. wobei 39% weniger PatientInnen eine BCG Therapie erhielten. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns (fehlendes Follow up im LKH Graz bzw. fehlende Informationen von niedergelassenen KollegInnen) war es bei 36% der PatientInnen der Kohorte nicht möglich zu erheben ob diese eine BCG-Therapie erhalten hatten. In der realen Welt kann man jedoch nicht davon ausgehen, dass alle KollegInnen sowie PatientInnen tatsächlich die Leitlinienempfehlungen immer einhalten. Tatsächlich konnte Chaime et al. bei 4545 PatientInnen zeigen, dass 42% der Ärzte und Ärztinnen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose keine Zystoskopie, Zytologiebestimmung oder Immun-Instillationstherapie durchgeführt hatten. Das würde erklären warum nur bei 2/3 der Studienkohorte die notwendige Instillationstherapie erfolgt ist. (78)

Die signifikante Risikoreduktion für ein Rezidiv oder einen Progress in ein MIBC durch die Instillationstherapien, welche zum Großteil aus BCG Instillationen bestand, konnte im Vergleich zu van Rhijn und Colombo et al. lediglich in der aktuellen Studie gezeigt werden. Da in dieser Studiengruppe im Gegensatz zu van Rhijn et al. und Colombo et al. nicht alle PatientInnen eine BCG Therapie erhielten, könnte dies einen Einfluss auf die Performance der Subklassifizierungssysteme haben und der Grund sein warum diese in der aktuellen Studie keine prognostische Aussagekraft für das Rezidiv bzw. die Progression demonstrieren.

In Bezug auf die ROL-Klassifikation könnte außerdem die fehlende Addition der Invasionstiefe bei Vorliegen mehrerer Tumorzapfen Einfluss haben. In dieser Arbeit wurde nur der größte Zapfen für die Invasionstiefe berücksichtigt. Obwohl im Median lediglich ein Tumorzapfen vorlag, kann ein Einfluss der Tumorzapfenzahl auf die Performance der Subklassifizierung nicht ausgeschlossen werden.

Zusätzlich ist zu bemerken, dass in dieser Kohorte bei beiden Klassifizierungen der Großteil der PatientInnen dem aggressiveren pT1 Stadium zugeteilt wurden (pT1e=88.5% bzw. ROL2=74%). Bei van Rhijn et al. lag der Anteil von pT1e PatientInnen bei 70% und bei Colombo et al. bei einem pT1e=66.8% und ROL2=52.8% vor. Es wäre denkbar, dass neben der unterschiedlichen Kohortengröße im Vergleich zu Colombo et al. die ungleiche Verteilung der Untergruppen den signifikanten Unterschied, der in beiden Arbeiten gezeigt wurde, nicht reproduzierbar machten. Möglicherweise ist zudem die Subklassifikation

methodisch sehr untersucherInnenabhängig und daher schlecht reproduzierbar sowie von der Qualität des von der Urologie gelieferten Materials abhängig (Bspw.: Koagulationsartefakte oder zu oberflächliche Resektion).

In dieser Studienkohorte kam es bei 33% zu einem Rezidiv bzw. 31% zu einem adaptierten high risk Rezidiv, welches pT2 Tumore beinhaltet. Somit kam es bei 10% der PatientInnen zu einem Progress in ein muskelinvasives Stadium bzw. bei 14% zu einem MIBC oder klinischem Nachweis einer Fernmetastasierung. Malmström et al. beschreiben in einer Metaanalyse aus 2009 in einem Kollektiv aus intermediate und high risk NMIBC (43% T1) unter BCG oder Mitomycintherapie nach einem kumulativen Beobachtungszeitraum von 4,4 Jahren (median) eine Rezidiv- und Progressrate von 43% und 12%. Im weiteren Verlauf sind 24% der PatientInnen verstorben (70% nicht karzinomspezifisch). In unserer ausschließlich aus pT1 NMIBC bestehenden Kohorte war der mediane Beobachtungszeitraum um 2 Jahre kürzer und 18% des Kollektivs sind bis zum Ende des Follow-ups verstorben. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Zahlen unter Berücksichtigung der reinen pT1-Gruppe mit der Metaanalyse vergleichbar sind und somit die fehlende Signifikanz der Subgruppenanalyse nach van Rhijn- und Colombo et al. nicht nur durch eine unterschiedliche Krankheitsprävalenz zu erklären wäre.

Ein weiterer Einflussfaktor, der die Aussagekraft der untersuchten Subklassifikationssysteme beeinflussen kann, sind PatientInnen, bei welchen bereits vor der pT1 Diagnose ein Blasentumor diagnostiziert wurde. Die Gruppe um van Rhijn schloss nur PatientInnen ein, welche zuvor noch nie einen Blasentumor diagnostiziert bekommen hatten. In der Arbeit von Colombo et al. wurde nicht genau beschrieben, ob bei den PatientInnen in der Vorgeschichte bereits einmal einen Blasentumor diagnostiziert wurde. Es wurde lediglich von der „first TUR“ und „second TUR“ gesprochen.

Die fehlende Bestätigung der prognostischen Wertigkeit der beiden Systeme weist daraufhin, dass die Subklassifizierungssysteme noch nicht zur Gänze für die standardmäßige klinische Anwendung geeignet sind. Der Einfluss verschiedener Faktoren und die Zusammensetzung des Kollektivs ist ausschlaggebend. Hierbei sollten die PatientInnen ihre Erstresektion und immer eine Nachresektion erhalten haben. Die weitere Evaluierung und Validierung dieser oder abgeänderter Systeme sollte Teil zukünftiger prospektiv kontrollierter Studien sein.

4.2 Nebenziele

4.2.1 Relevanz der Nachresektion

In der multivariaten Analyse in Bezug auf Residualtumore in der Nachresektion ergaben sich für beide Subklassifizierungssysteme signifikante Ergebnisse. In einzelnen multivariaten Analysen geht eine extensivere Invasion in der Erstresektion mit höherem Risiko für einen (High-Risk-)Residualtumor einher. Die Kaplan-Meier-Analyse für van Rhijn et al. zeigte bezüglich der High-Risk-Residualtumore mit einem p-Wert von 0.057 einen diesbezüglich starken Trend. Dies könnte ein Hinweis sein, dass PatientInnen bei geringer Invasion (pT1m/ROL1) die Nachresektion ggf. erspart werden könnte. Beziehungsweise zeigt sich die Wichtigkeit einer sorgfältigen Erstresektion und einer folgenden Nachresektion bei extensiveren pT1-Stadien. Die Relevanz der Klassifizierungssysteme in Bezug auf Residualtumore bzw. Indikation zur Nachresektion bedarf hier weiterer Exploration in zukünftigen Studien.

4.2.2 Zusatzklassifizierung

Für die zusätzlich untersuchte Subklassifizierung nach MM-VP-Schema ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse, wobei vorangegangene Arbeiten für diese Einteilung signifikante Ergebnisse gezeigt haben. (79) Die Schwierigkeit besteht bei dieser Einteilung jedoch in der Konsensfindung bezüglich der genauen Invasionsfront. Die Übereinstimmung der Subklassifizierung schwankt dabei zwischen 58-100%. (5,79)

4.2.3 Prognostische Relevanz zusätzlicher Parameter

Für zusätzlich untersuchte Parameter konnten in den statistischen Analysen signifikante Ergebnisse erzielt werden.

Ein höheres Alter (≥ 70 Jahre) der PatientInnen korreliert demnach mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von (High-Risk-)Rezidiven, Progression in ein pT2 und Fernmetastasen. Der Verlauf von Krebserkrankungen bei älteren PatientInnen ist dabei grundsätzlich mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet. (80) In der Arbeit von Niehlsen et al. wird bspw. beschrieben, dass ein höheres Alter (> 80 Jahre) mit einer signifikant erhöhten Rezidivrate bei BC einhergeht. Die histopathologischen Ergebnisse zeigten ebenfalls für ältere PatientInnen ein höheres Staging sowie Grading und vermehrt Lymphangiainvasion und Lymphknotenmetastasen. (81) Zudem konnte in der Arbeit von Hollenbeck et al. gezeigt werden, dass eine radikalere Therapie bei älteren PatientInnen zur einer Risikosenkung in Bezug auf CSS und OS führt. (82)

In Bezug auf einen höheren CCI (>3) ergab sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von (High-Risk-)Rezidiven und Progression zu einem pT2 bzw. Fernmetastasen. Von Mateu et al. konnte bereits 2016 für einen CCI ≥ 5 ein erhöhtes Risiko für Rezidive und Progression festgestellt werden. Zudem zeigte sich eine erhöhte Anzahl an High-Grade- und muskelinvasiven Tumoren. (68)

Das Alter und der CCI könnten demnach als zusätzliche prädiktive Faktoren in der Risikoabschätzung für Rezidiventstehung bzw. Progression von Wert sein. Aktuell basiert die Berechnung des individuellen Risikos auf der EORTC-Risikoklassifikation (siehe Tabelle 4 und Tabelle 6). In diese fließen primär nur tumorspezifische Eigenschaften ein, jedoch keine direkten personenbezogenen Parameter. Eine weitere Exploration dieser Parameter für eine optimierte Risikostratifizierung und eine objektivere Entscheidungsfindung für die individuelle Therapie wäre denkbar.

Bei PatientInnen mit erfolgter BCG-Therapie kann die CUETO-Risikoklassifizierung zur Berechnung des Kurz- und Langzeitrisikos für Rekurrenz und Progression verwendet werden (siehe 1.6. Rezidivrate und Progressionsrisiko) Hierbei werden unter anderem Alter, Tumorstaging und -grading miteinbezogen. (2) Die Senkung der Rezidiv- und Progressionsrate bei Durchführung einer BCG-Therapie konnte dabei bereits mehrfach gezeigt werden. (41,48) Die aktuelle Arbeit zeigt bei erfolgter Instillationstherapie ebenfalls eine signifikante Risikosenkung für die der Entstehung von (High-Risk-)Rezidiven und muskelinvasiver Progression im Verlauf. Die BCG-Instillation konnte als essenzieller Pfeiler in der Harnblasenkarzinomtherapie bestätigt werden.

Weitere signifikante Ergebnisse ergaben sich in Hinblick auf die Mitoseanzahl. Wie bereits erwähnt, besteht bezüglich des Gradings weiterhin eine hohe untersucherInnenabhängige Variabilität (siehe 1.3. Tumorklassifikation) und die Mitoseanzahl ist bisher kein fester Bestandteil dessen. Die prognostische Wertigkeit der Mitoseanzahl als prädikativsten Wert im Hinblick auf die Rezidivrate konnte beispielsweise durch Kwon et al. bereits gezeigt werden. Die Arbeit weist daraufhin die Mitoseanzahl für zukünftige Gradingssysteme zu evaluieren, da sie weniger untersucherInnenabhängige Variabilität aufweist. (83,84) In dieser Arbeit ergab sich für das initiale Vorfinden von >1 Mitosen ein erhöhtes Risiko für (High-Risk-) Residualtumore in der Nachresektion. In Bezug auf die Rezidivwahrscheinlichkeit ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Eine erhöhte

Mitoseanzahl könnte somit ebenfalls die Notwendigkeit einer Nachresektion anzeigen und sollte als zusätzliches Entscheidungskriterium weiter untersucht werden.

Für die Tumorzapfenanzahl ergaben sich ebenfalls signifikante Ergebnisse, welche mit einem RR von 0.7 anzeigen, dass eine erhöhte Tumorzapfenanzahl das Progressionsrisiko senkt. Dies widerspricht wiederum den Ergebnissen, von van Rhijn- und Colombo et al. welche bei mehreren Invasionspunkten eine höhere Rezidiv- und Progressionsrate im extensiveren Stadium (T1e/ROL2), welches Multifokalität einschließt, zeigen konnten. (5,6) Als ursächlich ist hier in erster Linie die insgesamt geringe Anzahl an Tumorzapfen (Median 1) und an PatientInnen zu sehen und das Ergebnis sollte kritisch betrachtet werden.

4.3 Stärken und Schwächen der Diplomarbeit

Einzelne Stärken und Schwächen dieser Arbeit wurden bereits aufgezeigt. Zu weiteren Stärken zählen unter anderem der direkte Vergleich von mehreren Subklassifizierungssystemen an einer großen monozentrischen Kohorte mit Reevaluation der pT1 Befunde, die Durchführung einer Nachresektion bei allen PatientInnen und die genaue Ausarbeitung von relevanten klinischen Risikofaktoren, welche Einfluss auf Morbidität und Mortalität haben können.

Die Arbeit unterliegt außerdem einigen Limitationen, wobei das retrospektive Design als Hauptlimitation zu werten ist. Weiters gab es keinen einheitlichen Zeitpunkt zwischen der ersten TURB und der Nachresektion und die Operationsberichte beinhalteten nicht immer die relevanten EORTC Parameter zur Evaluation des Rezidiv- und Progressionsrisikos. Die Dokumentation von Tumorgröße und möglicher Multifokalität der Tumore weist große Uneinheitlichkeit auf. Außerdem wäre eine größere Kohorte mit gleichmäßigerer Verteilung der Tumorstadien innerhalb der Subklassifizierungen wünschenswert. Das Überwiegen des invasiveren Substadiums schränkt, wie bereits erwähnt die Aussagekraft ein. Ein vollständiges Grading sowie Einheitlichkeit der Instillationstherapien sind ebenfalls optimierbar. Die genaue Anzahl der Instillationstherapien wurde nicht berücksichtigt und einzelne PatientInnen erhielten zwischenzeitlich Mitomycin bzw. Epirubicin anstatt BCG aufgrund von Lieferengpässen.

4.4 Zusammenfassung

Die prognostische Wertigkeit der Subklassifizierungen des pT1-Blasenkarzinoms anhand der Systeme von van Rhijn et al. und Colombo et al. konnte nicht bestätigt werden. Es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse in Hinblick auf Progression- und Rezidivrate. In Bezug auf das Auftreten von (High-risk-)Residualtumoren bei extensiverem Tumorstadium (T1e/ROL2) ergaben sich für beide Systeme vereinzelt signifikante Ergebnisse. Dies kann Hinweis auf die Rolle der Subklassifizierung in der Nachresektion bzw. weiteren Therapieentscheidung sein und bedarf weiterer wissenschaftlicher Exploration.

Die Subklassifizierung nach MM-VP-Schema ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Das Alter und der CCI lieferten in Hinblick auf Rezidiv- und Progressionsrate signifikante Ergebnisse, welche jedoch eine prospektive kontrollierte weitere Validierung in klinischen Studien benötigen. Erst hiernach könnten diese in zukünftige Subklassifikationssysteme miteinfließen. Die Instillationstherapie konnte in ihrer therapeutischen Wertigkeit beim high risk NMIBC bestätigt werden und sollte dieser PatientInnengruppe als kurative Therapie empfohlen werden.

5 Literaturverzeichnis

1. International Agency of Research on Cancer. Cancer today [Internet] [cited 2018 Nov 8]. Available from: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1.
2. Babjuk M. (Chair), Burger M. (Vice-chair), Comp erat E., Gontero P., Mostafid A.H., Palou J., van Rhijn B.W.G., Roup r t M., Shariat S.F., Sylvester R., Zigeuner R. EAU-Guidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-TaT1-CIS-2018.
3. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European Urology* 2013;63(2):234–41. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033. PubMed PMID: 22877502.
4. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology* 2016;70(1):106–19. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028. PubMed PMID: 26996659.
5. van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, van Leenders GJLH, Bostrom PJ, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *European Urology* 2012;61(2):378–84. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.026. PubMed PMID: 22036775.
6. Colombo R, Hurler R, Moschini M, Freschi M, Colombo P, Colecchia M, et al. Feasibility and Clinical Roles of Different Substaging Systems at First and Second Transurethral Resection in Patients with T1 High-Grade Bladder Cancer. *Eur Urol Focus* 2018;4(1):87–93. doi: 10.1016/j.euf.2016.06.004. PubMed PMID: 28753746.
7. Corral R, Lewinger JP, van den Berg D, Joshi AD, Yuan J-M, Gago-Dominguez M, et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. *Int J Cancer* 2014;135(2):335–47. doi: 10.1002/ijc.28693. PubMed PMID: 24382701; PubMed Central PMCID: PMC4016180.
8. Lawrence Drudge-Coates, Bruce Turner. Schistosomiasis-an endemic parasitic waterborne disease. *British journal of nursing* (Mark Allen Publishing) [Internet] 2013;22(9):S20-4. Available from: https://www.researchgate.net/publication/237097074_Schistosomiasis-an_endemic_parasitic_waterborne_disease. PubMed PMID: 23752571.
9. Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF. Campbell-Walsh urology: Editor-in-chief, Alan J. Wein [editors, Louis R. Kavoussi ... et al.]. 10th ed. Philadelphia PA: Elsevier Saunders; 2012. 4 v. (xxxvii, 3753, 95).
10. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int* 2016;117(5):783–6. doi: 10.1111/bju.13345. PubMed PMID: 26435378.
11. Carmack AJK, Soloway MS. The diagnosis and staging of bladder cancer: from RBCs to TURs. *Urology* 2006;67(3 Suppl 1):3-8; discussion 8-10. doi: 10.1016/j.urology.2006.01.026. PubMed PMID: 16530066.
12. Babjuk M. (Chair), Burger M. (Vice-chair), Comp erat E., Gontero P., Mostafid A.H., Palou J., van Rhijn B.W.G., Roup r t M., Shariat S.F., Sylvester R., Zigeuner R. EAU-Guidelines on Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-TaT1-CIS-2020 [Internet] [cited 2020 Jul 10].

13. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174(3):859-61; discussion 861. doi: 10.1097/01.ju.0000169424.79702.6d. PubMed PMID: 16093970.
14. Witjes J.A. (Chair), Bruins M., Compérat E., Cowan N.C., Gakis G., Hernández V., Le Bret T., Lorch A., Ribal M.J. (Vice-chair), van der Heijden A.G., Veskimäe E. EAU-Guidelines-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2018.
15. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *European Urology* 2018;74(3):294–306. doi: 10.1016/j.eururo.2018.04.029. PubMed PMID: 29755006; PubMed Central PMCID: PMC6690492.
16. Manski mD. Urinzytologie – www.urologielehrbuch.de [Internet] [cited 2018 Nov 9]. Available from: <https://www.urologielehrbuch.de/urinzytologie.html>.
17. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33(2):66.e25-31. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.06.008. PubMed PMID: 25037483.
18. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DFI, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytol* 2016;60(3):185–97. doi: 10.1159/000446270. PubMed PMID: 27318895.
19. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):35–63. doi: 10.1016/j.urology.2005.08.064. PubMed PMID: 16399415.
20. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Dräger BJ, Sanchez-Carbayo M, Jankevicius F, Racioppi M, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol* 2010;28(4):441–8. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.11.004. PubMed PMID: 20610281.
21. Manski D. *Urologielehrbuch.de*. 2019th ed. Stadtbergen: Dirk Manski; 2018. 782 p. ger.
22. May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, Hartmann A, Störkel S, Kristiansen G, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *European Urology* 2010;57(5):850–8. doi: 10.1016/j.eururo.2009.03.052. PubMed PMID: 19346063.
23. Compérat E, Egevad L, Lopez-Beltran A, Camparo P, Algaba F, Amin M, et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. *Histopathology* 2013;63(6):756–66. doi: 10.1111/his.12214. PubMed PMID: 24102813.
24. Birder L, Andersson K-E. Urothelial signaling. *Physiol Rev* 2013;93(2):653–80. doi: 10.1152/physrev.00030.2012. PubMed PMID: 23589830; PubMed Central PMCID: PMC3768101.
25. Hautmann RE, Petriconi RC de, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *European Urology* 2012;61(5):1039–47. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.028. PubMed PMID: 22381169.
26. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health

- Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *European Urology* 2017;72(5):801–13. doi: 10.1016/j.eururo.2017.04.015. PubMed PMID: 28457661.
27. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E680-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11500.x. PubMed PMID: 22985502.
 28. Ye Z, Hu J, Song X, Li F, Zhao X, Chen S, et al. A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. *Sci Rep* 2015;5:10905. doi: 10.1038/srep10905. PubMed PMID: 26046790; PubMed Central PMCID: PMC4456941.
 29. Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DMA. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int* 2008;101(6):702-5; discussion 705-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07317.x. PubMed PMID: 18005206.
 30. Faul P. FG. TURP-Fibel Transurethrale Resektion der Prostata: Aktueller Stand Physikalisch-technische Grundlagen Empfehlungen für die Praxis [Internet]; 2010 [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.farco.de/application/files/9714/4117/7900/TURP-Fibel-NEU-low.pdf>.
 31. Bolat D, Gunlusoy B, Aydogdu O, Aydin ME, Dincel C. Comparing the short - term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors in patients with coronary artery disease: a prospective, randomized, controlled study. *Int Braz J Urol* 2018;44(4):717–25. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0309. PubMed PMID: 29617081; PubMed Central PMCID: PMC6092640.
 32. Venkatramani V, Panda A, Manojkumar R, Kekre NS. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol* 2014;191(6):1703–7. doi: 10.1016/j.juro.2013.12.004. PubMed PMID: 24333244.
 33. Islas-García JJO, Campos-Salcedo JG, López-Benjume BI, Torres-Gómez JJ, Aguilar-Colmenero J, Martínez-Alonso IA, et al. Técnica quirúrgica de la resección transuretral de tumor vesical en bloque con Hybrid Knife®. *Actas Urol Esp* 2016;40(4):263–7. doi: 10.1016/j.acuro.2015.11.001. PubMed PMID: 26708386.
 34. El-Barky E, Sebaey A, Eltabey M, Aboutaleb A, Hussein S, Kehinde EO. The importance of second-look transurethral resection for superficial bladder cancer. *Journal of Clinical Urology* 2015;8(5):299–305. doi: 10.1177/2051415814560189.
 35. Naselli A, Hurle R, Paparella S, Buffi NM, Lughezzani G, Lista G, et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018;4(4):558–67. doi: 10.1016/j.euf.2016.12.011. PubMed PMID: 28753839.
 36. Sylvester RJ, van dMA, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. 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. *European Urology* 2006;49(3). doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.031. PubMed PMID: 16442208.
 37. Böhle A, Jurczok A, Ardelt P, Wulf T, Ulmer AJ, Jocham D, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol* 2002;167(1):357–63. PubMed PMID: 11743356.
 38. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials

- Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *European Urology* 2016;69(2):231–44. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.050. PubMed PMID: 26091833.
39. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980;46(5):1158–63. PubMed PMID: 7214299.
 40. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Buchar)* 2013;8(1):53–8. PubMed PMID: 24023600; PubMed Central PMCID: PMC3749764.
 41. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116(2):180–3. PubMed PMID: 820877.
 42. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169(1):90–5. doi: 10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3. PubMed PMID: 12478111.
 43. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer--a current perspective. *Nat Rev Urol* 2014;11(3):153–62. doi: 10.1038/nrurol.2014.15. PubMed PMID: 24492433.
 44. Alhunaidi O, Zlotta AR. The use of intravesical BCG in urothelial carcinoma of the bladder. *Ecancermedicalsecience* 2019;13:905. doi: 10.3332/ecancer.2019.905. PubMed PMID: 30915163; PubMed Central PMCID: PMC6411413.
 45. Rentsch CA, Birkhäuser FD, Biot C, Gsponer JR, Bisiaux A, Wetterauer C, et al. Bacillus Calmette-Guérin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *European Urology* 2014;66(4):677–88. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.061. PubMed PMID: 24674149.
 46. Witjes JA, Dalbagni G, Karnes RJ, Shariat S, Joniau S, Palou J, et al. The efficacy of BCG TICE and BCG Connaught in a cohort of 2,099 patients with T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2016;34(11):484.e19-484.e25. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.05.033. PubMed PMID: 27639776; PubMed Central PMCID: PMC5515280.
 47. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *European Urology* 2009;56(2):247–56. doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.038. PubMed PMID: 19409692.
 48. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168(5):1964–70. doi: 10.1097/01.ju.0000034450.80198.1c. PubMed PMID: 12394686.
 49. MSD SHARP & DOHME GMBH. OncoTICE® FACHINFORMATION: OncoTICE-GPC-2020-01/Type II WS298 [Internet]; September 2013 [cited 2020 Jul 18]. Available from: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/63957.pdf.
 50. van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *European Urology* 2003;44(4):429–34. PubMed PMID: 14499676.

51. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93(4):485–90. PubMed PMID: 15008714.
52. American Urological Association. Bladder Cancer: Non-Muscle Invasive Guideline - American Urological Association [Internet] [cited 2020 Jul 11]. Available from: <https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-guideline>.
53. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Mitomycin medac Fachinformation [Internet]; November 2016 [cited 2020 Jul 21]. Available from: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/72989.pdf.
54. Hexal AG. Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung Fachinformation [Internet]; Juli 2016 [cited 2020 Jul 21]. Available from: <https://info.diagnosia.com/de-de/p/379655/epirubicin-50-hexal-injlmblaseninstsyskat>.
55. ONCOtrade GmbH & Co. KG. Doxorubicin HCl ONCOtrade 50mg Fachinformation (Zuletzt aktualisiert: 18.03.2020) - Diagnosia [Internet] [cited 2020 Jul 21]. Available from: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/74692.pdf.
56. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sievert K-D, Anastasiadis A, Seibold J, et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series* 2005;3(3):138–46. doi: 10.1016/j.euus.2005.07.004.
57. Hautmann RE, Petriconi RC de, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010;184(3):990-4; quiz 1235. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.037. PubMed PMID: 20643429.
58. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *European Urology* 2012;62(2):290–302. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.008. PubMed PMID: 22609313.
59. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182(5):2195–203. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.016. PubMed PMID: 19758621.
60. Palou J, Pisano F, Sylvester R, Joniau S, Serretta V, Larré S, et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol* 2018;36(10):1621–7. doi: 10.1007/s00345-018-2299-2. PubMed PMID: 29721611.
61. Bishr M, Lattouf J-B, Latour M, Saad F. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2014;8(5-6):E306-10. doi: 10.5489/cuaj.1514. PubMed PMID: 24940455; PubMed Central PMCID: PMC4039592.
62. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Vander Eeckt K, Serretta V, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guérin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *European Urology* 2015;67(1):74–82. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.040. PubMed PMID: 25043942.
63. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *European Urology* 2012;62(1):118–25. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.029. PubMed PMID: 22101115.

64. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, Algaba F, Rodríguez-Faba O, Huguet J, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology* 2009;73(6):1313–7. doi: 10.1016/j.urology.2008.12.047. PubMed PMID: 19362341.
65. Patridge EF, Bardyn TP. Research Electronic Data Capture (REDCap). *jmla* 2018;106(1). doi: 10.5195/JMLA.2018.319.
66. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PubMed PMID: 3558716.
67. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45(6):613–9. doi: 10.1016/0895-4356(92)90133-8. PubMed PMID: 1607900.
68. Mateu L, García-Cruz E, Asiaín I, Castañeda R, Carrión A, Huguet J, et al. A higher Charlson comorbidity index is related to more aggressive characteristics in de novo vesical tumours. *Actas Urol Esp* 2016;40(1):23–8. doi: 10.1016/j.acuro.2015.06.006. PubMed PMID: 26231864.
69. Piñeros M, Parkin DM, Ward K, Chokunonga E, Ervik M, Farrugia H, et al. Essential TNM: a registry tool to reduce gaps in cancer staging information. *The Lancet Oncology* 2019;20(2):e103-e111. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30897-0.
70. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours: 8th edition*: Wiley; 2017.
71. van der Aa MNM, van Leenders GJLH, Steyerberg EW, van Rhijn BW, Jöbsis AC, Zwarthoff EC, et al. A new system for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. *Hum Pathol* 2005;36(9):981–6. doi: 10.1016/j.humpath.2005.06.017. PubMed PMID: 16153461.
72. Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1990;66(3):543–8. doi: 10.1002/1097-0142(19900801)66:3<543:AID-CNCR2820660323>3.0.CO;2-R.
73. © SAS Institute Inc. Core Capabilities of JMP [Internet]; 2019 [cited 2020 Apr 14]. Available from: https://www.jmp.com/de_de/software/data-analysis-software/core-capabilities-of-jmp.html.
74. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6th ed. Springer-Lehrbuch. Berlin: Springer; 2013. 336 p. ger.
75. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 2015;33(6):643–50. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6967. PubMed PMID: 25559810.
76. Chamie K, Ballon-Landa E, Daskivich TJ, Bassett JC, Lai J, Hanley JM, et al. Treatment and survival in patients with recurrent high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33(1):20.e9-20.e17. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.08.016. PubMed PMID: 25443267; PubMed Central PMCID: PMC4274185.
77. Paner GP, Montironi R, Amin MB. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. *Adv Anat Pathol* 2017;24(3):113–27. doi: 10.1097/PAP.000000000000152. PubMed PMID: 28398951.

78. Chamie K, Saigal CS, Lai J, Hanley JM, Setodji CM, Konety BR, et al. Compliance with guidelines for patients with bladder cancer: variation in the delivery of care. *Cancer* 2011;117(23):5392–401. doi: 10.1002/cncr.26198. PubMed PMID: 21780079; PubMed Central PMCID: PMC3206145.
79. Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Búcar S, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *European Urology* 2005;48(2):231-8; discussion 238. doi: 10.1016/j.eururo.2005.04.013. PubMed PMID: 15963635.
80. Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LAG, Wu X, Jamison PM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101(1):3–27. doi: 10.1002/cncr.20288. PubMed PMID: 15221985.
81. Nielsen ME, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Advanced age is associated with poorer bladder cancer-specific survival in patients treated with radical cystectomy. *European Urology* 2007;51(3):699-706; discussion 706-8. doi: 10.1016/j.eururo.2006.11.004. PubMed PMID: 17113703.
82. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, Dunn RL, Underwood W, Montie JE, et al. Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. *Urology* 2004;64(2):292–7. doi: 10.1016/j.urology.2004.03.034. PubMed PMID: 15302481.
83. Kwon JE, Cho NH, Choi Y-J, Lim SD, Cho YM, Jun SY, et al. Level of mitoses in non-muscle invasive papillary urothelial carcinomas (pTa and pT1) at initial bladder biopsy is a simple and powerful predictor of clinical outcome: a multi-center study in South Korea. *Diagn Pathol* 2017;12(1):54. doi: 10.1186/s13000-017-0639-y. PubMed PMID: 28738880; PubMed Central PMCID: PMC5525253.
84. Zaleski M, Gogoj A, Walter V, Raman JD, Kaag M, Merrill SB, et al. Mitotic activity in noninvasive papillary urothelial carcinoma: its value in predicting tumor recurrence and comparison with the contemporary 2-tier grading system. *Hum Pathol* 2019;84:275–82. doi: 10.1016/j.humpath.2018.10.008. PubMed PMID: 30359638.

Anhang -Projektplan

<p>(Arbeits-)Titel</p> <p><i>Das Thema der Diplomarbeit ist einem der im Curriculum festgelegten Prüfungsfächer zu entnehmen.</i></p>	<p>Validierung zweier Subklassifikationen des T1 Urothelkarzinoms der Blase und Evaluation der prognostischen Wertigkeit</p>
<p>Untertitel (optional)</p>	
<p>Konzept erstellt von:</p> <p>Erstellt am:</p> <p>Revisionsdatum bei Änderungen:</p> <p>Version: <i>(Erste eingereichte Version ist „01“)</i></p> <p>Matrikelnummer:</p> <p>Studienkennzahl:</p>	<p>Joanna Alexandra Gleißner</p> <p>24.04.2018</p> <p></p> <p>01</p> <p>01433034</p> <p>202</p>
<p>Betreuer/in:</p> <p>Institut/Klinik:</p> <p>Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i></p> <p>Zweite/r Betreuer/in:</p> <p>Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i></p> <p>Dritte/r Betreuer/in:</p> <p>Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i></p>	<p>Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Richard Zigeuner</p> <p>Universitätsklinik für Urologie</p> <p>richard.zigeuner@medunigraz.at</p> <p>Dr.med.univ. Johannes Mischinger</p> <p>johannes.mischinger@klinikumgraz.at</p> <p>Dr.med.univ. Georg Pichler</p> <p>georg.pichler@medunigraz.at</p>
<p>Kernfrage und Zielsetzung</p> <p><i>Wie lautet die Fragestellung?</i></p> <p><i>Warum ist diese Frage von Bedeutung?</i></p> <p><i>Welche Ergebnisse sind im Wesentlichen zu erwarten?</i></p> <p><i>Worin besteht der theoretische Kern der Arbeit?</i></p> <p>Sind die Forschungsfrage und die mit dem Projekt angestrebte Zielsetzung für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam? Detaillierte Angaben!</p>	<p>Die T1 Subklassifikation, welche eine Invasionstiefe und Tumorausdehnung des Blasenkarzinoms in die Lamina propria repräsentiert, ist nach WHO-Empfehlung von 2016 trotz hoher Untersucher-abhängiger Variabilität in der Klassifikation von T1 vs. Ta Blasenkarzinomen von hoher prognostischer Wertigkeit. Welches T1 Blasenkarzinom jedoch eine höhere Tendenz zur Detrusorinvasion zeigt ist bisher noch unbeantwortet.</p> <p>Um das Tumorverhalten voraussagen zu können, ist es notwendig neue und reproduzierbare Subklassifikationssysteme zu entwickeln und zu validieren. Die van Rhijn-Gruppe publizierte 2011 ein neues T1-Blasenkarzinom-Subklassifizierungssystem, welches in mikroinvasive T1 (T1m) und extensiv-invasive T1-Blasenkarzinome (T1e) unterteilt. Weiter wurde diese 2016 erstmals in einer großen Kohorte extern validiert bzw. die Rete Oncologica Lombarda (ROL) Subklassifikation eingeführt.</p> <p>Ziel ist es, die für das pT1-Blasenkarzinom prädiktive T1m/T1e- bzw. ROL-Subklassifizierung an der Medizinischen Universität Graz zu validieren.</p> <p>Das Forschungsvorhaben ist für beide Geschlechter gleichsam prognostisch relevant.</p>
<p>Kurzbeschreibung (max. 20 Zeilen)</p> <p><i>Worin besteht der Neuigkeitswert?</i></p>	<p>Der Neuigkeitswert besteht in der Validierung zweier neu eingeführter Risikomodelle an einer großen Kohorte von Patienten mit pT1-Blasenkarzinomen, welche zwischen 2010 und 2018 an der</p>

	medizinischen Universitätsklinik für Urologie Graz behandelt wurden.
Methodenwahl <i>Welche Methoden stehen zur Beantwortung der Frage zur Verfügung? Wieso wählen Sie genau diese Methode?</i>	Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Vergleichsstudie. Hierzu werden alle pT1-Erstbefunde welche zwischen 2010 und 2018 diagnostiziert wurden in Zusammenarbeit mit der Pathologie Graz reevaluiert. Bei Bestätigung eines pT1-Befundes erfolgt die T1m/T1e- bzw. ROL-Subklassifizierung. Beide Risikogruppen werden in puncto Rezidivhäufigkeit bzw. Progression und Gesamt- bzw. karzinomsspezifischen Überleben verglichen.
Ethikkommissionsvotum <i>Ist ein Votum der Ethikkommission erforderlich? Siehe Informationsblatt „Genehmigung Ethikkommission“</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Erforderlich <input type="checkbox"/> Nicht erforderlich <input type="checkbox"/> Bereits vorhanden
Datenerhebung (falls zutreffend) <i>Werden aufgrund der oben genannten Methodenwahl medizinische Daten benötigt? Wenn ja, welche? Mit welcher Fallzahl ist zu rechnen? Wie wurde die Fallzahl ermittelt? Wie ist das PatientInnenkollektiv zu beschreiben (Mindest-/Höchstalter, Geschlechtsverteilung, Begleiterkrankungen, etc.)? Bitte beachten Sie, dass eine Weitergabe der Daten an projektfremde Personen gemäß Datenschutzgesetz nicht zulässig ist. Das Bekanntwerden von PatientInnen Daten ist durch Pseudonymisierung (Codierung mit fortlaufender Nummer) und ggf. Zugriffsbeschränkungen zu verhindern.</i>	Folgende Daten werden erhoben: - patientenbezogene Daten (Beruf etc. , therapie- und krankheitbezogene Daten) - histopathologische Blöcke bzw. Schnitte Fallzahl circa 200-300 Fälle Patientenkollektiv entsprechend der epidemiologischen Verteilung: Männer : Frauen im Verhältnis 3:1 Kein Mindest- oder Höchstalter
Datenauswertung <i>Welche Hauptzielgröße wird analysiert (z.B. Alter bei Diagnosestellung/Alter bei Operation/Diagnose, etc.)? Wie wird die Hauptzielgröße analysiert? Welche Nebenzielparameter sollen betrachtet werden? Mit welchen Methoden erfolgt die Auswertung?</i>	Patientencharakteristika Hauptzielgrößen: <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigung des T1-Balsenkarzinoms - Subklassifikation nach van Rhijn et al. 2011: mikroinvasive T1 (T1m) und extensiv-invasive T1-Blasenkarzinome (T1e) - Subklassifikation nach Colombo et al. 2016; Rete Oncologica Lombarda [ROL] - WHO-Klassifikation (Tumorgroße, Lokalisation, Uni/Multifokalität, Grading, konkomitantes Carcinoma in situ) - EORTC-Klassifikation (Rezidiv/Progressionsrisiko) - Karziniomspezifisches- und Gesamtüberleben Datenauswertung:
Zeitplan (grob strukturiert) <i>Wann wird mit der Arbeit begonnen? Wann wird ein Antrag bei der Ethikkommission gestellt, sofern ein Votum erforderlich ist? Welche Meilensteine wurden</i>	April-Mai 2018: Erhebung der Patientendaten mittels REDCap Software 6-8 Wochen Juni - Juli 2018: Heraussuchen der relevanten Patientenblöcke und Schnitte circa 6 Wochen

<p><i>zwischen dem/der Studierenden und den BetreuerInnen vereinbart?</i> <i>Wann ist voraussichtlich mit der Beendigung der Arbeit zu rechnen?</i> <i>Welche formalen Schritte sind für die Umsetzung der Diplomarbeit notwendig?</i></p>	<p>August-Dezember 2018: Mikroskopische Reevaluation des pT1-Befundes bzw. Validierung der T1m/T1e-Subklassifizierung</p> <p>Januar - Februar 2019: statistische Datenauswertung, Beginn Diplomarbeitsverfassung</p> <p>April 2019: Fertigstellung und Abgabe der Diplomarbeit</p>
<p>Referenzen</p> <p>Welche Literatur ist relevant? Gibt es Vergleichsstudien?</p>	<p>EAU Leitlinie Blasenkarzinom: M. Babjuk, M. Burger, E. Compérat, P. Gontero, A.H. Mostafid, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, M. Roupřet, S.F. Shariat, R. Sylvester, R. Zigeuner, V. Hernández, V. Soukup, EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), (EAU 2018)</p> <p>S3- Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms Langversion 1.1 – November 2016 AWMF-Registernummer: 032/038OL</p> <p>Feasibility and Clinical Roles of Different Staging Systems at First and Second Transurethral Resection in Patients with T1 High-Grade Bladder Cancer. Colombo R, Hurle R, Moschini M, Freschi M, Colombo P, Coecchia M, Ferrari L, Lucianò R, Conti G, Magnani T, Capogrosso P, Conti A, Pasini L, Burgio G, Guazzoni G, Patriarca C. Eur Urol Focus. 2016 Jun 15. pii: S2405-4569(16)30064-5. doi: 10.1016/j.euf.2016.06.004.</p>
<p>Benötigte Ressourcen</p> <p><i>Werden Geld- oder Sachmittel von Einrichtungen der Med Uni Graz benötigt?</i> Die Vergabe ist nur zulässig, wenn die Leiterin/der Leiter dieser Einrichtung über die beabsichtigte Vergabe informiert wurde und diese nicht binnen eines Monats untersagt hat.</p>	<p>Keine zusätzlichen Gelder oder Sachmittel benötigt.</p>