

Diplomarbeit

**Vergleich der Rezidivhäufigkeit des nicht-
muskelinvasiven Blasenkarzinoms nach transurethraler
Blasenresektion in Allgemeinnarkose vs.
Spinalanästhesie**

eingereicht von

Stefan Andlar

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Urologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. PD Dr. med. univ. Georg C. Hutterer

und FA Dr. med. univ. Johannes Mischinger

Graz, am 17.12.2022

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 17.12.2022

Stefan Andlar eh.

Danksagung

Mein Dank gilt Dr. med. univ. Johannes Mischinger und Assoz. Prof. PD Dr. med. univ. Georg C. Hutterer für die Betreuung dieser Diplomarbeit.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung während des gesamten Studiums bedanken.

Besonderer Dank gilt meiner Freundin, die ich über die letzten Jahre stets an meiner Seite wissen durfte. Niemand sonst hat die Höhen und Tiefen des Studiums mit mir auf diese Weise durchlebt und diesen Lebensabschnitt leichter und schöner gemacht. Danke, dass du immer an mich geglaubt hast und für mich da warst.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungen und deren Erklärung	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Zusammenfassung	IX
Abstract	XI
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.2.1 Tabakrauch	2
1.2.2 Exposition im Beruf	3
1.2.3 Genetische Prädisposition	3
1.2.4. Medizinische Gegebenheiten	3
1.2.5 Ernährung	4
1.3 Pathologie	4
1.4 Klassifikation	5
1.4.1 Definition des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms	5
1.4.2 Tumorstaging	6
1.4.3 Histologisches Grading	7
1.5 Klinik und Diagnose	8
1.5.1 Symptomatik	8
1.5.2 Bildgebung	9
1.5.3 Harnzytologie	10
1.5.4 Marker	11
1.5.5 Zystoskopie	12
1.5.6 Photodynamische Diagnostik	12
1.5.7 Narrow-Band Imaging	13
1.5.8 Transurethrale Resektion der Blase	13
1.5.8.1 Nachresektion	15
1.6 Progressionsrisiko und Rezidivrisiko	16
1.6.1 Progressionsrisiko	16

1.6.2 Rezidivrisiko.....	18
1.7 Therapie.....	20
1.7.1 Adjuvante Therapie.....	20
1.7.1.1 Intravesikale Chemotherapie.....	20
1.7.1.2 Intravesikale BCG-Installation.....	20
1.7.1.3 Radikale Zystektomie.....	22
1.8 Nachsorge.....	22
2 Material und Methoden.....	23
2.1 Studienziel.....	23
2.2 Studiendesign.....	24
2.3 Datenerhebung.....	24
2.3.1 Clavien-Dindo-Klassifikation.....	28
2.4 Statistische Auswertung.....	28
3 Ergebnisse und Resultate.....	29
3.1 Gesamtkollektiv.....	29
3.2 Vergleich klinischer Parameter und Anästhesieform.....	33
3.3 Rezidive.....	36
3.4 Progression.....	40
4 Diskussion.....	42
5 Literaturverzeichnis.....	48

Abkürzungen und deren Erklärung

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
AN	Allgemeinnarkose
BCG	Bacillus-Clamette-Guérin
CCI	Charlson Comorbidity Index
CIS	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
CUETO	Club Urologico Español de Tratamiento Oncológico
EAU	European Association of Urology
EK	Ethikkommission
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GSTM1	Glutathion-S-Transferase M1
HAL	Hexaminolevulinat
HG	High Grade
ICD	International Classification of Diseases
IQA	Interquartalabstand
LG	Low Grade
LKH	Landeskrankenhaus
MIBC	Muscle Invasive Bladder Cancer
N	Gesamtzahl
n	Anzahl
NAT2	N-Acetyltransferase 2
NBI	Narrow-Band Imaging
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NMIBC	Non-Muscle invasive Bladder Cancer
NMP22	Nuclear Matrix Protein 22
OR	Odds Ratio
PDD	Photodynamische Diagnostik
PET	Positronen-Emissions-Tmographie
PPIX	Protoporphyrin IX
PUNLMP	Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential

REDCap	Research Electronic Data Capture
SA	Spinalanästhesie
SAS	Statistical Analysis Systems
TURB	Transurethrale Resektion der Blase
UICC	Union for International Cancer Control
VI-RADS	Vesical Imaging-Reporting and Data System
WHO	World Health Organisation
WLC	Weißlichtzystoskopie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve – Narkoseart TURB1 (BCG ausgeschlossen): Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln	39
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve - Nikotinabusus jetzt/Vergangenheit (BCG ausgeschlossen): Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln ..	39
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve – CCI (BCG ausgeschlossen): Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln	40
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve – 2020 EAU-Risikogruppen für Rezidiv (BCG ausgeschlossen): Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln ..	40
Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve – Narkoseart TURB1: Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit für Progression (pT2 inkludiert)	42
Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve – 2021 EAU-Risikogruppen für Progression bei TURB1: Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit für Progression (pT2 inkludiert)	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms	7
Tabelle 2: 2021 EAU-NMIBC-Risikogruppen.....	17
Tabelle 3: Progressionsrisiko nach 1, 5 und 10 Jahren entsprechend der 2021 EAU-Risikogruppen und WHO-Grading-Klassifikation 2004/2016 und 1973	18
Tabelle 4: Charlson-Comorbidity-Index mit Aufschlüsselung der vergebenen Punkte pro Kategorie und Erkrankungen	27
Tabelle 5: Allgemeine patient*innenbezogene Merkmale der Gesamtkohorte	29
Tabelle 6: Operationsbezogene Merkmale der Gesamtkohorte bei TURB1.....	30
Tabelle 7: Tumorbezogene Merkmale der Gesamtkohorte bei TURB1	31
Tabelle 8: Merkmale bezogen auf Installationstherapien der Gesamtkohorte bei TURB1	32
Tabelle 9: Clavien-Dindo-Klassifikation der Gesamtkohorte bei TURB1	32
Tabelle 10: Merkmale 2. TURB der Gesamtkohorte.....	33
Tabelle 11: Vergleich Anästhesieform im Zusammenhang mit relevanten allgemeinen klinischen Parametern der Gesamtkohorte	34
Tabelle 12: Vergleich Anästhesieform im Zusammenhang mit relevanten operativen klinischen Parametern der Gesamtkohorte.....	35
Tabelle 13: Vergleich Anästhesieform im Zusammenhang mit relevanten tumorbezogenen Parametern.....	35
Tabelle 14: Vergleich Anästhesieform im Zusammenhang mit Installationstherapien der Gesamtkohorte.....	36
Tabelle 15: Vergleich Anästhesieform im Zusammenhang mit der Clavien-Dindo- Klassifikation der Gesamtkohorte.....	36
Tabelle 16: Charakteristika Rezidive	38
Tabelle 17: Risikoverhältnis der klinischen Faktoren mit dem Auftreten eines Rezidivs. Statistisch signifikante Werte sind in fetter Schrift dargestellt	38
Tabelle 18: Risikoverhältnis der klinischen Faktoren mit dem Auftreten einer Progression. Statistisch signifikante Werte sind in fetter Schrift dargestellt	41

Zusammenfassung

Einleitung und Zielsetzung

Die transurethrale Resektion der Blase (TURB) repräsentiert den Goldstandard in der Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms (NMIBC) und kann in Allgemeinnarkose oder Spinalanästhesie durchgeführt werden. Rezente Studien, welche größtenteils kleinere Kollektive beinhalteten, wiesen auf einen Vorteil der Spinalanästhesie in Bezug auf die Entwicklung von Rezidiven hin. Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es anhand eines großen Patient*innenkollektives zu untersuchen, ob die Anästhesieform bei erst-beschriebener TURB einen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven oder Progression hat oder, ob andere klinische Faktoren relevanter sind.

Material und Methoden

In dieser retrospektive monozentrische Vergleichsstudie wurden primär all jene Patient*innen eingeschlossen, bei denen zwischen 08.01.2010 und 02.02.2018 an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz ein NMIBC im Rahmen einer erstmalig dokumentierten TURB diagnostiziert wurde. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben 1096 Patient*innen in der Kohorte. Aus dem Krankenhausinformationssystem wurden die Anästhesieform und weitere klinische Parameter entnommen und mittels Statistikprogramm SAS JMP 15.0 analysiert. Zur Beurteilung der Komorbiditäten wurde der Charlson-Comorbidity-Index (CCI) eingesetzt.

Ergebnisse

Von 1096 Patient*innen wurden 678 (62%) in Allgemeinnarkose und 420 (38%) in Spinalanästhesie operiert. Patient*innen der Spinalanästhesiegruppe waren im Median älter ($p < 0,0001$), wiesen mehr Packyears (0,0282) und häufiger einen CCI ≥ 4 ($p < 0,0001$) auf als Patient*innen in der Allgemeinnarkosegruppe. Von 975 Untersuchten, die keine BCG-Therapie erhalten hatten, entwickelten 180 (18%) ein Rezidiv, welches im Median nach 13 Monaten (IQA=8–27) auftrat. Der CCI wurde als Risikofaktor für die Entstehung eines Rezidivs identifiziert (OR=1,07; $p=0,0151$). Die Kaplan-Meier-Analysen zeigten für den CCI ab einem Cut-off von ≥ 4 bei der Erstresektion ($p=0,0112$) ein statistisch signifikant höheres

Rezidivrisiko. Mit Fokus auf die Anästhesieform, den Nikotinabusus oder die 2020 EAU-Risikogruppeneinteilung konnte hingegen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidiventwicklung festgestellt werden.

Während der CCI (OR=1,1; p=0,0223) mit einer Steigerung des Progressionsrisikos assoziiert wurde, senkte die Durchführung einer unmittelbar postoperativen Chemoinstallation (OR=0,6; p=0,0180) dieses signifikant. In der Kaplan-Meier-Analyse konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den 2021-EAU-Risikogruppen (p=0,0441) für die Wahrscheinlichkeit der Progressionsentwicklung gezeigt werden. Die Gruppe der Low-Risk-Patient*innen wies dabei das höchste Progressionsrisiko auf.

Zusammenfassung

Im Rahmen unserer Studie konnte keine statistisch signifikante Assoziation der Anästhesieform (Allgemeinnarkose vs. Spinalanästhesie) mit der Rezidiv- bzw. Progressionshäufigkeit festgestellt werden. Die im Vergleich zu anderen Studien niedrige Rezidivrate (18%) könnte auf ein gründlicheres operatives Vorgehen bzw. konsequenteres postoperatives Chemoinstallations- und Nachsorgemanagement in unserem Gesundheitssystem zurückzuführen sein. Das retrospektive Studiendesign, sowie die Tatsache, dass einige klinische Parameter nur unvollständig erhoben werden konnten und die Risikogruppenanalyse hierdurch nur eingeschränkt aussagekräftig ist, limitieren unsere Studie. Prospektive randomisierte Studien wären in Zukunft nötig, um die Rolle der Anästhesieform in der Rezidiv- und Progressionsentwicklung des NMIBC besser beurteilen zu können.

Abstract

Introduction and objectives

Transurethral resection of the bladder (TURB) currently represents the gold standard in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and can be performed under general or spinal anaesthesia. Recent studies, most of which included smaller populations, indicated an advantage of spinal anaesthesia with regard to the development of recurrences. The aim of this retrospective study is to investigate whether the type of anaesthesia (general vs. spinal) might exert an influence on the recurrence or progression rates of NMIBC after first-documented TURB or whether other clinical factors might be more relevant.

Materials and methods

This retrospective monocentric comparative study primarily included all patients who were diagnosed with NMIBC in the course of a first-documented TURB at the Department of Urology of the Medical University of Graz between 8th January 2010 and 2nd February 2018. After applying the exclusion criteria, 1096 patients remained in the patient cohort. The type of anaesthesia and other clinical parameters were extracted from the electronic hospital information system and analysed using the SAS JMP 15.0 statistical programme. The Charlson Comorbidity Index (CCI) was used to assess comorbidities.

Results

Of 1096 patients, 678 (62%) were operated under general anaesthesia and 420 (38%) under spinal anaesthesia. Patients in the spinal anaesthesia group were on average older ($p < 0.0001$), had more packyears (0.0282) and more often a CCI ≥ 4 ($p < 0.0001$) than patients in the general anaesthesia group. Of 975 patients who had not received BCG therapy, 180 (18%) developed a relapse, which occurred after a median of 13 months (IQA=8-27). CCI was identified as a risk factor for the development of recurrence (OR=1.07; $p=0.0151$). Kaplan-Meier analyses showed a statistically significantly higher risk of recurrence for CCI from a cut-off of ≥ 4 on initial resection ($p=0.0112$). In contrast, with a focus on the form of anaesthesia, nicotine abuse or the 2020 EAU risk group classification, no significant difference could be found with regard to the development of recurrence.

While CCI (OR=1.1; p=0.0223) was associated with an increase in the risk of progression, performing immediate postoperative chemoinstallation (OR=0.6; p=0.0180) lowered it. Kaplan-Meier analysis showed a significant difference between the 2021-EAU risk groups (p=0.0441) for the probability of disease progression, whereby the group of low-risk patients had the highest risk.

Conclusion

In our study no statistically significant association of the type of anaesthesia (general vs. spinal anaesthesia) with recurrence or progression frequency was found. The low recurrence rate (18%) compared to other studies could be due to a more thorough surgical procedure or more consistent postoperative chemoinstallation and follow-up management in our health care system. The retrospective study design, as well as the fact that some clinical parameters could only be collected incompletely, represents a limitation of our study. The risk group analysis is therefore only of limited significance. Prospectively randomised studies with complete data would be necessary in the future to more accurately be able to assess the role of the type of anaesthesia in the recurrence and progression of NMIBC.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Im Jahr 2018 repräsentierte das Harnblasenkarzinom mit rund 549.000 Neuerkrankungen und 200.000 Sterbefällen die zehnthäufigste Krebsdiagnose weltweit. Männer sind mit einer altersstandardisierten Inzidenzrate (pro 100.000/Jahr) von 9,4 fast viermal häufiger betroffen als Frauen, welche eine Neuerkrankungsrate von 2,4 aufweisen. Ein ähnliches Verhältnis ist in Bezug auf die altersstandardisierte Mortalitätsrate zu beobachten (Männer: 3,2, Frauen: 0,9 pro 100.000/Jahr) (1). Die höchsten Inzidenzen für das Harnblasenkarzinom (Männer: 19,5, Frauen: 4,2 pro 100.000/Jahr) können in entwickelten Regionen Europas und Nordamerikas gefunden werden, während weniger entwickelte Länder in Asien und Afrika niedrigere Werte aufweisen (Männer: 5,3, Frauen: 1,6 pro 100.000/Jahr). Die ungleiche Exposition gegenüber Risikofaktoren in verschiedenen Regionen und Ländern gilt als einer der Hauptgründe für das ungleichmäßige Auftreten im internationalen Vergleich. Dieser Kontrast erscheint jedoch teilweise größer als er womöglich tatsächlich ist. Grund dafür ist unter anderem ein uneinheitliches Vorgehen bei der Definition und Registrierung des Harnblasenkarzinoms. So berücksichtigen einige nationale Krebsregister die nichtinvasiven Formen, d.h. das CIS (Carcinoma in situ) sowie pTa-Tumore in ihren Inzidenzangaben nicht, was den internationalen Vergleich erschwert (2,3).

Das invasive Harnblasenkarzinom wird unter dem ICD-10-Code C67 (Bösartige Neubildung der Harnblase) erfasst und inkludiert die Tumorstadien T1–T4. Im Gegensatz dazu wurden bisher nichtinvasive Formen (Ta und Tis) mit D09.0 und D41.4 kodiert und somit nicht zu den bösartigen Neubildungen gerechnet (3).

Daten des Robert Koch Institutes für Deutschland aus dem Jahr 2016 verdeutlichen in welchem Ausmaß sich das Miteinbeziehen der nichtinvasiven Formen auf die epidemiologischen Maßzahlen des Harnblasenkarzinoms auswirkt: Mit einem Anstieg von 18,4 auf 34,7 für Männer und von 5,0 auf 9,0 für Frauen verdoppelte sich die altersstandardisierte Inzidenzrate (pro 100.000/Jahr) unter Berücksichtigung der pTa-Tumoren und in-situ-Karzinome nahezu. Insbesondere letztere weisen ein erhöhtes Risiko zur Rezidivbildung, sowie Progression auf, weshalb ihnen eine entsprechend hohe klinische Relevanz zuzuschreiben ist (4).

Rund 59% der am Harnblasenkarzinom erkrankten Frauen und 69% der betroffenen Männer präsentieren einen sich auf die Mukosa (Ta und C/S) oder Submukosa (T1) beschränkenden, also nicht-muskelinvasiven Tumor, während die restlichen 7–9% in die Kategorie TX fallen. Das etwas seltenere muskelinvasive Stadium (T2 bis T4) ist bei Frauen mit 32% deutlich häufiger nachzuweisen als bei Männern (24%) (3).

Im Durchschnitt liegt das Alter bei der Diagnose zwischen 73 und 75 Jahren.

Weniger als 1% der Harnblasenkarzinome betreffen Personen unter 40 Jahren (5).

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

1.2.1 Tabakrauch

Laut Burger et al. verursacht das Rauchen von Tabak rund die Hälfte der Harnblasenkarzinome und gilt daher als wichtigster Risikofaktor der Erkrankung (6). Der beachtliche epidemiologische Effekt ist vor allem auf die weite Verbreitung des Rauchens (rund 20% der erwachsenen Europäer*innen und Nordamerikaner*innen sind Raucher*innen) zurückzuführen. Grund für die unterschiedlichen Blasenkrebs-Inzidenzraten zwischen Männern und Frauen ist u.a. das ungleiche historische geschlechterspezifische Rauchverhalten. In den 1950ern gab es noch weitaus mehr männliche Raucher als in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Auf der anderen Seite stieg der Anteil der rauchenden Frauen ab den 1970ern und 1980ern stark an. Aktuell liegt der Anteil an Raucher*innen bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich hoch, während die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms unter Männern abnimmt und unter Frauen steigt. Diese Daten spiegeln die lange Latenzzeit von über 30 Jahren bis zur Manifestation der Erkrankung wider.

Weiters besteht laut Burger et al. ein direkter pathophysiologischer Zusammenhang zwischen dem Rauchen von Zigaretten und der Entstehung des Blasenkarzinoms, der sich durch das Vorkommen von aromatischen Aminen und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen im Tabak erklären lässt. Beide Substanzen werden über die Niere ausgeschieden und entfalten dabei ihre kanzerogene Wirkung auf den Urogenitaltrakt. Das Inhalieren von Rauch in die Lungen steigert das Erkrankungsrisiko im Vergleich zum „Paffen“ (6). Weiters konnte ein Anstieg des Erkrankungsrisikos mit der Anzahl der gerauchten

Zigaretten und der Dauer des Tabakkonsums assoziiert werden. Ein genereller Rauchstopp konnte die weitere Zunahme des Risikos verhindern (7).

Passivrauchen gilt ebenfalls als gesicherter Risikofaktor (6).

1.2.2 Exposition im Beruf

Eine Berufsbedingte Exposition gegenüber Karzinogenen, wie aromatischen Aminen, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Chlorkohlenwasserstoffen wird als zweitwichtigster Risikofaktor für die Entstehung von Harnblasenkrebs gehandelt (6). Je nach Quelle sind 10–20% aller Harnblasenkarzinome auf eine derartige Exposition zurückzuführen (5,6).

Betroffen sind vor allem in Industrieanlagen Beschäftigte, die in der Verarbeitung von Farbe, Färbemitteln, Metall und Mineralölprodukten tätig sind (6). Zu den gefährdeten Berufsgruppen zählen insbesondere Chemiearbeiter*innen, Lackierer*innen, Automechaniker*innen, Zahntechniker*innen, Frisör*innen, sowie Mitarbeiter*innen in der Gummiverarbeitung, Leder- und Stahlindustrie (5).

1.2.3 Genetische Prädisposition

Laut Egbers et al. weisen Verwandte ersten Grades ein zweifach erhöhtes Risiko auf, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken (8). Enzym-Mutationen, wie der Nullgenotyp der Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1) und Polymorphismen der N-Acetyltransferase 2 (NAT2) stehen mit einem erhöhten Harnblasenkarzinomrisiko im Zusammenhang. Diese genetischen Faktoren verursachen nicht per se Blasenkrebs, steigern im Zusammenspiel mit anderen Risikofaktoren wie Tabakrauch jedoch das Erkrankungsrisiko deutlich (6,9).

1.2.4. Medizinische Gegebenheiten

Die vermehrte Exposition des Urothels gegenüber Karzinogenen durch eine chronische Harnretention und Dilatation des oberen Harntrakt, sowie chronische Harnwegsinfekte können die Tumorentwicklung begünstigen (6). Bei an Bilharziose erkrankten Patient*innen ist das Harnblasenkarzinomrisiko deutlich erhöht, wobei hier häufiger das Plattenepithelkarzinom als deutlich seltenerer histologischer Subtyp nachweisbar ist (10). Auch Blasensteine sind mit einem erhöhten Risiko verbunden, an einem Blasenkarzinom zu erkranken (11).

Welk et al. berichteten über ein gesteigertes Harnblasenkarzinomrisiko nach mehrjähriger Harnableitung mittels Dauerkatheter bei Querschnittsgelähmten (12).

Therapieinduzierte Blasenkarzinome entstehen vor allem in Folge von ionisierender Strahlung oder durch pharmazeutische Wirkstoffe. So kann eine Strahlentherapie im kleinen Becken, etwa beim Zervix- oder Prostatakarzinom, mit einer mehrjährigen Latenzzeit zur Entwicklung von Blasenkrebs führen (13,14). Unter den Pharmaka sind das Zytostatikum Cyclophosphamid, wie auch in geringerem Ausmaß das in der Behandlung des Diabetes Mellitus angewandte Pioglitazon als Insulin-Sensitizer, mit einer erhöhten Harnblasenkarzinominzidenz vergesellschaftet (6).

1.2.5 Ernährung

Wie auch bei anderen Krebsarten scheinen Ernährungsbezogene Aspekte das Risiko zur Blasenkrebsentstehung zu beeinflussen (6). Steinmaus et al. beschrieben in ihrer Metaanalyse, dass vor allem eine fettreiche und obstarme, weniger stark auch eine gemüsearme Ernährung, das Blasenkarzinomrisiko steigerte, während Retinol, Beta-Carotin und Fleisch mit keinem Risikoanstieg in Verbindung gebracht werden konnten (15).

Das Verhältnis der Flüssigkeitsaufnahme zur Miktion in Zusammenhang mit der Entstehung des Harnblasenkarzinoms ist umstritten. Einerseits gibt es Hinweise, dass eine erhöhte Trinkmenge zu einer geringeren Exposition des Urothels gegenüber Karzinogenen führt und somit das Erkrankungsrisiko senkt.

Andererseits kann die Desinfektion von Trinkwasser zur Kontamination mit Karzinogenen wie Arsen oder Trihalogenmethanen führen und nach entsprechendem Konsum einen Risikoanstieg bewirken (6).

Ebenso gilt Kaffeegenuss als möglicher, jedoch nicht als gesicherter Risikofaktor (16). Villanueva et al. berichteten in einer Fall-Kontrollstudie einen geringen Anstieg des Risikos unter Kaffeetrinkern, wobei das Ergebnis durch Rauchen, als mit dem Kaffeekonsum vergesellschaftete Störgröße, beeinflusst worden sein könnte (17).

1.3 Pathologie

Aus histologischer Sicht handelt es sich bei 94% der Harnblasenkarzinome um Urothelkarzinome, nur selten um Adeno- oder Plattenepithelkarzinome (3). Manksi zufolge sind in Bezug auf die Lokalisation mit 70% am häufigsten die Seiten- und

Hinterwand betroffen, worauf der Harnblasenhals und das Trigonum mit 20% und die Vorderwand mit lediglich 10% folgen. Multifokale Tumore sind häufig. Das Harnblasenkarzinom befällt in erster Linie iliakale, obturatorische, präsakrale und aortale Lymphknoten, wobei das Risiko für eine solche Metastasierung zwischen 5% bei histopathologischen T1-Tumoren bis hin zu 60% bei T3b Tumoren liegt. Weiters scheint die Lokalisation des Tumors ebenfalls eine Rolle zu spielen. Tumore am Trigonum vesicae, erhöhen sowohl das Risiko für die Entstehung von Lymphknotenmetastasen als auch die Sterblichkeit. Das Auftreten von Fernmetastasen (Knochen, Lunge, Leber, Gehirn und Peritoneum) ist ab dem histologischen Stadium T3b mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% assoziiert (5).

1.4 Klassifikation

1.4.1 Definition des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Nach der 2017 aktualisierten TNM-Klassifikation von 2009 werden sich auf die Mukosa beschränkende papilläre Karzinome als Ta, jene mit Invasion der Lamina propria als T1 klassifiziert. Das häufig multifokal auftretende Carcinoma in situ ist als flaches, nichtinvasives urotheliales high-grade Karzinom definiert und wird mit Tis bezeichnet. Da diese drei Tumorarten (Ta, Tis und T1) die Behandlung mittels transurethraler Resektion der Blase (TURB), eventuell in Kombination mit intravesikalen Instillationen, als Therapie gemeinsam haben, werden sie für therapeutische Zwecke unter dem Begriff nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom (NMIBC) zusammengefasst. Der Terminus oberflächliches Blasenkarzinom sollte nicht mehr verwendet werden (18,19). Dem gegenüber stehen die muskelinvasiven Tumore der Gruppen T2, T3 und T4.

Während Ta-Tumore lediglich bei 5% der Patient*innen fortschreiten, sind höhergradige T1-Tumore in Verbindung mit Begleitvariablen, wie CIS, Multifokalität und steigender Tumorgröße mit Progressionsraten von 17% bis 53% assoziiert (20). Aufgrund dieser Heterogenität im Outcome und da die Invasionstiefe in die Lamina propria von prognostischer Wertigkeit zu sein scheint, wird ein Substaging von T1-Tumoren u.a. von der WHO empfohlen, wobei jedoch noch keine ideale, allgemein akzeptierte Substratifizierung dafür definiert wurde (18). In-Situ-Karzinome wachsen häufig multifokal und können in der Harnblase,

aber auch in den oberen Harnwegen, den Ductuli prostatici und der Pars prostatica urethrae auftreten (21).

Die klinische Klassifikation der *CIS* ist wie folgt (22):

1. Primär: isolierte *CIS* ohne vorherige oder gleichzeitige papilläre Tumore und keine früheren *CIS*.
2. Sekundär: *CIS*, die bei der Nachsorge von Patient*innen mit einem früheren Tumor, der kein *CIS* war, entdeckt werden.
3. Konkomitant: *CIS* in Gegenwart eines anderen urothelialen Tumor der Blase.

1.4.2 Tumorstaging

Die Einteilung von Tumoren in das jeweilige Stadium (Tumorstaging) erfolgt unter Berücksichtigung von drei Komponenten: Ausdehnung des Primärtumors (T), regionale Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M). Tabelle 1 stellt die TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms aus dem „Leitlinienprogramm Onkologie“ dar, basierend auf der 2017 in 8. Auflage herausgegebenen „TNM Classification of malignant tumors“ der Union for International Cancer Control (UICC) (19,23).

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Primärtumor-Nachweis
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muscularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muscularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (Extravesikale Masse)

T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand
N	Regionale Lymphknoten
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Nichtregionale Lymphknoten
M1b	Andere Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms (UICC 2017). Eigene Darstellung, modifiziert nach Brierley et al. (19)

1.4.3 Histologisches Grading

Da bei bis zu 70% der Patient*innen mit nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen der Tumor rezidiert und es bei 10–15% zu einem invasiven Fortschreiten kommt, ist die genaue Vorhersage von Rezidiven und Progression essenziell für die Bestimmung der geeigneten Therapie und Nachsorge. Der histopathologische Differenzierungsgrad (Grading) gilt hierbei als wichtiger Faktor für die Prognosestellung (24). In der 2004 veröffentlichten und 2016 überarbeiteten aktuellen WHO-Klassifikation werden Tumore des Urothels histologisch in invasive und nichtinvasive Neoplasien unterteilt (25).

Die Version von 2004/2016 sieht eine, im Vergleich zur älteren WHO-Klassifikation von 1973 veränderte Patient*innenstratifizierung in gewissen Kategorien vor. Im Grading von 1973 werden papilläre Läsionen in Grad 1 (G1): gut differenziert, Grad 2 (G2): mäßig differenziert und Grad 3 (G3): schlecht differenziert unterteilt. Dem gegenüber steht die WHO-Klassifikation von 2004/2016, in der, neben dem gutartigen Papillom, eine Unterscheidung in niedrig-gradige (LG) und hoch-gradige (HG) nicht-invasive papilläre Urothelkarzinome, sowie papilläre urotheliale Neoplasien mit geringem malignem Potential (PUNLMP) stattfindet (18,26,27). Im direkten Vergleich werden in der neueren Klassifizierung G1-Läsionen entweder als PUNLMPS oder LG, G2-Läsionen als LG oder HG und G3-Läsionen als HG-Urothelkarzinome erfasst (24).

Eine von Soukup et al. veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit befand keines der beiden Klassifikationssysteme als optimal. So wurden sowohl die Inter-, als auch die Intraobserver-Variabilitäten beim Grading in beiden Fällen als zu hoch beurteilt und eine Überlegenheit der 2004/2016 Klassifikation gegenüber der älteren hinsichtlich der Vorhersage von Rezidiven und Tumorprogression nicht bestätigt (24). Beide Systeme geben besser Auskunft über das Fortschreiten als über das Wiederkehren von Tumoren, wobei die WHO 1973 Klassifikation sich besser zur Prognose von Progression bei TaT1-Tumoren eignet. Insgesamt ist die Kombination beider Klassifikationssysteme der Anwendung eines einzelnen überlegen (28). Aktuell unterstützt die WHO die klinische Anwendung der Klassifikation von 2016, wobei einige Patholog*innen weiterhin das System aus dem Jahre 1973 verwenden (18).

1.5 Klinik und Diagnose

1.5.1 Symptomatik

Als Leitsymptom des Harnblasenkarzinoms gilt die Hämaturie (18). Je nach Quelle weisen 68%–97,5% der Harnblasenkarzinompatient*innen eine Makrohämaturie auf (29–31), während bei 11,3%–22% der Patient*innen mit Makrohämaturie eine maligne Veränderung der ableitenden Harnwege besteht (31–34). Patient*innen mit einer symptomfreien Mikrohämaturie sind in 10–15% der Fälle an einem Blasenkarzinom erkrankt (35–37), wobei insbesondere das CIS mit

Mikrohämaturie und positiver Urinzytologie assoziiert ist (35). Die Makrohämaturie kann Zeichen einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung des Urogenitaltrakts sein (38).

Bei bis zu einem Viertel der an Blasenkrebs Erkrankten treten irritative Symptome, wie Dysurie, Pollakisurie oder Harndrangsymptomatik auf. Ursächlich für eine derartige Symptomatik sind vor allem begleitende Harnwegsinfekte (34,39) sowie eine durch lokale Tumorausbreitung bedingte Obstruktion des Blasenhalses, eine Abnahme der Blasenkapazität, Tumorbedingte Schmerzen, eine im Zuge der Tumornekrose auftretende unspezifische Inflammation oder ein CIS (40).

Leukozytose, Abdominalschmerz, Obstipation, erhöhte Entzündungsparameter und ein erhöhtes Serum-Kreatinin gelten als weitere unspezifische Symptome (41).

1.5.2 Bildgebung

Bei klinischem Verdacht auf ein Karzinomgeschehen in der Harnblase sollte der S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft zufolge, zunächst ein orientierender Ultraschall durchgeführt werden, um einen Harnstau als möglichen Hinweis auf einen lokal fortgeschrittenen Tumor abzuklären und andere Ursachen für Makrohämaturie, wie etwa eine Urolithiasis oder renale Raumforderungen auszuschließen (23). Da Karzinome des oberen Harntrakts mittels Sonographie jedoch nicht verlässlich ausgeschlossen werden können, stellt diese keinen geeigneten Ersatz für die CT-Urographie dar (18).

Die CT-Urographie dient zur exakten Darstellung des oberen und unteren Harntrakts mit besonderem Fokus auf Gewebsvermehrung mit/ohne Kontrastmittelaufnahme, Füllungsdefekte bzw. Erweiterung des oberen Harntrakts durch Obliteration des Abflusses (42). Sie gibt laut Babjuk et al. im Vergleich zur konventionellen Urographie mit Abdomen-leer Röntgen besser Aufschluss über den Lymphknotenstatus und den Zustand benachbarter Organe. Bei bereits diagnostiziertem Blasentumor ist die Notwendigkeit der Durchführung einer CT-Urographie aufgrund der geringen Inzidenz signifikanter Befunde jedoch fraglich (43). Die Inzidenz von synchronen Urothelkarzinomen im oberen Harntrakt ist mit 1,8% zwar gering, steigt bei Tumorlokalisation im Trigonum jedoch auf 7,5% (43).

Patient*innen mit multiplen und high-risk Tumoren haben im Follow-up ein erhöhtes Risiko für ein Karzinomgeschehen im oberen Harntrakt (44).

Die Rolle der multiparametrischen Magnetresonanztomographie ist in der Diagnostik und im Staging der Harnblasenkarzinoms noch nicht etabliert. VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System) stellt eine neue Methode zur Standardisierung von MRT-Staging-Befunden bei Patient*innen mit Harnblasenkrebs dar, welche in einem ersten Review von 8 Studien eine korrekte Unterscheidung von NMIBC und MIBC (Muscle Invasive Bladder Cancer) mit einem hohen Grad an Übereinstimmung zwischen den Beobachter*innen zeigte (18,45,46).

CIS können durch Bildgebung alleine nicht diagnostiziert werden, dies ist nur über eine Fluoreszenz-Zystoskopie bzw. durch einen histologischen Nachweis möglich (18).

Die S3-Leitlinie empfiehlt neben der Sonographie keine routinemäßige bildgebende Abklärung des oberen Harntrakts beim Erstbefund eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms. Bei multiplen bzw. high-grade Tumoren und/oder Lokalisation im Trigonum wird jedoch eine Bildgebung in Form der CT-Urographie suggeriert, wobei ein MRT mit Kontrastmittel und MR-Urographie oder ein Ausscheidungsurogramm Alternativen darstellten (23). Eine von Blick et al. durchgeführte Studie an Patient*innen mit Hämaturie zeigte, dass durch den primären Einsatz der CT-Urographie, weniger diagnostische Zystoskopien, welche den Goldstandard für den Nachweis von Harnblasentumoren darstellen, durchgeführt werden müssen (47). Nuklearmedizinische Verfahren, wie PET oder PET/CT werden zum Auffinden von Zweitumoren des oberen Harntraktes bei NMIBC-Erstdiagnose nicht empfohlen (23).

1.5.3 Harnzytologie

Die Harnzytologie stellt die gebräuchlichste nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Erkennung urothelialer Tumore dar (48). Spontanurin oder mittels Blasenspülung gewonnener Harn wird dabei auf abgeschilferte maligne Urothelzellen untersucht. Die Sensitivität der Untersuchung erreicht bei G3/HG Karzinomen 84%, während sie bei G1/LG Tumoren bei lediglich 16% liegt und bei CIS zwischen 28% und 100% schwankt (48,49). Als Vorteil der Zytologie gilt die

bei rund 95% hoch liegende Spezifität (50). Faktoren, welche die Aussagekraft der Harnzytologie beeinflussen sind u.a. die Expertise der Untersucher*innen, die Qualität und Verarbeitung des Urins und die Ausprägung der Zellabschilferung, welche grundsätzlich mit Größe und Ausdehnung des Tumors steigt (23).

Eine negative Zytologie schließt ein Karzinomgeschehen nicht aus, jedoch ist das Vorliegen eines high-grade Tumors in diesem Fall unwahrscheinlich. Ein positives Ergebnis spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für ein Urothelkarzinom, ohne dabei Auskunft über die genaue Lokalisation im Harntrakt zu geben (23). Die EAU-Guidelines empfehlen die Anwendung der 2016 veröffentlichten Pariser Klassifikation der Urinzytologie, welche ein standardisiertes Einteilungssystem darstellt (18).

1.5.4 Marker

Aufgrund der niedrigen Sensitivität der Harnzytologie bei der Detektion von Low-Grade-Tumoren und ihrer hohen Interobserver-Variabilität, sowie der Tatsache, dass es sich beim Goldstandard, der Zystoskopie, um ein invasives und aufwendiges Verfahren handelt, wurden zahlreiche Urinmarkertests entwickelt. Ziel dabei war es, einen Marker zu finden, der mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität ein Harnblasenkarzinom identifiziert bzw. ausschließt, und somit die Zystoskopie in der Diagnostik weitgehend ablösen könnte.

Beim Immunocyt (uCyt) werden mittels Fluoreszenzmarkierter monoklonaler Antikörper tumorassoziierte Antigene sichtbar gemacht. Die Sensitivität wird mit 81%, die Spezifität mit 75% angegeben. Die FISH (UroVysion) detektiert chromosomale Aberrationen des Harnblasenkarzinoms mit einer Sensitivität von 72% und einer Spezifität von 80%. Weitere Testverfahren, die sich auf uringebundene Marker stützen sind u.a. Bladder-Tumor-Antigen-Tests, der NMP22-Test, der Nachweis von Cytokeratin 20 in Urothelzellen, sowie der Telomerase-Nachweis im Urin (23,50).

Verglichen mit der Zytologie weisen die meisten dieser Marker zwar eine höhere Sensitivität, zugleich jedoch eine geringere Spezifität auf (50,51). Den EAU-Guidelines zufolge könne derzeit kein Urinmarker die Zystoskopie als Standarduntersuchung ersetzen, die Qualität einer Nachsorge-Zystoskopie

dadurch jedoch verbessert werden. In den S3-Leitlinien wird die Anwendung von Urinmarkern zur Früherkennung des Harnblasenkarzinoms nicht empfohlen (23).

1.5.5 Zystoskopie

Den Goldstandard in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms repräsentiert die Zystoskopie, welche durch kein anderes diagnostisches Verfahren ersetzt werden kann (18,23). Sie sollte bei Vorliegen einer Hämaturie zum Einsatz kommen, wenn von einem entzündlichen Geschehen als Ursache nicht ausgegangen werden kann (50). Durchgeführt wird die Untersuchung standardmäßig unter Weißlicht mit einem flexiblen oder rigiden Zystoskop. Die flexible Zystoskopie ist allerdings bei gleicher Erfolgsrate (23,52) mit einer geringeren Morbidität und geringeren Schmerzen assoziiert, als die Durchführung mit einem rigiden Instrument (53,54). Eigenschaften des Tumors, wie Lokalisation, Größe, Anzahl und Aussehen, sowie weitere Abnormitäten der Mukosa sind bei der Untersuchung zu beschreiben und zu dokumentieren (18).

1.5.6 Photodynamische Diagnostik

Die photodynamische Diagnostik (PDD) gilt als ein weiteres wichtiges Tool in der Diagnostik des NMIBC, da die konventionelle Weißlichtzystoskopie (WLC) gerade kleine papilläre Tumore und Carcinomata in situ nicht immer zuverlässig erfasst. (55) Die Harnblase wird dazu vor einer Zystoskopie mit einem Photosensitizer wie Deltaaminolävulinsäure (5-ALA) oder Hexaminolevulinat (HAL) befüllt. Dies induziert die Akkumulation von photodynamisch aktiven Porphyrinen, vor allem von Protoporphyrin IX (PPIX) in Gewebe mit erhöhtem Zellumsatz, wie Krebszellen. Bei Durchleuchtung des Blaseninneren mit blauvioletterem Licht scheinen diese Areale rot auf (5,18,50). Vorteil dieses Fluoreszenzbasierten Diagnostikverfahrens ist vor allem die im Vergleich zur alleinigen Weißlichtzystoskopie höhere Sensitivität (56). Durch Einsatz der PDD können rund 20% mehr Harnblasentumore und 40% mehr CIS detektiert und eine Verminderung der Residualtumorraten in der Nachresektion und eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens erzielt werden (50,57). Als Schwäche der PDD gilt hingegen ihre variable Spezifität, welche bei 33-71% liegt und durch Anfälligkeit auf falsch-positive Ergebnisse bei Harnwegsinfekten, nach BCG- bzw. Chemoinstillationen oder nach erst kürzlich erfolgter TURB zu erklären ist (50).

1.5.7 Narrow-Band Imaging

Das Narrow-Band Imaging (NBI) ist eine optische Technologie, bei welcher kurzwelliges Licht aus einem schmalen Spektrum von 415 nm (blau) bis 540 nm (grün) verwendet wird, um hypervaskularisiertes Gewebe darzustellen. Die Lichtstrahlen werden beim Durchleuchten der Blase von Hämoglobin absorbiert, wodurch Kapillaren sichtbar werden und in Kontrast zum übrigen Gewebe erscheinen (58). Systematischer Reviews bzw. Metaanalysen, wie von Zheng et al., zeigten eine verbesserte Detektionsrate durch Einsatz von NBI im Vergleich zur WLC, ebenso wie eine höhere Sensitivität (94,3% bei NBI versus 84,8% bei WLC). Die Spezifität wiederum liegt mit 84,7% beim NBI niedriger als bei der WLC (87,0%). Die Datenlage zu NBI ist insgesamt weniger umfangreich als die zu PDD. So liegen beispielsweise zu Rezidiv- bzw. Progressionsraten aus den Metaanalysen keine Daten vor, was eine generelle Empfehlung des NBI derzeit nicht erlaubt (23,58).

1.5.8 Transurethrale Resektion der Blase

Bei sich erhärtendem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom durch die Zystoskopie ist eine transurethrale Resektion der Blase (TURB) indiziert, um die Diagnose zu sichern und das T-Stadium zu bestimmen. Beim NMIBC stellt die TURB gleichzeitig die Therapie der Wahl dar (23). Ziel der TURB ist in erster Linie die Entfernung makroskopisch sichtbarer Läsionen, sowie die eindeutige Diagnosestellung durch die Pathologie mit Klassifikation des histologischen Subtyps, Stagings und Gradings des Tumors. Dies ist entscheidend für die Prognose und Planung weiterer Interventionen und Nachsorgeuntersuchungen. (59) Die Resektion erfolgt in Spinal- oder Allgemeinanästhesie und in Steinschnittlagerung des*der Patienten*Patientin (5). Zur Resektion werden monopolare oder bipolare elektrische Schlingen verwendet, wobei bei ersterer eine hypotone Lösung und bei zweiterer isotonische Kochsalzlösung als Spülflüssigkeit zum Einsatz kommt. Während des Eingriffes kann Spülflüssigkeit in den Kreislauf eingeschwenkt werden und bei monopolarer Technik durch Resorption der hierbei verwendeten Elektrolytfreien Spüllösung, zu Elektrolytentgleisungen bis hin zum TUR-Syndrom mit hypotoner Hyperhydratation führen (60). Die Einführung der bipolaren Resektion sollte das Risiko für Komplikationen wie Blasenperforationen durch Auslösung eines Nervus

obturatorius-Reflexes, reduzieren und die Entnahme von Proben mit weniger Koagulationsnekrosen ermöglichen. Während einige Studien der bipolaren Resektion eine niedrigere Komplikationsrate bzw. ein selteneres Auftreten schwerer Blasenschäden zusprechen, konnten andere Studien dies nicht bestätigen, womit die Ergebnisse hierzu derzeit uneindeutig bleiben (18,61).

Abhängig von Lokalisation und Größe des Tumors, sowie der Erfahrung des*der Operateurs*Operateurin, kann die Resektion fraktioniert oder en-bloc durchgeführt werden. Bei der fraktionierten TURB erfolgt die Abtragung des Tumors in Schichten. So wird zuerst der exophytische Teil reseziert, anschließend die Tumorbasis und zum Schluss im Durchmesser von einem Zentimeter rund um das Tumorgewebe noch gesundes Gewebe (18,62). Es sollte darauf geachtet werden, bei der Resektion Detrusormuskel in die Probe zu inkludieren, da dessen Fehlen mit Frührezidiven, Tumorunderstaging und einer höheren Anzahl an Residualtumoren assoziiert ist (18,23). Alternativ besteht die Möglichkeit der en-bloc Resektion, bei welcher die Infiltrationstiefe, Vorresektionen, sowie die Lokalisation und Größe des Tumors über die Durchführbarkeit entscheiden. So ist die Bergung eines drei Zentimeter überschreitenden Tumors mit dieser Methode lediglich eingeschränkt möglich (23). Die en-block Resektion kleinerer Tumore verspricht eine gute Probenqualität und enthält in 96–100% der Fälle Detrusormuskel im Resektat (18). Bei Patient*innen mit kleinen Ta LG/G1-Tumoren in der Vorgeschichte stellt die Verschorfung oder Laservaporisation kleiner papillärer Rezidive auf ambulanter Basis eine Therapieoption dar, welche die Therapiebelastung verringern kann (18).

Da ein CIS zystoskopisch schwer von einer Entzündung zu unterscheiden ist oder gar nicht sichtbar sein kann, empfehlen die EAU-Guidelines die Entnahme von Biopsien aus verdächtigem Urothel im Zuge der TURB. Bei Patient*innen mit normal aussehender Schleimhaut, jedoch positiver Urinzytologie sollen sogenannte Mapping-Biopsien durchgeführt werden. Dabei werden Proben aus dem Trigonum, von allen Seitenwänden (anterior, posterior, links und rechts) sowie dem Dach der Harnblase entnommen. Basierend auf Berichten über die Beteiligung der prostatistischen Urethra bei Männern mit NIMBC, wird außerdem das Entnehmen von Biopsien aus diesem Bereich der Harnröhre in bestimmten Fällen empfohlen. Dies soll bei vorhandenem Blasenhalstumor, diagnostiziertem oder

bestehendem Verdacht auf ein CIS der Harnblase, positiver Zytologie oder molekularem Marker Test, oder bei sichtbaren Abnormalitäten der prostatistischen Harnröhre erfolgen (18).

Bei zur Verfügung stehendem Equipment kann die PDD ein nützliches Instrument zur gezielten Biopsieentnahme sein (18).

Blutungen bzw. Nachblutungen, die teilweise operativ gestillt werden müssen, zählen neben Infektionen, Verletzungen von Harnröhre oder Ostium und der Entstehung von Harnröhrenstrikturen zu typischen Komplikationen der TURB. In 2–10% der Fälle kommt es zu einer Harnblasenperforation, welche vor allem durch das Auslösen eines Obturatorius-Reflexes begünstigt wird. Dies geschieht am häufigsten während einer elektrischen Manipulation an der Harnblasenseitenwand, was einen offenen abdominellen chirurgischen Eingriff im Falle einer intraperitonealen Harnblasenperforation zur Folge haben kann. Bei Anzeichen von Muskelzuckungen ist die Resektion in Allgemeinanästhesie und Muskelrelaxation indiziert. Keine der Narkoseformen schützt jedoch vor der Auslösung des Obturatorius-Reflexes (5).

1.5.8.1 Nachresektion

Zahlreiche Studien der vergangenen 30 Jahre weisen auf einen hohen Anteil an Residualtumoren bei transurethralen Nachresektionen nach initialer TURB hin und beziffern diese Rate mit 19–76%. Rund 80% dieser Resttumore treten an der ursprünglichen Resektionsstelle auf (23). Ein 2018 publizierter systematischer Review von Cumberbatch et al. untersuchte 8409 Patient*innen mit Ta oder T1 HG-Tumoren und zeigte ein Risiko von 51% für Tumorpersistenz und 8% für ein Understaging von T1-Tumoren (63). Da die Nachresektion ebensolche Residualtumore bzw. ein Understaging aufdecken, aber auch das rezidivfreie Überleben erhöhen, das Outcome nach BCG-Therapie verbessern und prognostische Information liefern kann, liegt ihr Stellenwert in der Diagnostik des NMIBC hoch (18).

Eine TUR-Nachresektion ist indiziert bei:

- inkompletter primärer TURB

- Abwesenheit von Muskelanteilen im histopathologischen Präparat der initialen TUR (außer bei pTa LG)

- allen pT1-Tumoren (23)

Die Nachresektion sollte zwei bis sechs Wochen nach der Erstresektion erfolgen und das primäre Resektionsareal sowie alle makroskopisch suspekten Bereiche beinhalten (18,23).

1.6 Progressionsrisiko und Rezidivrisiko

Für die Wahl der Therapie des NMIBC ist die individuelle Prognose von Bedeutung, für welche die Rezidivrate und das Progressionsrisiko ausschlaggebend sind. Es bestehen verschiedene Modelle zur Ermittlung dieser Parameter, angepasst an das jeweilige Patient*innenkollektiv.

1.6.1 Progressionsrisiko

Zur Bestimmung des Progressionsrisikos empfehlen die aktuellen EAU-Guidelines das von ebendieser European Association of Urology 2021 veröffentlichte Modell. Damit kann das Progressionsrisiko eingeschätzt und eine Einteilung in vier prognostische Risikogruppen erfolgen. Anhand dieser Gruppen kann dann eine individuelle Therapieempfehlung abgegeben werden. Während sich andere Modelle lediglich auf die WHO-Grading-Klassifikation von 1973 stützen, berücksichtigt das EAU-NMIBC-2021-Scoring-Modell zusätzlich das mehrheitlich von Patholog*innen verwendete WHO-Gradingssystem von 2004/2016. Neben dem Grading stellen das Tumorstaging, die Tumorzahl, der maximale Tumordurchmesser, die Resektionshistorie (Erstresektion?), begleitende C/S und das Alter der Patient*innen die übrigen Parameter zur Berechnung dar. Dieses Modell basiert auf einer 2021 veröffentlichten Publikation von Sylvester et al. in der 3401 Patient*innen, welche eine Behandlung mittels TURB +/- intravesikaler Chemotherapie erhielten, berücksichtigt wurden. Jene mit adjuvanter Installation von Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) wurden ausgeschlossen, da diese möglicherweise das Progressionsrisiko senkt (18,64).

Tabelle 2 stellt die Zusammensetzung der 2021-EAU-NMIBC-Risikogruppen für Progression dar.

Risikogruppe	
Low Risk	Erstbefund eines einzelnen TaT1 LG/G1 Tumors; < 3 cm Durchmesser, ohne C/S; Alter ≤ 70 Jahre
	Erstbefund eines TaT1 LG/G1 Tumors mit maximal einem zusätzlichen klinischen Risikofaktor*
Intermediate Risk	Patient*innen ohne C/S, die nicht zur Low-, High- oder Very-High-Risk-Gruppe zählen
High Risk	<ul style="list-style-type: none"> - Alle T1 HG/G3 ohne C/S, außer Patient*innen der Very-High-Risk-Gruppe - Alle C/S, außer Patient*innen der Very-High-Risk-Gruppe
	Stage, Grade mit zusätzlichen klinischen Risikofaktoren*: <ul style="list-style-type: none"> - Ta LG/G2 oder T1 G1, ohne C/S mit allen 3 Risikofaktoren - Ta HG/G3 oder T1 LG, ohne C/S mit mindestens 2 Risikofaktoren - T1 G2 ohne C/S mit mindestens 1 Risikofaktor
Very High Risk	Stage, Grade mit zusätzlichen klinischen Risikofaktoren*: <ul style="list-style-type: none"> - Ta HG/G3 und C/S mit allen 3 Risikofaktoren - T1 G2 und C/S mit mindestens 2 Risikofaktoren - T1 HG/G3 und C/S mit mindestens 1 Risikofaktor - T1 HG/G3 ohne C/S mit allen 3 Risikofaktoren
	Tumore mit: <ul style="list-style-type: none"> - C/S in der prostatistischen Urethra - Lymphovaskulärer Invasion - Histologischer Variante (Unterarten des Urothelkarzinoms)

*Tabelle 2: 2021 EAU-NMIBC-Risikogruppen (Eigene Darstellung, modifiziert nach Babjuk et al. und Sylvester et al. (18) (64)) * Zusätzliche klinische Risikofaktoren sind: Alter > 70, multiple Tumore, und Tumordurchmesser ≥ 3 cm*

Patient*innen mit rekurrenten Tumoren werden je nach weiteren Risikofaktoren der mittleren, hohen oder höchsten Risikogruppe zugeordnet.

Das Progressionsrisiko nach 1, 5 und 10 Jahren entsprechend der 2021 EAU-Risikogruppen und der jeweiligen WHO Grading-Klassifikation (WHO 2004/2016 und WHO 1973) ist in Tabelle 3 dargestellt.

Risiko	Progressionswahrscheinlichkeit und 95% Konfidenzintervall (KI)		
	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre
Risikogruppen nach WHO 2004/2016			
Low Risk	0,06% (0,01%–0,43%)	0,93% (0,49%–1,7%)	3,7% (2,3%–5,9%)
Intermediate Risk	1,0% (0,50%–2,0%)	4,9% (3,4%–7,0%)	8,5% (5,6%–13%)
High Risk	3,5% (2,4%–5,2%)	9,6% (7,4%–12%)	14% (11%–18%)
Very High Risk	16% (10%–26%)	40% (29%–54%)	53% (36%–73%)
Risikogruppen nach WHO 1973			
Low Risk	0,12% (0,02%–0,82%)	0,57% (0,21%–1,5%)	3,0% (1,5%–6,3%)
Intermediate Risk	0,65% (0,36%–1,2%)	3,6% (2,7%–4,9%)	7,4% (5,5%–10%)
High Risk	3,8% (2,6%–5,7%)	11% (8,1%–14%)	14% (10%–19%)
Very High Risk	20% (12%–32%)	44% (30%–61%)	59% (39%–79%)

Tabelle 3: Progressionsrisiko nach 1, 5 und 10 Jahren entsprechend der 2021 EAU-Risikogruppen und WHO-Grading-Klassifikation 2004/2016 und 1973. (KI = Konfidenzintervall; Eigene Darstellung, modifiziert nach Babjuk et al. und Sylvester et al. (18) (64))

1.6.2 Rezidivrisiko

Da das EAU-NMIBC-2021-Punktesystem für die Berechnung des Rezidivrisikos nicht geeignet ist, wird empfohlen dafür auf andere Modelle, etwa der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) oder des Club Urologico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) zurückzugreifen. Das EORTC-Modell berücksichtigt bei der Berechnung sechs Parameter: die Anzahl

der Tumore, den Tumordurchmesser, die frühere Rezidivrate, das T-Stadium, gleichzeitiges Auftreten von *CIS*, sowie das WHO-Grading von 1973. Für jede dieser Kategorien werden Punkte vergeben, woraus sich schlussendlich die individuelle Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven respektive einer Progression nach einem und fünf Jahren berechnen lässt (18,65). Die EORTC bietet zwei Modelle, das „2006 European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) scoring model“ und das „2016 EORTC scoring model for patients treated with maintenance BCG“ (18). Jenes aus dem Jahr 2006, welches für Patient*innen ohne BCG-Therapie geeignet ist, sowie ein zweites von 2016 zur Errechnung des Rezidivrisikos derer, die eine BCG-Erhaltungstherapie über ein bis drei Jahre erhalten (18,66).

Das CUETO-Modell eignet sich ebenfalls für Patient*innen mit BCG-Behandlung. Es berechnet das Progressions- bzw. Rezidivrisiko basierend auf zwölfmalig erfolgter BCG-Installation binnen fünf bis sechs Monaten nach TURB. Geschlecht, Alter, vorherige Rezidive, Tumoranzahl, T-Stadium, Assoziation mit *CIS* und der Tumorgrad nach WHO 1973 stellen die sieben prognostischen Faktoren dar, die für die Berechnung berücksichtigt werden. Das mittels CUETO-Methode berechnete Rezidivrisiko fällt geringer aus und bei Hochrisikopatient*innen ergibt sich eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für Progression als bei EORTC, was beides vermutlich auf das Miteinbeziehen der BCG-Therapie zurückzuführen ist (18,67).

Für die Rezidivrate von Ta G1/G2 Patient*innen, die mit Chemotherapie behandelt wurden, erfolgt die Einteilung in drei Risikogruppen, wobei frühere Rezidive, die bisherige intravesikale Behandlung und WHO 1973-Tumorgrading eine Rolle spielen (68).

In der EAU-Leitlinie von 2020 wurde eine Einteilung in drei Risikogruppen (Low-Risk, Intermediate-Risk und High-Risk) empfohlen. Eine vierte Gruppe stellen die Highest-Risk-Tumore als Untergruppe der High-Risk-Tumore dar. Dieses Modell berücksichtigt die in den EORTC-Risikotabellen angegebenen Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeiten und schließt die WHO 2004/2016-Grading-Klassifikation mit ein (65,69).

1.7 Therapie

1.7.1 Adjuvante Therapie

Da nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinome trotz vollständiger Resektion rezidivieren oder zu einem muskelinvasiven Tumor fortschreiten können, spielt die adjuvante Therapie, in Form von intravesikalen Installationen von Chemotherapeutika oder BCG, in der Behandlung des NMIBC eine wichtige Rolle (18).

1.7.1.1 Intravesikale Chemotherapie

Unter Frühinstallation versteht man das Verabreichen eines Chemotherapeutikums in das Blaseninnere innerhalb der ersten 24 Stunden post TURB, mit dem Ziel sowohl in der Harnblase zirkulierende Tumorzellen zu zerstören, bevor sie sich einnisten und von Extrazellulärer Matrix bedeckt werden, als auch an der Resektionsstelle verbliebene maligne Zellen abzutöten (18,50). Mitomycin C, Epirubicin und Pirarubicin sind dabei eingesetzte Chemotherapeutika, die in ihrer therapeutischen Effektivität und Nebenwirkungsprofil als gleichwertig anzusehen sind (70). Voraussetzung für das Durchführen einer Frühinstallation ist das Fehlen von Blutungen und der Ausschluss von Blasenperforationen (50). Sylvester et al. beschreiben eine Senkung der 5-Jahres Rezidivrate um 14% (59% vs. 45%) durch einmalige postoperative Chemoinstallation (70). Der EAU-Leitlinie zufolge profitieren von diesem Verfahren insbesondere Erstdiagnostizierte, sowie Patient*innen mit Rezidiven der Intermediate-Risk-Gruppe mit maximal einem Rezidiv pro Jahr oder mit einem EORTC Rezidivwert < 5 (18). Während bei Low-Risk-Tumoren die einmalige Frühinstallation nach TURB die einzige und vollständige Therapie darstellt, ist dies bei Patient*innen anderer Risikogruppen nicht ausreichend. So wirken sich laut Tolley et al. wiederholte Chemotherapie-Installationen, mit oder ohne vorheriger Frühinstallation, in der Intermediate-Risk Gruppe günstig auf das rezidivfreie Überleben aus (71). Es gilt derzeit noch als umstritten, wie lange und wie häufig diese Installationen wiederholt werden sollen. Die Behandlungsdauer über ein Jahr wird empfohlen (72).

1.7.1.2 Intravesikale BCG-Installation

Bacillus Calmette-Guérin ist ein attenuierter Stamm des Tuberkuloseerregers *Mycobacterium bovis* und stellt den bedeutendsten Wirkstoff in der intravesikalen Immuntherapie des NMIBC dar. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt, jedoch soll das in die Harnblase applizierte BCG an das Urothel anhaften und durch Aktivierung von Antigenpräsentierenden Zellen, Granulozyten, mononukleären Zellen und NK-Zellen eine Immunantwort hervorrufen, im Zuge derer Tumorzellen abtötet werden (50). Morales et al. beschrieben 1976 erstmals die antikanzerogene Wirkung einer intravesikalen BCG-Applikation bei Blasenkarzinomen. In ihrer Studie führte dessen intravesikale und perkutane Injektion einmal wöchentlich über sechs Wochen bei Patient*innen mit rekurrentem NMIBC zu einem Rückgang der Rezidive (73). Hinsichtlich der Rezidivrate schreiben mehrere Studien der BCG-Therapie nach TURB eine Überlegenheit gegenüber der alleinigen TURB oder TURB mit Installations-Chemotherapie zu, was vor allem für Intermediate-Risk und High-Risk Tumore gilt (18). Eine Senkung der Rezidivrate um 32% unter BCG im Vergleich zu Mitomycin C konnte jedoch nur unter einer Erhaltungstherapie erzielt werden, weshalb die EAU zum Erreichen der optimalen Wirksamkeit auch ein Erhaltungsschema empfiehlt (18,74). Bezüglich der Progressionsrate ist die Datenlage weniger eindeutig, wobei ein Großteil der Studien eine Senkung des Progressionsrisikos unter einer BCG-Erhaltungstherapie in der Intermediate-Risk- und High-Risk-Gruppe beobachteten (18). Im Gegensatz zur Frühinstallation mit Chemotherapeutika erfolgt die erste BCG-Installation nicht direkt im Anschluss an die TURB, sondern erst frühestens zwei Wochen nach der letzten Resektion. Die Induktion besteht aus einer wöchentlichen Installation von 2×10^8 bis 3×10^9 BCG-Bakterien in 50 ml Lösungsmittel über insgesamt sechs Wochen. Bei der Erhaltungstherapie werden einmal wöchentliche Installationen über drei Wochen nach zwei, sechs und zwölf Monaten verabreicht, bei high-risk Tumoren zusätzlich in den Monaten 18, 24, 30 und 36 (50).

Die intravesikale BCG-Therapie ist grundsätzlich als nebenwirkungsreicher als die Installations-Chemotherapie anzusehen, wobei schwere Nebenwirkungen in unter 5% der Fälle auftreten und selbst diese meist gut behandelt werden können. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie, die granulomatöse Prostatitis, sowie Grippeähnliche Symptome und

Fieber. Auch allergische Hautreaktionen, Epididymoorchitis, Arthralgien und eine BCG-Sepsis können in selteneren Fällen auftreten (5,18).

Schwerwiegende Komplikationen treten vor allem bei systemischer Aufnahme von BCG auf, weshalb Kontraindikationen beachtet werden sollten. Absolut kontraindiziert sind BCG-Installationen während der ersten zwei Wochen nach TURB, bei Makrohämaturie, nach traumatischer Katheterisierung, bei symptomatischem Harnwegsinfekt und immunsupprimierten Patient*innen (18).

1.7.1.3 Radikale Zystektomie

Bei der radikalen Zystektomie werden neben der Harnblase die Prostata und die Samenblasen beim Mann, sowie die gesamte Harnröhre, die vordere Scheidenwand, Adnexe und der Uterus bei der Frau entfernt (50). Im Anschluss bestehen verschiedene Methoden zur Harnableitung, wobei zwischen orthotoper und heterotoper, sowie kontinenter und inkontinenter Ableitung unterschieden wird (75).

Die radikale Zystektomie findet auch in der Therapie des NMIBC Anwendung. Ein Grund dafür ist die Gefahr der Progression in ein MIBC (18). Patient*innen deren NMIBC in ein MIBC fortschreitet, haben zudem eine schlechtere Prognose, als jene deren Tumor bereits primär muskelinvasiv war (76,77). Bei etwa 27-51% der ursprünglich in der TURB als T1 eingestuft Tumore erfolgt nach radikaler Zystektomie ein Upstaging zu einem MIBC (18).

Vor der Operation muss stets der potenzielle Benefit gegen die möglichen Risiken, Morbidität und Einfluss auf die Lebensqualität abgewogen und mit dem*der Patient*in besprochen werden. In der Very-High-Risk-Gruppe des NMIBC wird die radikale Zystektomie als Therapie empfohlen und bei High-Risk-Tumoren stellt sie neben der BCG eine zu erwähnende Therapieoption dar. Bei BCG-unempfindlichen Tumoren spricht die EAU eine klare Empfehlung zur radikalen Zystektomie aus und auch bei BCG-rezidivierenden HG-Tumoren kann sie in Erwägung gezogen werden (18).

1.8 Nachsorge

Im Anschluss an die Therapie spielt die Nachsorge bei Patient*innen mit NMIBC aufgrund des Rezidiv- und Progressionsrisikos eine wesentliche Rolle. Dabei

sollte bei der Festlegung von Dauer und Frequenz das individuelle Risiko berücksichtigt werden. Eine erste Zystoskopie drei Monate nach der letzten TURB stellt einen wichtigen prognostischen Indikator für Rezidive und Progression dar und wird daher für alle Ta-, T1- und CIS-Tumore empfohlen und auch danach sollten regelmäßige Blasenspiegelungen erfolgen (18). Das Rezidivrisiko nach fünf rezidivfreien Jahren ist bei Low-Risk-Patient*innen gering, weshalb hier nach fünf Jahren von einer jährlichen Kontroll-Zystoskopie auf weniger invasive Formen der Nachsorge, wie Ultraschalluntersuchungen der Blase umgestellt werden kann (78). Bei konservativ behandelten Intermediate-Risk, High-Risk und Very-High-Risk-Tumoren hingegen sind Rezidive selbst nach zehn tumorfreien Jahren nicht ungewöhnlich (79). Für diese Gruppen ist daher eine lebenslange Nachsorge indiziert (78). Die Möglichkeit des Auftretens von extravasikalen Rezidiven, etwa in der prostatistischen Urethra oder den Oberen Harnwegen, vor allem bei Patient*innen mit multiplen oder High-Risk-Tumoren, sollte beachtet werden und daher einer regelmäßigen Sonographie-Kontrolle oder bei Auffälligkeiten mit ggf. CT/MR des oberen Harntraktes zugeführt werden (18).

2 Material und Methoden

2.1 Studienziel

Das Harnblasenkarzinom stellt eine das Gesundheitssystem stark belastende Tumorentität dar, da es häufig zur Rezidiven kommt, obwohl in der Primärresektion makroskopisch meist kein Tumorgewebe mehr sichtbar ist. Invasive onkologische Eingriffe sind prinzipiell mit einem Risiko für mikrovaskuläre Tumorzellverschleppung verbunden (80). Zusätzlich wurden perioperative Faktoren wie Inhalationsnarkose, Opioide, Hypothermie und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit einer Immunsuppression und assoziiertem höheren Rezidivrisiko in Verbindung gebracht (81–84). Inhalationsanästhetika, wie sie bei der Allgemeinanästhesie zum Einsatz kommen, wird eine supprimierende Wirkung auf Immunzellen, wie NK-Zellen und T-Lymphozyten, sowie die Induktion von Mitogenese, Angiogenese und Metastasenbildung zugesprochen (84). Opioide wirken ebenfalls suppressiv auf NK-, B- und T-Zellen und weisen zudem pro-angiogene Eigenschaften auf (81–86). Die Regionalanästhesie soll durch einen

minimierten Gebrauch von Inhalationsnarkotika und Opioiden das Immunsystem und die gegen den Krebs gerichteten Immunzellen weniger stark beeinträchtigen (81,82,87).

Ziel unserer Arbeit ist es, anhand der 2020 bzw. 2021 EAU-Risikogruppen für das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom (NMIBC) zu überprüfen, ob die Art der Anästhesie (Allgemeinnarkose vs. Spinalanästhesie) im Rahmen der transurethralen Resektion der Blase (TURB), einen günstigen Effekt auf die Rezidiv- bzw. Progressionshäufigkeit eines NMIBC auszuüben vermag oder andere klinische Parameter möglicherweise relevanter sind.

2.2 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Vergleichsstudie. Primär eingeschlossen wurden hierbei alle Patient*innen welche im Zeitraum vom 08.01.2010–02.02.2018 an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz eine erstmalig dokumentierte TURB erhielten, und ein NMIBC diagnostiziert wurde. Als Ausschlusskriterien wurden das Vorliegen eines T2-Tumors bei der Erst- oder Nachresektion (post erstdokumentierter TURB), sowie der intraoperative Umstieg von einer Spinalanästhesie zur Vollnarkose definiert. Außerdem erfolgte ein Ausschluss wenn diesbezüglich keine Daten erhoben werden konnten.

2.3 Datenerhebung

Für die oben genannte Studie erfolgte zunächst die Antragstellung bei der Ethikkommission, welche am 31.05.2019 mit einem positiven Votum (EK-Nummer: 31-228 ex 18/19) und ohne Einwände gegen die Durchführung der Studie beurteilt wurde.

Aus dem Krankenhausinformationssystem „Medocs“ (elektronisches Kommunikations- und Informationsnetzwerk für die steirischen Landeskrankenhäuser und das Universitätsklinikum Graz) wurden sämtliche für die Studie benötigten Patient*innendaten entnommen. Diese enthielten: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Rauchverhalten und Packyears (Anzahl der Zigaretten/Packung/Jahr), Vorerkrankungen, Anästhesieform,

Operationsdauer und -methode (fraktioniert oder nicht-fraktioniert) bei Erstresektion, Art der Tumordarstellung (Weißlicht, PDD, NBI), uni- oder multifokale Tumorlokalisation, Tumorgröße, Staging nach TNM 2017, Grading nach WHO 1973 und 2004, gleichzeitiges Vorhandensein eines CIS, Miterfassung von Muscularisanteilen, Auslösung des Obturatorreflexes, Clavien-Dindo-Klassifikation, postoperative Chemoinstallation, Art und Anzahl der Zyklen von Chemoinstallationen, Durchführung und Anzahl von BCG-Installationen, sowie dem Zeitraum zwischen Erstresektion und Start der BCG-/Chemoinstalltionen, Durchführung und Indikation einer Nachresektion, Vorliegen eines Rezidivs bei Nachresektion.

Das Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz trug die von uns benötigten Daten zusammen und stellte diese in Form von Excel- und Word-Dokumenten bereit.

Im Zuge der Anonymisierung wurden Name und Geburtsdatum der Patient*innen durch zufällig zugeteilte Identifikationsnummern ersetzt.

Die Daten wurden in das Research Electronic Data Capture (REDCap) Informationssystem eingegeben und eine Datenbank angelegt. Bei REDCap handelt es sich um ein von der Vanderbilt University entwickeltes online Programm, welches im Rahmen klinischer Forschung zur Erfassung von Daten und Erstellung von Datenbanken genutzt werden kann. Im weiteren Verlauf wurde der Datensatz exportiert und mittels Statistikprogramm Statistical Analysis Systems (SAS), JMP 15.0. ausgewertet (88).

Als Basis zur Berechnung des CCI dienten die Publikationen von Charlson et al. (89) und Deyo et al. (90). Wir griffen neben der Originalarbeit von Charlson et al. zusätzlich auf die von Deyo et al. adaptierte Version zurück, da hier eine bessere und aktualisierte Übersicht über die zu inkludierenden Diagnosen gegeben ist. Tabelle 4 stellt das Vorgehen bei der Punktevergabe dar. Berücksichtigt wurden dabei die Vorerkrankungen zum Zeitpunkt der Erstresektion. Außerdem wurde das Alter der Patient*innen hinzuaddiert. Dabei wurden 1 Punkt für 50–59 Jahre, 2 Punkte für 60–69 Jahre, 3 Punkte für 70–79 Jahre, 4 Punkte für 80–89 Jahre und 5 Punkte für 90–99 Jahre vergeben.

Charlson Comorbidity Index		
Punkte	Kategorie	Erkrankungen
+1	Myocardial infarct	St.p. Myokardinfarkt
	Congestive heart failure	Herzinsuffizienz, kardiale Dekompensation
	Peripheral vascular disease	pAVK, Gefäßbypass, perkutane transluminale Angioplastie, Gefäßprothese, endovaskulärer Stentgraft, Aortenaneurysma (unbehandelt), Aortendissektion, Ersatz der Aortenwurzel oder Aorta ascendens, Gangrän, akuter arterieller Verschluss
	Cerebrovascular disease (except hemipleagia)	TIA, Insult, Carotisstenose/-sklerose/-stent, zAVK, PRIND, Hirnblutungen, cerebrale Aneurysma, Vertebrobasiläre Insuffizienz
	Dementia	Demenz, chronisches kognitives Defizit
	Chronic pulmonary disease	COPD, chronische Dyspnoe, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, Emphysem, Pneumoconiosis

	Connective tissue disease	Lupus erythematoses, Polymyositis, Polymyalgia rheumatica, Rheumatoide Arthritis
	Ulcer disease	Gastrointestinale Ulzera
	Mild liver disease	Leberzirrhose ohne portale Hypertension, chronische Hepatitis
	Diabetes (without complications)	Diabetes Mellitus ohne Komplikationen
+2	Diabetes with end organ damage	Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, Ketoazidose, Hyperosmolares Koma
	Hemiplegia	Hemiparese, Paraplegie
	Moderate or severe renal disease	Dialysepflicht, GFR < 60; Kreatinin > 3mg/dl; Urämie, NTX, chron. Glomerulonephritis, Nephritis
	Solid tumor (non metastatic)	Solides Malignom in den letzten 5 Jahren Haut: nur Melanom
	Leukemia	Leukämie
	Lymphoma, Multiple myeloma	Lymphom, Multiples Myelom
+3	Moderate or severe liver disease	Leberzirrhose mit portaler Hypertension, Portale Hypertension alleine, Varizenblutung
+6	Metastatic solid tumor	Metastasierender Tumor
	AIDS	AIDS

Tabelle 4: Charlson-Comorbidity-Index mit Aufschlüsselung der vergebenen Punkte pro Kategorie und Erkrankungen (Eigene Darstellung, basierend auf Charlson et al. und Deyo et al. (89,90))

2.3.1 Clavien-Dindo-Klassifikation

Mit der Klassifikation nach Clavien-Dindo können postoperative Komplikationen erfasst und eingeordnet werden. Die Einteilung erfolgt dabei in unterschiedliche Grade. Bei Grad 0 bestehen keine Komplikationen. Grad I beschreibt ein Abweichen vom normalen postoperativen Verlauf, wobei keine pharmakologische, chirurgische, endoskopische oder radiologische Therapie erforderlich ist. Analgetika, Antipyretika, Antiemetika, Elektrolyte, Diuretika und Physiotherapie sind hingegen erlaubt. Die Eröffnung von infizierten Wunden am Krankenbett fällt ebenfalls in diese Kategorie. Grad II drückt die Notwendigkeit anderer pharmakologischer Therapeutika und/oder Bluttransfusionen bzw. parenterale Ernährung aus. Grad III steht für den Einsatz von chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionen, wobei IIIa ohne und IIIb mit Allgemeinanästhesie bedeutet. Grad IV beschreibt lebensbedrohliche Komplikationen (inklusive jener die das ZNS betreffen) die eine intensivmedizinische Behandlung erfordern. IVa steht für die Dysfunktion eines einzelnen Organes (inklusive Dialyse), IVb für Multiorganversagen. Grad V ist mit dem Tod des*der Patienten*Patientin gleichzusetzen (91).

2.4 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde die JMP 15.0 Software von SAS herangezogen. Kontingenzanalysen dienen der Überprüfung der Abhängigkeit bzw. Unabhängigkeit nominal skalierten Variablen und Unterschiede wurden mit Chi-Quadrat-Tests bewertet. Mittels Mann-Whitney-U-Tests wurden kontinuierliche Variablen verglichen und zweiseitige exakte Fisher-Tests kamen beim Vergleich dichotomer Variablen zum Einsatz. Außerdem wurden für die Rezidivwahrscheinlichkeit innerhalb eines Ereignisverlaufs Kaplan-Meier-Analysen berechnet. Mittels uni- und multivariater Cox-Regressionen wurde der unabhängige Wert eines oder mehrerer gleichzeitig relevanter Einflussfaktoren auf dieselbe Zielvariable untersucht. $P < 0,05$ wurde dabei als Signifikanzniveau festgelegt.

3 Ergebnisse und Resultate

3.1 Gesamtkollektiv

Von insgesamt 2262 Patient*innen blieben nach Ausschluss durch die oben genannten Kriterien 1096 Patient*innen in der Gesamtkohorte unseres Studienkollektivs. Davon waren 836 männlich und 260 weiblich mit einem medianen Alter von 71 Jahren. Der mediane CCI betrug 4. In unserem Gesamtkollektiv gab es 346 (32%) Raucher*innen, 45 (4%) Nicht-Raucher*innen und 79 (7%) Ex-Raucher*innen. Bei den übrigen 626 (57%) Patient*innen konnten keine Daten bezüglich des Raucherstatus ermittelt werden. Im Median konnte ein Nikotinabusus in Form von 35 Packyears erhoben werden. Tabelle 5 stellt diese und weitere allgemeine Patient*innencharakteristika dar.

Patient*innenbezogene Merkmale	
Gesamt (n)	1096
Geschlecht n(%) (N=1096)	
Mann	836(76)
Frau	260(24)
Alter in Jahren (median; IQA) (N=1096)	71; 63–80
Gewicht in kg (median; IQA) (N=1049)	79; 70–89
Größe in cm (median; IQA) (N=1068)	172; 165–177
BMI (median; IQA) (N=1044)	26,7; 24,2–29,4
CCI (median; IQA) (N=1085)	4; 3–6
Raucher*in n(%) (N=1096)	
Ja	346(32)
Nein	45(4)
Ex-Raucher*in	79(7)
Nicht erhhebbbar	626(57)
Packyears (median; IQA) (N=406)	35; 25–50

Tabelle 5: Allgemeine patient*innenbezogene Merkmale der Gesamtkohorte (n=Anzahl, N=Gesamtzahl, IQA=Interquartalabstand)

Bei der ersten transurethralen Resektion der Blase (TURB1) erhielten 675 (62%) der Patient*innen eine Vollnarkose und 420 (38%) eine Spinalanästhesie. Die Operationsdauer betrug im Median 27 Minuten und der Großteil (757) der Operationen erfolgte fraktioniert. Weitere operative Charakteristika der

Gesamtkohorte, wie beispielsweise Tumordarstellung (Weißlicht, PDD oder NBI), Auslösen des Obturatorreflex, oder Erfassen von Muscularisanteilen, können Tabelle 6 entnommen werden.

Operationsbezogene Merkmale	
Narkoseart TURB1 n(%) (N=1096)	
Allgemeinnarkose	675(62)
Spinalanästhesie	420(38)
OP-Dauer TURB1 in Minuten (median; IQA) (N=687)	27;17–45
OP-Methode TURB1 n(%) (N=1073)	
Fraktioniert	757(71)
Nicht fraktioniert	316(29)
Darstellung TURB1 n(%) (N=1094)	
Weißlicht	525(48)
PDD	497(45)
NBI	72(7)
Obturatorreflex TURB1 n(%) (N=1095)	
Ja	71(6)
Nein	1024(94)
Muscularisanteile miterfasst TURB1 n(%) (N=884)	
Ja	517(58)
Nein	367(42)

Tabelle 6: Operationsbezogene Merkmale der Gesamtkohorte bei TURB1 (n=Anzahl, N=Gesamtzahl, IQA=Interquartalabstand)

Aus Tabelle 7 sind Tumorbezogene Merkmale zu entnehmen. Mit 765 Fällen und 70% waren Ta-Tumore am häufigsten. Beim Grading nach WHO 1973 lagen am häufigsten G2-Tumore und nach WHO 2004/2016 LG-Tumore vor. Bei 77 Patient*innen war bei TURB1 gleichzeitig ein CIS präsent. Weitere Informationen über Tumorgröße und die Anzahl von Tumoren sind ebenso in Tabelle 7 beschrieben.

Tumorbezogene Merkmale	
Anzahl Lokalisationen TURB1 n(%) (N=1091)	
Unifokal	500(46)
Multifokal	585(54)

Nicht erhebbar	6(0,01)
Tumorgroße TURB1 in cm n(%) (N=1083)	
<3cm	421(39)
>3cm	198(18)
Nicht erhebbar	464(43)
Staging TNM 2017 n(%) (N=1096)	
pTa	765(70)
pT1	185(17)
pTis	32(3)
pT-x zumindest pT1	114(10)
Grading WHO 1973 TURB1 n(%) (N=1095)	
G1	270(25)
G2	481(44)
G3	315(29)
nicht definiert	29(2)
Grading WHO 2004 TURB1 n(%) (N=1095)	
LG	562(51)
HG	374(34)
nicht definiert	159(15)
Tumorklasse Pathologie TURB1 n(%) (N=1096)	
pTa G1 LG	262(24)
pTa G2 LG	314(29)
pTa G2 HG	98(9)
pTa G3 HG	91(8)
pT1	299(27)
pTis	32(3)
Begleitendes CIS bei TURB1 n(%) (N=1078)	
Ja	77(7)
Nein	1001(93)

Tabelle 7: Tumorbezogene Merkmale der Gesamtkohorte bei TURB1 (n=Anzahl, N=Gesamtzahl)

Mehr als die Hälfte unserer Patient*innen erhielten eine post-OP Chemoinstallation, aber nur 1% eine weitere Chemoinstallationstherapie im Verlauf. Bei lediglich 11% wurde eine BCG-Installationstherapie dokumentiert,

wobei im Median 3 Monate post-OP begonnen wurde und die Patient*innen 12 BCG-Zyklen erhielten. Weitere Merkmale hinsichtlich der Installationstherapien sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Merkmale Installationstherapien	
BCG n(%) (N=1096)	
Ja	120(11)
Nein	976(89)
Anzahl BCG-Installationen pro Patient*in (median; IQA) (N=107)	12; 6–18
Zeit (Monate) TURB1–BCG-Start (median; IQA) (N=104)	3; 2–5
Name Chemoinstallation n(%) (N=15)	
Epirubicin	1(7)
Famorubicin und Mitomycin	1(7)
Mitomycin	13(87)
Zeit (Monate) TURB1–Chemo-Start (median; IQA) (N=14)	4; 2–17
Anzahl der Chemo-Zyklen (median; IQA) (N=13)	12; 9–17
Postoperative Chemoinstallation TURB1 n(%) (N=1083)	
Ja	564(52)
Nein	493(46)
Nicht erhebbar	26(2)

Tabelle 8: Merkmale bezogen auf Installationstherapien der Gesamtkohorte bei TURB1 (n=Anzahl, N=Gesamtzahl, IQA=Interquartalabstand)

Welchem Grad der Clavien-Dindo-Klassifikation unsere Patient*innen bei der Erstresektion zugeordnet werden konnten, ist in Tabelle 9 dargestellt.

Clavien-Dindo-Klassifikation bei TURB1	
n(%) (N=1009)	
Grad 0	911(90)
Grad I	35(3)
Grad II	10(1)
Grad IIIa	28(3)
Grad IIIb	22(2)
Grad IV	2(0.2)
Grad V	1(0,1)

Tabelle 9: Clavien-Dindo-Klassifikation der Gesamtkohorte bei TURB1 (n=Anzahl, N=Gesamtzahl)

Bei 430 Patient*innen war die Zweitresektion (TURB2) eine Nachresektion. Ein pT1-Tumor bzw. HG-Tumor stellten die häufigste Indikation zur Nachresektion dar und bei 109 wurde dabei ein Residualtumor festgestellt. Die Merkmale der 2. TURB sind in Tabelle 10 ersichtlich.

Merkmale 2. TURB	
Nachresektion TURB2 n(%) (N=599)	
Ja	430(72)
Nein	169(28)
Indikation Nachresektion TURB2 n(%) (N=267)	
Inkomplette Initial-TURB	11(4)
Keine Muscularis in Inital-TURB	20(7)
pT1 Tumor	117(44)
HG-Tumor	119(45)
Residualtumor TURB2 n(%) (N=601)	
Ja	109(18)
Nein	492(82)

Tabelle 10: Merkmale 2. TURB der Gesamtkohorte (n=Anzahl, N=Gesamtzahl)

3.2 Vergleich klinischer Parameter und Anästhesieform

In weiterer Folge verglichen wir die Anästhesieformen (Vollnarkose vs. Spinalanästhesie) bezüglich ihrer Beziehung zu relevanten klinischen Parametern der Gesamtkohorte (primär inklusive Patient*innen, die eine BCG-Installationstherapie erhielten) miteinander.

Tabelle 11 zeigt diesen Vergleich in Bezug auf relevante allgemeine klinische Parameter. Ein signifikanter Unterschied wurde hinsichtlich der Parameter Alter bei TURB1, Packyears, CCI und der Höhe des CCI (CCI \geq 4 vs. CCI $<$ 4) festgestellt. Während Patient*innen, die unter Allgemeinanästhesie operiert wurden bei TURB1 ein medianes Alter von 69 Jahren aufwiesen, waren jene mit Spinalanästhesie mit 74 Jahren im Median fünf Jahre älter ($p < 0,0001$). Außerdem wurden mit einem medianen Wert von 40 der Spinalanästhesie-Gruppe mehr Packyears zugeschrieben als Patient*innen mit Vollnarkose, welche 30 Packyears hatten ($p=0,0282$). Beide Gruppen präsentierten einen medianen CCI von 4

($p=0,0023$). Bei Unterteilung des CCI in zwei Gruppen (CCI ≥ 4 vs. CCI < 4) lag der Anteil der unter Spinalanästhesie Operierten mit einem CCI ≥ 4 bei 70%, während lediglich 55% derer mit Allgemeinanästhesie einen derartig hohen CCI aufwiesen ($p < 0,0001$).

Klinische Parameter	Anästhesieform		P-Wert
	AN	SA	
Allgemein			
Alter in Jahren bei TURB1 (median, IQA)	69; 61–78	74; 66–82	<0,0001
Raucher n(%)			0,2
Ja	218(32)	128(30)	
Nein	25(4)	20(5)	
Ex-Raucher	56(8)	23(5)	
Nicht erhebbar	376(56)	249(59)	
Packyears (median, IQA)	30; 25–50	40; 25–59	0,0282
CCI (median, IQA)	4; 2–6	4; 3–6	0,0023
CCI ≥ 4 n(%)	365(55)	292(70)	<0,0001
CCI < 4 n(%)	302(45)	125(30)	
Geschlecht n(%)			0,6
Männlich	518(77)	317(75)	
Weiblich	157(23)	103(25)	

Tabelle 11: Vergleich Anästhesieform im Zusammenhang mit relevanten allgemeinen klinischen Parametern der Gesamtkohorte. Statistisch signifikante Werte sind in fetter Schrift dargestellt. (AN = Allgemeinnarkose, SA = Spinalanästhesie, n = Anzahl, IQA = Interquartalabstand)

Wie in Tabelle 12 ersichtlich, gab es hinsichtlich operativer klinischer Parameter keinen signifikanten Unterschied zwischen den Anästhesieformen.

Klinische Parameter	Anästhesieform		P-Wert
	AN	SA	
Operativ			
OP-Dauer (Minuten) TURB1 (median, IQA)	26; 17–44	28; 18–46	0,9
OP-Methode TURB1 n(%)			0,7
Fraktioniert	470(71)	287(70)	
Nicht fraktioniert	191(29)	124(30)	
Darstellung n(%)			0,1
Weißlicht	340(50)	184(44)	

PDD	292(43)	205(49)	
NBI	43(6)	29(7)	
Muscularisanteile miterfasst n(%)			0,4
nein	224(40)	142(43)	
ja	330(60)	187(57)	

Tabelle 12: Vergleich Anästhesieform im Zusammenhang mit relevanten operativen klinischen Parametern der Gesamtkohorte (AN = Allgemeinnarkose, SA = Spinalanästhesie, n = Anzahl, IQA = Interquartalabstand)

Bezogen auf das Tumorstadium und das Vorliegen begleitender CIS, gab es zwischen den Anästhesieformen keinen statistisch signifikanten Unterschied, wie Tabelle 13 zeigt.

Klinische Parameter	Anästhesieform		P-Wert
	AN	SA	
Tumor			
Tumorklasse n(%)			0,1
pTa G1 LG	178(26)	84(20)	
pTa G2 LG	190(28)	123(29)	
pTa G2 HG	51(8)	47(11)	
pTa G3 HG	50(7)	41(10)	
pT1	116(17)	69(16)	
pTis	22(3)	10(2)	
pT-x zumindest pT1	68(10)	46(11)	
Begleitende CIS n(%)			0,2
Nein	610(92)	390(94)	
Ja	53(8)	24(6)	

Tabelle 13: Vergleich Anästhesieform im Zusammenhang mit relevanten tumorbezogenen Parametern (Tumorklasse und begleitende CIS) der Gesamtkohorte (AN = Allgemeinnarkose, SA = Spinalanästhesie, n = Anzahl)

In Tabelle 14 zeigte keiner der mit Installationstherapien assoziierten klinischen Parameter einen signifikanten Zusammenhang mit der Anästhesieform.

Klinische Parameter	Anästhesieform		P-Wert
	AN	SA	
Installationstherapien			
BCG n(%)			0,8
nein	602(89)	373(89)	
ja	73(11)	47(11)	

Anzahl BCG (median; IQA)	12; 6–18	12; 6–18	0,7
Chemoinstallation n(%)			0,5
nein	667(99)	413(98)	
ja	8(1)	7(2)	
Anzahl Chemo-Zyklen (median, IQA)	11; 8–17	16; 10–17	0,2
Zeit(Monate) TURB1–BCG (median, IQA)	3; 2–6	3; 3–10	0,3
Zeit(Monate) TURB1–Chemo (median, IQA)	15; 1–19	3; 2–4	0,1
Postoperative Chemoinstallation n(%)			0,9
nein	301(45)	192(46)	
ja	350(52)	213(51)	
Nicht erhebbar	17(3)	9(2)	

Tabelle 14: Vergleich Anästhesieform im Zusammenhang mit Installationstherapien der Gesamtkohorte (AN = Allgemeinnarkose, SA = Spinalanästhesie, n = Anzahl, IQA = Interquartilabstand)

Auch in Bezug auf die Clavien-Dindo-Klassifikation, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Allgemeinnarkose und Spinalanästhesie. Tabelle 15 stellt diesen Vergleich dar.

Klinische Parameter	Anästhesieform		P-Wert
	AN	SA	
Clavien-Dindo-Klassifikation			
Clavien-Dindo-Klassifikation n(%)			0,7
Grad 0	565(90)	345(91)	
Grad I	20(3)	15(4)	
Grad II	7(1)	3(1)	
Grad IIIa	20(3)	8(2)	
Grad IIIb	14(2)	8(2)	
Grad IV	2(0,3)	0(0)	
Grad V	1(0,2)	0(0)	

Tabelle 15: Vergleich Anästhesieform im Zusammenhang mit der Clavien-Dindo-Klassifikation der Gesamtkohorte (n = Anzahl)

3.3 Rezidive

Zur Analyse der Risikoklassifikation für das Auftreten eines Rezidivs wurden nur jene Patient*innen, welche keine BCG-Installation erhalten hatten, berücksichtigt. Gründe für die Nichteinbeziehung der BCG-Patient*innen war die Anwendung der

2020-EAU-Risikogruppeneinteilung. Diese basiert auf der Publikation von Sylvester et al., in welcher die Untersuchten keine BCG-Therapie erhalten hatten (65). Die CUETO-Kriterien waren für unsere Kohorte aufgrund des inkompletten BCG-Datensatzes nicht anwendbar.

Die Merkmale der Rezidivanalyse sind in Tabelle 16 dargestellt. Von den insgesamt 975 Untersuchten wiesen 180 (18%) ein Rezidiv auf, welches erstmalig in einem medianen Zeitraum von 13 Monaten auftrat. 124 Patient*innen erlitten ein einziges Rezidiv, 46 zwei und 10 drei an der Zahl. Es erfolgte eine Einteilung in vier Risikogruppen gemäß der 2020 EAU-Klassifikation, wie aus Tabelle 17 zu entnehmen ist. 108 (60%) der 180 Patient*innen mit einem Erstrezidiv behielten dieselbe Risikogruppe wie bei der Erstresektion bei. Im Gegensatz dazu kam es bei 31 (17%) Patient*innen beim Erstrezidiv zu einem Downgrading, also einer niedrigeren EAU 2020-Risikogruppe als bei Erstresektion.

Merkmale Rezidive (bezogen auf die Gesamtkohorte ohne BCG-Patient*innen) (N=975)	
Rezidiv n(%)	
Nein	795(82)
Ja	180(18)
Anzahl Rezidive n(%)	
1	124(13)
2	46(4)
3	10(1)
Zeit (Monate) bis zum 1. Rezidiv (Median; IQA) (N=180)	13; 8–27
1. Rezidiv nach 2020 EAU-Risikogruppen (N=975) n(%)	
Low Risk	8(1)
Intermediate Risk	120(12)
High Risk	38(4)
Highest Risk	11(1)
2020 EAU Risk idem bei 1. Rezidiv (N=180)	
Nein	72(40)
Ja	108(60)
2020 EAU Risk Downgrade bei 1. Rezidiv (N=180)	
Nein	149(83)

Ja	31(17)
----	--------

Tabelle 16: Charakteristika Rezidive (N = Gesamtzahl; n = Anzahl, IQA = Interquartalabstand)

Mittels Cox-Regressionen wurde untersucht, welche klinischen Parameter einen Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs darstellen könnten. Die analysierte Kohorte setzte sich auch hier aus jenen Patient*innen zusammen, welche keine BCG-Installation erhalten hatten. Ein aktuell oder in der Vergangenheit stattgehabter Nikotinabusus aber auch die Zuteilung zur jeweiligen 2020 EAU-Risikogruppe waren in unserer Analyse ebenso wenig mit einem signifikanten Unterschied hinsichtlich des Risikos für ein Rezidiv assoziiert. Unter all den in Tabelle 18 dargestellten Parametern konnte lediglich der CCI als statistisch signifikanter Risikofaktor identifiziert werden (OR=1,07; p=0,0151).

Risikofaktor für Rezidiv	P-Wert
Anästhesieform (Allgemeinnarkose vs. Spinalanästhesie) (N=975)	0,6
Rauchstatus (N=975)	0,4
Packyears (N=353)	0,8
CCI (N=964)	0,0151
Geschlecht (N=975)	0,6
OP-Dauer TURB1 (N=612)	0,8
OP-Methode TURB1 (N=957)	0,9
Darstellung TURB1 (N=973)	0,1
Blasenperforation TURB1 (N=973)	0,2
Chemoinstallation (N=975)	0,3
Postoperative Chemoinstallation TURB1 (N=963)	0,1
Clavien-Dindo-Klassifikation (N=896)	0,3
BMI (N=928)	0,5
Muscularisanteile miterfasst (N=787)	0,2
Nikotinabusus jetzt/Vergangenheit (N=975)	0,9

Tabelle 17: Risikoverhältnis der klinischen Faktoren mit dem Auftreten eines Rezidivs. Statistisch signifikante Werte sind in fetter Schrift dargestellt. (N = Gesamtzahl)

In Anlehnung an die Cox-Regression zeigte die Kaplan-Meier-Analyse mit Fokus auf die Anästhesieform (Allgemeinanästhesie vs. Spinalanästhesie) (Abbildung 1), den Nikotinabusus (Abbildung 2) oder die 2020 EAU-Risikogruppeneinteilung (Abbildung 4) ebenso keinen signifikanten Unterschied. Im Gegensatz hierzu

konnte für den CCI ab einem Cut-off von ≥ 4 bei der TURB-Erstresektion ($p = 0,0112$) ein statistisch signifikant höheres Rezidivrisiko über den Beobachtungszeitraum festgestellt werden (Abbildung 3).

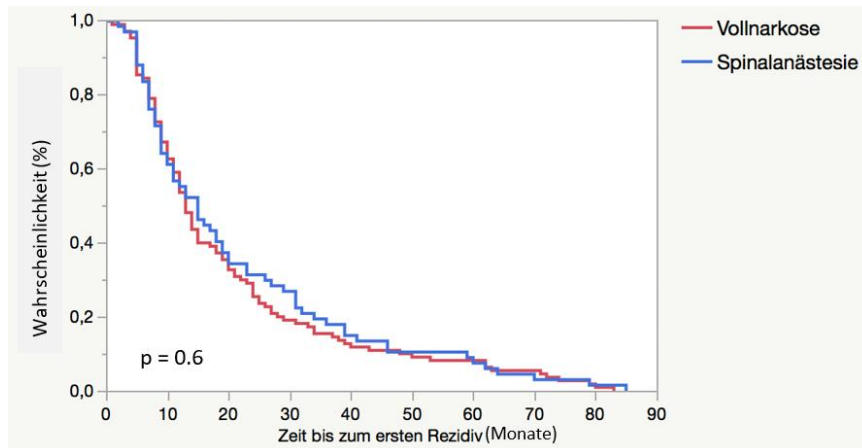


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve – Narkoseart TURB1 (BCG ausgeschlossen): Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln

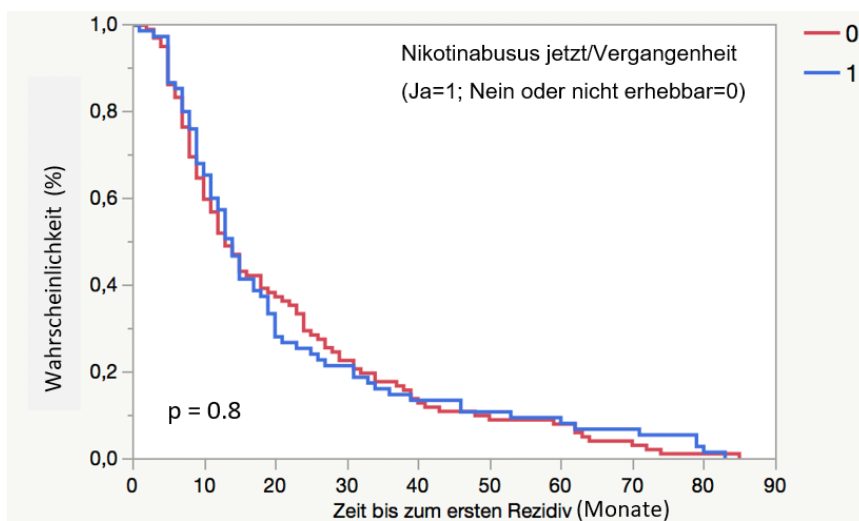


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve - Nikotinabusus jetzt/Vergangenheit (BCG ausgeschlossen): Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln

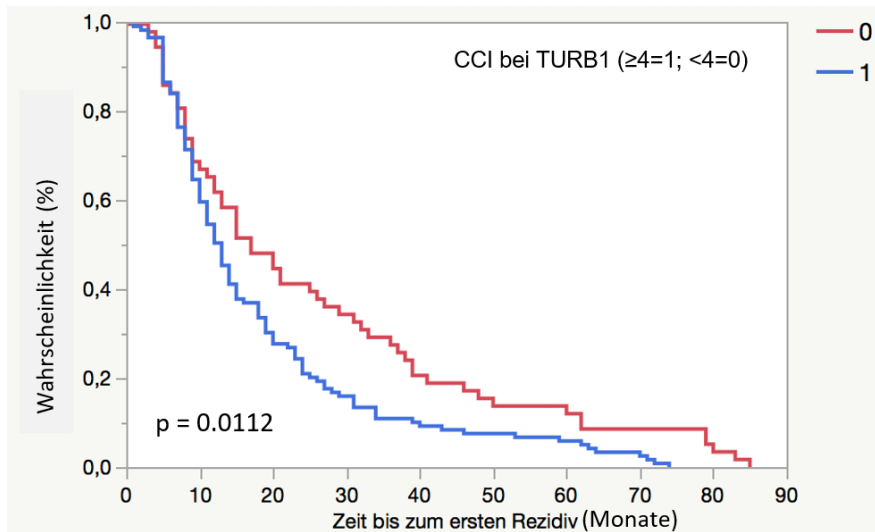


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve – CCI (BCG ausgeschlossen): Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln

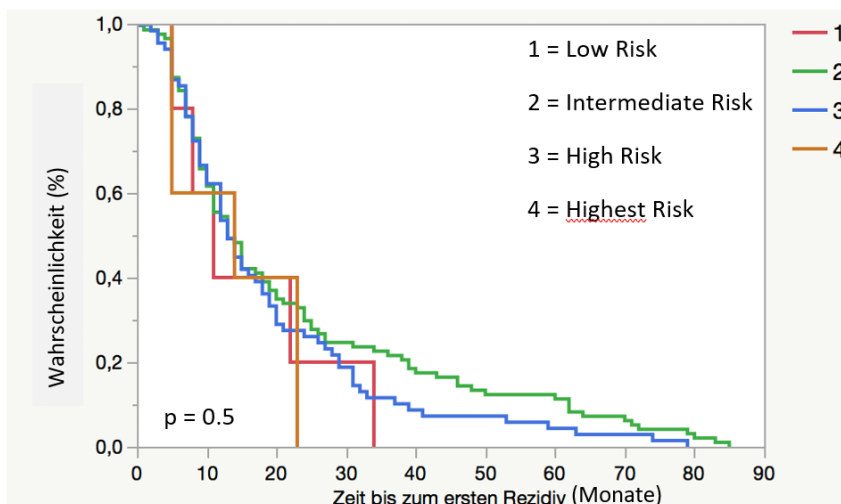


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve – 2020 EAU-Risikogruppen für Rezidiv (BCG ausgeschlossen): Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln

602 (62%) Patient*innen wurden in Allgemein- und 373 (38%) in Spinalanästhesie operiert. 112 (19%) der Allgemeinanästhesie-Gruppe und 68 (18%) der Spinalanästhesie-Gruppe entwickelten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv.

381 (40%) hatten einen $CCI < 4$ und 583 (60%) einen $CCI \geq 4$. Bei 60 (16%) jener mit einem $CCI < 4$ und 120 (21%) jener mit einem $CCI \geq 4$ kam es während der Beobachtungszeit zum Rezidiv.

3.4 Progression

Die in Tabelle 19 ersichtlichen klinischen Parameter wurden mittels Cox-Regressionen dahingehend untersucht, ob sie einen statistisch signifikanten

Risikofaktor für das Auftreten einer Tumorprogression darstellen. Inkludiert wurde hierbei auch das Fortschreiten zu pT2-Tumoren. Lediglich zwischen dem CCI (OR=1,1; p=0,0223) und dem Durchführen einer unmittelbar postoperativen Chemoinstallation (OR=0,6; p=0,0180) konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung einer Progression nachgewiesen werden. Die multivariante Analyse dieser beiden signifikanten Werte zusammen ergab weiterhin einen signifikanten Zusammenhang (p=0,0066).

Risikofaktor für Progression	P-Wert
Alter (Jahre) bei TURB1 (N=969)	0,6
Packyears (N=350)	0,2
Narkoseart TURB1 (N=969)	0,7
CCI (N=958)	0,0223
Geschlecht (N=969)	0,1
OP-Dauer TURB1 (N=608)	0,4
OP-Methode TURB1 (N=951)	0,3
Darstellung TURB1 (N=967)	0,6
Chemoinstallation (N=969)	0,4
Postoperative Chemoinstallation TURB1 (N=957)	0,0180
Clavien-Dindo-Klassifikation (N=891)	0,2
BMI (N=923)	0,2
Nikotinabusus jetzt/Vergangenheit (N=969)	0,7

Tabelle 18: Risikoverhältnis der klinischen Faktoren mit dem Auftreten einer Progression. Statistisch signifikante Werte sind in fetter Schrift dargestellt. (N = Gesamtzahl)

Das Risikoverhältnis für die Entwicklung einer Tumorprogression über den Beobachtungszeitraum zwischen zwei Gruppen wurde für die Anästhesieform ebenso mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Sie zeigte aber wie in Abbildung 5 zu sehen, zwischen den Patient*innen, welche eine Vollnarkose und Spinalanästhesie erhalten haben, keinen signifikanten Unterschied. Die in Abbildung 6 dargestellte Kaplan-Meier-Analyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den 2021 EAU-Risikogruppen (p = 0,0441) für die Wahrscheinlichkeit der Progressionsentwicklung. Allerdings zeigte hier die Gruppe der Low-Risk-Patient*innen das höchste Progressionsrisiko und nachfolgend, high und intermediate Risikogruppe.

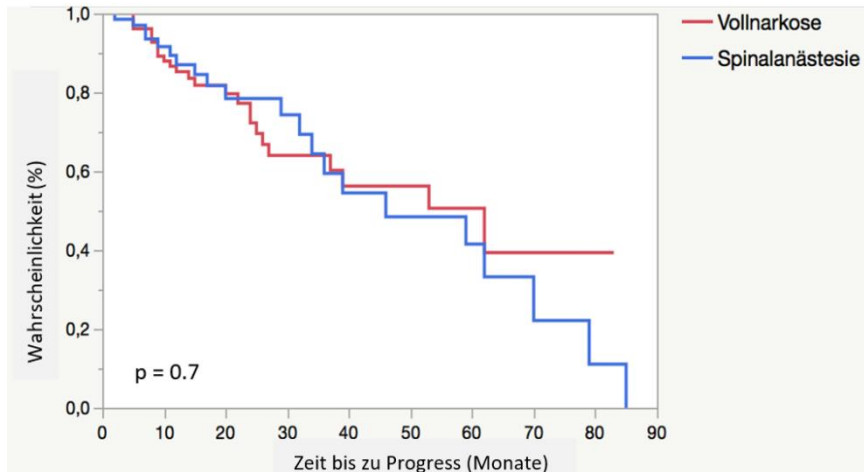


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve – Narkoseart TURB1: Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit für Progression (pT2 inkludiert)

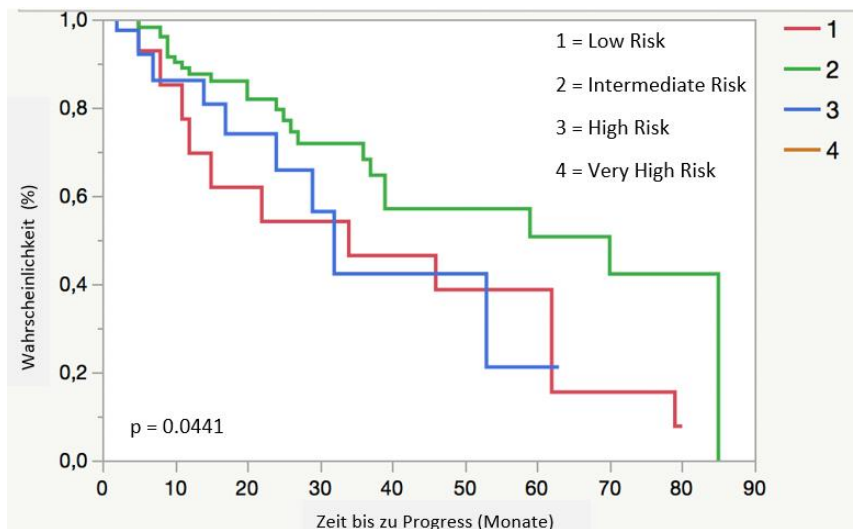


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve – 2021 EAU-Risikogruppen für Progression bei TURB1: Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit für Progression (pT2 inkludiert)

4 Diskussion

Die Hauptfragestellung dieser Diplomarbeit war es, ob die Anästhesieform (Allgemeinnarkose vs. Spinalanästhesie) bei Patient*innen mit einem im Rahmen der erst-beschriebenen TURB diagnostizierten NMIBC (bzw. im Rahmen einer Nachresektion ausgeschlossenen MIBC) einen Einfluss auf die Entwicklung eines Rezidiv- bzw. einer Progression haben könnte.

Im Gegensatz zu dem in der Literatur beschriebenen Vorteil der Spinalanästhesie konnte im Rahmen unserer Studie, anhand eines sehr großen monozentrischen Kollektivs, keine statistisch signifikante Assoziation der Anästhesiemethode auf die Rezidiv- bzw. Progressionshäufigkeit festgestellt werden.

In den letzten Jahren untersuchten mehrere retrospektive Studien den Zusammenhang zwischen der Anästhesieform und dem Auftreten von Rezidiven nach TURB, wobei hier divergierende Ergebnisse berichtet wurden. So assoziierten Choi et al. in einer retrospektiven Studie mit 876 Patient*innen die Spinalanästhesie bei TURB mit einer geringeren 5-Jahres-Rezidivrate (92). Eine 2018 von Koumpan et al. veröffentlichte retrospektive monozentrische Studie untersuchte an 231 NMIBC-Patient*innen die Auswirkungen der Anästhesieform auf das Auftreten von Rezidiven nach TURB. Die Studie ergab eine geringere Rezidivhäufigkeit sowie ein größeres Zeitintervall bis zum Rezidivaufreten unter Spinalanästhesie. Eine Assoziation der Anästhesieform mit der Tumorprogression oder Mortalität wurde nicht beobachtet (93). 2021 stellten Baba et al. in ihrer retrospektiven Studie mit 300 Patient*innen eine signifikant höhere rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei jenen die unter Spinalanästhesie operiert wurden fest. Dies galt vor allem für High-Risk-Tumore (nach WHO 2004/2016), nicht jedoch für jene mit geringem oder mittlerem Risiko. Als mögliche Ursachen dafür nennen die Autor*innen eine höhere operative Belastung von Hochrisiko-Patient*innen durch längere Operationszeiten und eine beeinträchtigte Wirksamkeit der intravesikalen BCG-Therapie bei verminderter Aktivität von NK-Zellen und zytotoxischen T-Zellen, bedingt durch chirurgischen Stress und/oder Inhalationsnarkotika (94,95).

Jang et al. fanden in ihrer 2016 publizierte kleinen retrospektiven Studie hingegen einen positiven Einfluss der Regionalanästhesie auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben nach TURB, jedoch keinen Zusammenhang mit der Rezidivhäufigkeit (96).

Die Rezidivrate betrug in unserer Studie insgesamt 18% und bei einzelner Betrachtung der jeweiligen Anästhesieform 18% für die Spinalanästhesie und 19% für die Allgemeinanästhesie. Dieser Wert ist im Vergleich zu anderen Studien deutlich niedriger (Koumpan et al.: 58% für Spinalanästhesie, 71% für Allgemeinanästhesie (93); Choi et al.: 42% für Spinalanästhesie, 53% für Allgemeinanästhesie (92)). Ursächlich hierfür wäre theoretisch ein gründlicheres operatives Vorgehen bzw. konsequenteres postoperatives Chemoinstallations- und Nachsorgemanagement in unserem Gesundheitssystem, wodurch residuelles Tumorgewebe bzw. zirkulierende Tumorzellen weniger häufig zu einem vermeintlichen Rezidiv führen können. So zeigten Chamie et al. bei 4545

Patient*innen, dass 42% der Ärzt*innen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose keine Zystoskopie, Zytologiebestimmung oder Immun-Instillationstherapie durchgeführt hatten (97).

Da die Rezidivhäufigkeit in unserer Analyse auch mit einem höheren CCI assoziiert war, könnte ein insgesamt gesünderes Patient*innenkollektiv vorliegen als im Vergleich zu anderen untersuchten Kohorten. Da bisher in keiner anderen Studie mit dieser Fragestellung der CCI erhoben wurde, kann kein befriedigender Vergleich getätigt werden.

Die unter Spinalanästhesie operierten Patient*innen unserer Studie waren im Median 5 Jahre älter (74 vs. 69 Jahre), wiesen häufiger einen CCI ≥ 4 (70% vs. 55%) und mehr Packyears (40 vs. 30) auf, als jene der Allgemeinanästhesie-Gruppe. Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass die Regionalanästhesie den Kreislauf weniger belastet und dadurch bei Patient*innen höheren Alters bzw. mit zahlreichen und/oder schwerwiegenden Komorbiditäten das schonendere Narkoseverfahren repräsentiert. Durch die Gesundheitsschädigenden Auswirkungen des Nikotinabusus weisen Raucher*innen wahrscheinlich häufiger Komorbiditäten auf und werden daher eher unter Spinalanästhesie operiert. In der Arbeit von Koumpan et al. waren unter Spinalanästhesie Operierte auch deutlich älter ($71,72 \pm 10,57$ vs. $65,45 \pm 10,86$ Jahre; $p < 0,001$) und wiesen mehr Komorbiditäten auf. Die Nebenerkrankungen wurden hier jedoch mittels American Society of Anesthesiologists (ASA) Risikoklassifikation und nicht mittels CCI ermittelt (93). Beurteilen unterschiedliche Anästhesist*innen denselben* dieselbe Patient*in, so kommt es häufig zu divergierenden ASA-Scores. Diese hohe Subjektivität stellt einen großen Nachteil der ASA-Klassifikation dar, weshalb sie nicht als alleiniger Indikator zur Evaluierung des Zustands und der Komorbiditäten von Patient*innen geeignet erscheint (98).

Koumpan et al. assoziierten das Auftreten von Rezidiven mit *CIS*, dem Nicht-Erhalten einer adjuvanten Therapie, und der Risikogruppe (93). In unserer Studie stellten wir eine Korrelation des CCI mit dem häufigeren Auftreten von Rezidiven fest ($OR=1,07$; $p=0,0151$). Die Kaplan-Meier-Analysen zeigten, dass Patient*innen mit einem CCI ≥ 4 rascher ein Rezidiv entwickeln als jene der Vergleichsgruppe mit einem CCI unter 4 ($p=0,0112$). Aoyama et al. untersuchten in ihrer 2020

veröffentlichten Studie den Einfluss des CCI bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinom nach kurativer Therapie. Dabei fanden sie in der Gruppe mit niedrigem CCI ein höheres rezidivfreies Überleben nach 5 und 10 Jahren, als in der hoch-CCI-Gruppe (99). Ein hoher CCI, der für eine höhere Anzahl an Komorbiditäten steht, scheint somit ganz allgemein mit dem Auftreten von Rezidiven assoziiert zu sein. Ein direkter Vergleich mit einer anderen Blasenkarzinomstudie ist aufgrund mangelnder Evidenz des CCI beim NMIBC nicht möglich gewesen.

In Bezug auf die Progression fanden Koumpan et al. für die Parameter Grade, Staging und die Risikogruppe eine Assoziation (93). In unserer Untersuchung hingegen korrelierte der CCI ($p=0,0223$) und das Verabreichen einer postoperativen Chemoinstallation im Rahmen der ersten TURB ($p=0,0180$) mit einer Progression. Während der CCI ($OR=1,1$) mit einer Steigerung des Risikos für ein Fortschreiten verbunden war, senkte die postoperative Chemoinstallation das Progressionsrisiko ($OR=0,6$). Die Kaplan-Meier-Analysen in unserer Kohorte zeigten bei der Unterteilung in 2021 EAU-Risikogruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,0441$), wobei Low-Risk-Patient*innen am schnellsten zur Progression neigten. Die Gründe dafür sind unklar, wahrscheinlich liegt es aber hauptsächlich an der geringen Anzahl an Rezidiv- bzw. noch weniger Progressionsereignissen im Vergleich zu anderen Studien (Referenzen siehe erster Absatz der Diskussion) und der retrospektiven Datenauswertung, die möglicherweise eine postoperative Installationstherapie nicht erheben konnte. Letztlich könnte auch die Einteilung der Risikogruppen für ein Rezidiv bzw. eine Progression entsprechend der EAU-Leitlinie 2020 (EORTC 2006/2016 zur Rezidiv und Progressionsrisikoberechnung) bzw. 2021 (lediglich Risikoberechnung der Progression zu einem MIBC) dafür ursächlich sein.

Grundsätzlich empfiehlt die aktuelle EAU-Leitlinie die Modelle der EORTC 2006 bzw. 2016 oder CUETO zur Berechnung des Rezidivrisikos. Diese empfohlenen Modelle verwenden das WHO-Grading-System aus dem Jahr 1973 mit der Einteilung in G1, G2 und G3. Das unter Patholog*innen weit verbreitete WHO-Grading von 2004/2016 (LG und HG) wird jedoch außer Acht gelassen (18). In unserer Studie wurde zur Berechnung des Rezidivrisikos daher auf die 2020 EAU-Klassifikation zurückgegriffen. Diese berücksichtigt beide WHO-Grading-Systeme

und wurde in der 2020 EAU-Leitlinie noch empfohlen (69). In der Kaplan-Meier-Analyse zur Berechnung der Progressionswahrscheinlichkeit der 2021 EAU-Risikogruppen wurde in der Very-High-Risk-Gruppe keine Progression beobachtet. Dies ist ungewöhnlich, da gerade in dieser Gruppe eine Progression denkbar wäre. Ursächlich hierfür ist möglicherweise die in unserer Studie adaptierte Definition für eine Progression mit dem Übergang der Risikoklassifikationsstufe nach der ersten TURB zu einem höheren Aggressivitätsgrad beim ersten Rezidiv. Sylvester et al. hingegen definierten Progression als Fortschreiten zu einem muskelinvasiven Tumor (64). Die Adaptierung war für diese Studie sinnvoll, da ansonsten lediglich insgesamt nur 8 MIBC/Ausfälle vorgelegen wären bzw. keine sinnvolle Kaplan-Meier Analyse möglich gewesen wäre.

Bei Änderung des Zensors auf „kein Rezidiv“ innerhalb der EAU 2021 Risikoklassifikation wurden für diese Höchstrisikogruppe allerdings 9 Rezidive ersichtlich. Auch wenn diese Klassifikation nur geeignet ist, um das Progressionsrisiko vorauszusagen, konnte hier ein signifikanter Unterschied für die Entwicklung eines Rezidivs zwischen den Risikogruppen festgestellt werden ($p=0,0445$).

Unter den berücksichtigten Parametern unserer Studie fand sich u.a. das Rauchen als nicht mit der Entwicklung eines Rezidivs oder Progress assoziierter klinischer Parameter. Tabakrauch stellt allerdings einen der wichtigsten in der Literatur bekannten Risikofaktor für die Entstehung des Harnblasenkarzinoms dar (6). Die Rolle in der Rezidiventwicklung ist jedoch nicht vollständig geklärt. Laut einem systematischen Review von Rink et al. weist der Großteil der von ihnen untersuchten Studien (10 von 16) darauf hin, dass Zigarettenrauchen das Rezidivrisiko des NMIBC signifikant steigert. Bezüglich des Progressionsrisikos gäbe es hingegen lediglich mäßige Hinweise. Für den Einfluss eines Rauchstopps gäbe es am meisten Evidenz für eine Verringerung der Rezidivrate. Außerdem liegen Hinweise vor, dass Rauchen, durch immunmodulatorische Effekte die Wirksamkeit der intravesikalen Chemo- und Immuntherapie mindert (100). Die Cox-Regressionsanalyse in unserer Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem Nikotinabusus und dem Auftreten von Rezidiven.

Gründe dafür könnten die geringe Anzahl an Rezidiven oder die Tatsache, dass in 57% der Fälle kein eindeutiger Raucher*innenstatus erhoben werden konnte, sein.

Als Stärke unserer Studie sehen wir das große Patient*innenkollektiv. Mit 1096 Patient*innen, davon 260 Frauen und 836 Männern, wurde in unserer Studie mit einem repräsentativen homogenen Kollektiv gearbeitet. Das Verhältnis von Frauen zu Männern von 1:3,2 entsprach der in der Literatur angegebenen Geschlechterverteilung, wonach Männer rund dreimal häufiger an einem Blasenkarzinom erkranken als Frauen (4). Auch das mediane Alter bei Erstresektion lag mit 71 Jahren nur wenig unter dem in der Literatur angegebenen Durchschnittsalter von 73 bis 75 Jahren bei Diagnosestellung (5). Weiters ist die Miteinbeziehung zahlreicher klinischer Parameter, u.a. des CCI, welcher in keiner der genannten Vergleichsstudien berücksichtigt wurde, hervorzuheben. Außerdem handelt es sich bei der Universitätsklinik für Urologie des LKH Graz um eines von nur zwei urologischen Versorgungszentren der Region, weshalb die meisten Patient*innen zur Gänze im Haus behandelt wurden und somit ein gutes Followup möglich war. Als limitierende Faktoren unserer Studie gelten das retrospektive Studiendesign, sowie die Tatsache, dass einige klinische Parameter nur unvollständig erhoben werden konnten und die Risikogruppenanalyse hierdurch nur eingeschränkt aussagekräftig ist.

Prospektive randomisierte Studien mit zur Gänze vollständigen Daten wären in Zukunft wünschenswert, um die Rolle der Anästhesieform in der Rezidiv- und Progressionsentwicklung des NMIBC besser beurteilen zu können. Hierzu müssten gleichwertig gesunde Probanden rekrutiert werden, was allerdings in einem Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 70 Jahren und mehr nur schwierig möglich ist. Es wäre unethisch, eine Person mit hohem Narkoserisiko nur aus Gründen der Randomisierung einer gefährlichen Narkoseform zuzuordnen. Somit sind auch retrospektive Daten aus einem großen Kollektiv in diesem Zusammenhang als wertvoll zu erachten.

5 Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 1. Juni 2009;27(3):289–93.
3. Kraywinkel K, Fiebig J, Schulz GB. Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland. *Onkol.* 1. Januar 2018;24(1):6–13.
4. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019.
5. Manski D. *Urologielehrbuch.de* [Internet]. 15. Aufl. Stadtbergen; 2020. Verfügbar unter: <https://www.urologielehrbuch.de/index.html>
6. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, u. a. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol.* 1. Februar 2013;63(2):234–41.
7. Humans, IWG o. t. E o. CR t. Personal Habits and Indoor Combustions [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2012 [zitiert 28. Januar 2020]. Verfügbar unter: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/index.php>
8. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Witjes JA, Kiemeny LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer.* 2015;136(5):1117–24.
9. Al-Zalabani AH, Stewart KFJ, Wesselius A, Schols AMWJ, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(9):811–51.
10. Salem HK, Mahfouz S. Changing Patterns (Age, Incidence, and Pathologic Types) of Schistosoma-associated Bladder Cancer in Egypt in the Past Decade. *Urology.* 1. Februar 2012;79(2):379–83.
11. Kjaer SK, Knudsen JB, Sørensen BL, Jensen OM. The Copenhagen Case-Control Study of Bladder Cancer V. Review of the Role of Urinary-Tract infection. *Acta Oncol.* 1. Januar 1989;28(5):631–6.
12. Welk B, McIntyre A, Teasell R, Potter P, Loh E. Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries. *Spinal Cord.* Juli 2013;51(7):516–21.
13. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, u. a. Second Cancers Among 104760 Survivors of Cervical Cancer: Evaluation of Long-Term Risk. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7. November 2007;99(21):1634–43.
14. Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 1. November 2013;31(8):1628–34.
15. Steinmaus CM, Nuñez S, Smith AH. Diet and Bladder Cancer: A Meta-analysis of Six Dietary Variables. *Am J Epidemiol.* 1. April 2000;151(7):693–702.
16. Zhou Y, Tian C, Jia C. A dose–response meta-analysis of coffee consumption and bladder cancer. *Prev Med.* 1. Juli 2012;55(1):14–22.

17. Villanueva CM, Silverman DT, Murta-Nascimento C, Malats N, Garcia-Closas M, Castro F, u. a. Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control CCC*. Februar 2009;20(1):121–7.
18. Babjuk, M., et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2022 Update. *Eur Urol*.
19. Brierley JDGM, Wittekind C, Gospodarowicz M, Herausgeber. *TNM classification of malignant tumors*. 8. Aufl. New York: Wiley-Blackwell and UICC; 2017. 263 S.
20. Otto W, Denzinger S, Fritsche HM, Burger M, Wieland WF, Hofstädter F, u. a. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int*. 2011;107(3):404–8.
21. Andersson M, Berger M, Zieger K, Malmström PU, Bläckberg M. The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. *Scand J Urol*. 4. Juli 2021;55(4):263–7.
22. Lamm, D., et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*, 1998. 4: 130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21227218/>.
23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/> (abgerufen am: 12.07.2022).
24. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, u. a. 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. *Eur Urol*. 1. November 2017;72(5):801–13.
25. 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. *Eur Urol* (2016) [Internet]. [zitiert 11. Februar 2020]. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>
26. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. *Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon, France: IARCC Press; 2004. p. 29–34.
27. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol* 1998;22:1435–48.
28. van Rhijn, B.W.G., et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of

- Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 182.
29. Massey, B.D., et al., Carcinoma of the Bladder: 20-Year Experience in Private Practice. *J Urol*, 1965. 93: p. 212-6.
 30. Wallace, D.M. and D.L. Harris, Delay in Treating Bladder Tumours. *Lancet*, 1965. 2(7407): p. 332-4.
 31. Hendry, W., The effects of a haematuria service on the early diagnosis of bladder cancer., in *Bladder cancer: principles of combination therapy*, R.H. Oliver, WF; Bloom HJG, Editor., Butterworths: London. p. 19-25.
 32. Lee, L.W. and E. Davis, Jr., Gross urinary hemorrhage: a symptom, not a disease. *J Am Med Assoc*, 1953. 153(9): p. 782-4.
 33. Burkholder, G.V., et al., Unexplained hematuria. How extensive should the evaluation be? *JAMA*, 1969. 210(9): p. 1729-33.
 34. Turner, A.G., et al., A haematuria diagnostic service. *Br Med J*, 1977. 2(6078): p. 29-31.
 35. Carson, C.C., 3rd, J.W. Segura, and L.F. Greene, Clinical importance of microhematuria. *JAMA*, 1979. 241(2): p. 149-50.
 36. Golin, A.L. and R.S. Howard, Asymptomatic microscopic hematuria. *J Urol*, 1980. 124(3): p. 389-91.
 37. Fracchia, J.A., et al., Evaluation of asymptomatic microhematuria. *Urology*, 1995. 46(4): p. 484-9.
 38. Ramirez D, Gupta A, Canter D, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int* 2016;117:783–6.
 39. Cox, C.E., A.S. Cass, and W.H. Boyce, Bladder cancer: a 26-year review. *J Urol*, 1969. 101(4): p. 550-8.
 40. Farrow, G.M., et al., Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res*, 1977. 37(8 Pt 2): p. 2794-8.
 41. Shephard, E.A., et al., Clinical features of bladder cancer in primary care. *Br J Gen Pract*, 2012. 62(602): p. e598-604.
 42. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:663–71.
 43. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174:859–61, discussion 861.
 44. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Perez J, Vicente-Rodriguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000;164:1183–7.
 45. Panebianco, V., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol*, 2018. 74: 294.
 46. Del Giudice, F., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. *Cancers (Basel)*, 2020. 12.
 47. Blick, C.G., et al., Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and

- voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int*, 2012. 110(1): p. 84-94.
48. Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009;22(Suppl 2), S53–9.
 49. 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;33:66, e25–31.
 50. Jocham D., Miller K. *Praxis der Urologie*. 4. Auflage. Bd. 2. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. 819–869 S.
 51. Soria F, Droller MJ, Lotan Y, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2018;36:1981–95.
 52. Walker, L., T.G. Liston, and L.L.-D. RW, Does flexible cystoscopy miss more tumours than rod-lens examination? *Br J Urol*, 1993. 72(4): p. 449-50.
 53. Denholm, S.W., et al., Morbidity following cystoscopy: comparison of flexible and rigid techniques. *Br J Urol*, 1990. 66(2): p. 152-4.
 54. Seklehner, S., et al., Prospective multi-institutional study analyzing pain perception of flexible and rigid cystoscopy in men. *Urology*, 2015. 85(4): p. 737-41.
 55. Jocham, D., H. Stepp, and R. Waidelich, Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur Urol*, 2008. 53(6): p. 1138-48.
 56. Mowatt, G., et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, 2011. 27: 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21262078/>.
 57. Kausch, I., et al., Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*, 2010. 57(4): p. 595-606.
 58. Zheng, C., et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and metaanalysis. *BJU Int*, 2012. 110: E680. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22985502/>.
 59. Mariappan, P., et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*, 2010. 57: 843. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524354/>.
 60. Faul P. FG. TURP-Fibel Transurethrale Resektion der Prostata: Aktueller Stand Physikalisch-technische Grundlagen Empfehlungen für die Praxis [Internet]; 2010 [cited 2022 Jul 19]. <https://www.farco.de/application/files/9714/4117/7900/TURP-Fibel-NEU-low.pdf>.
 61. Panagoda PI, Vasdev N, Gowrie-Mohan S. Avoiding the Obturator Jerk during TURBT. *Curr Urol*. Oktober 2018;12(1):1–5.
 62. Atta, M A, et al. The value of extended good quality transurethral resection of bladder tumour in the treatment of the newly diagnosed bladder cancer. *Arab Journal of Urology* 2017 (15). März 2017, S. 60-63.
 63. Cumberbatch, M.G.K., et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2018. 73: 925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523366/>.

64. Sylvester, R.J., et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2021: 480. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419683/>.
65. Sylvester, R.J., 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. *Eur Urol*, 2006. 49: 466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442208/>.
66. Cambier, S., et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2016. 69: 60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210894/>.
67. Fernandez-Gomez, J., 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: 2195. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758621/>.
68. Lammers, R.J., et al. Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation. *World J Urol*, 2016. 34: 173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025189/>.
69. Babjuk, M., et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2020 Update. *Eur Urol*.
70. Sylvester, R.J., 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? *Eur Urol*, 2016. 69: 231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091833/>.
71. Tolley, D.A., et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol*, 1996. 155: 1233. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632538/>.
72. Sylvester, R.J., et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with nonmuscle- invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*, 2008. 53: 709. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18207317/>.
73. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-guerin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors. *J Urol*. August 1976;116(2):180–2.
74. Malmstrom, P.U., et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for nonmuscle- invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409692/>.
75. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sievert KD, Anastasiadis A, Seibold J, u. a. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Ser*. September 2005;3(3):138–46.

76. Moschini, M., et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int*, 2016. 117: 604.
77. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BWG, Kiemeny LALM, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol*. März 2004;45(3):292–6.
78. Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609313/>.
79. Holmang, S., et al. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guerin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol*, 2012. 61: 503. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119022/>.
80. Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJ et al: The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations. *Ann Oncol* 2008; 19: 1821.
81. Cassinello F, Prieto I, del Olmo M et al: Cancer surgery: how may anesthesia influence outcome? *J Clin Anesth* 2015; 27: 262.
82. Kim R: Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle. *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36: 159.
83. Coussens LM and Werb Z: Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860.
84. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Can J Anaesth J Can Anesth*. Februar 2016;63(2):184–92.
85. Martin-Kleiner I, Balog T and Gabrilovac J: Signal transduction induced by opioids in immune cells: a review. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13: 1.
86. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L et al: Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res* 2002; 62: 4491.
87. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG et al: Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001; 94: 1066.
88. Patridge EF, Bardyn TP. Research Electronic Data Capture (REDCap). *jmla* 2018;106(1). doi: 10.5195/JMLA.2018.319.
89. 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.
90. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. Juni 1992;45(6):613–9.
91. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg*. August 2004;240(2):205–13.
92. Choi WJ, Baek S, Joo EY, Yoon SH, Kim E, Hong B, u. a. Comparison of the effect of spinal anesthesia and general anesthesia on 5-year tumor recurrence rates after transurethral resection of bladder tumors. *Oncotarget*. 16. September 2017;8(50):87667–74.
93. Koumpan Y, Jaeger M, Mizubuti GB, Tanzola R, Jain K, Hosier G, u. a. Spinal Anesthesia is Associated with Lower Recurrence Rates after

- Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. April 2018;199(4):940–6.
94. Baba Y, Kikuchi E, Shigeta K, Ogihara K, Matsushima M, Nishimoto Y, u. a. Effects of transurethral resection under general anesthesia on tumor recurrence in non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Clin Oncol*. November 2021;26(11):2094–103.
 95. Kweon TD, Lee KY. Spinal anesthesia is associated with lower recurrence rates after resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol*. April 2018;7(2):283–6.
 96. Jang D, Lim CS, Shin YS, Ko YK, Park SI, Song SH, u. a. A comparison of regional and general anesthesia effects on 5 year survival and cancer recurrence after transurethral resection of the bladder tumor: a retrospective analysis. *BMC Anesthesiol*. 12. März 2016;16:16.
 97. Chamie K, Saigal CS, Lai J, Hanley JM, Setodji CM, Konety BR, u. a. Compliance with guidelines for patients with bladder cancer: Variation in the delivery of care. *Cancer*. 1. Dezember 2011;117(23):5392–401.
 98. Haynes SR, Lawler PGP. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia*. März 1995;50(3):195–9.
 99. Aoyama T, Atsumi Y, Kawahara S, Tamagawa H, Tamagawa A, Ozawa Y, u. a. The Clinical Impact of the Age-adjusted Charlson Comorbidity Index on Esophageal Cancer Patients Who Receive Curative Treatment. *In Vivo*. 2020;34(5):2783–90.
 100. Rink M, Crivelli JJ, Shariat SF, Chun FK, Messing EM, Soloway MS. Smoking and Bladder Cancer: A Systematic Review of Risk and Outcomes. *Eur Urol Focus*. August 2015;1(1):17–27.