

Diplomarbeit

**Retrospektive Analyse von fraktionierter versus nicht
fraktionierter transurethraler Resektion eines
Harnblasentumors (TURB) bei nicht-muskelinvasiven
Harnblasenkarzinomen im Hinblick auf die
Residualtumorrates zur Identifizierung unterschiedlicher
Einflussfaktoren**

eingereicht von

Etienne Rist

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

Dr. med. univ. Georg Pichler

und

Ao.Univ.-Prof. Dr. med. univ. Richard Zigeuner

Uznach, 15.12.2019

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.

Uznach, am 15.12.2019

Etienne Rist eh

Danksagungen

Ich bedanke mich recht herzlich bei meinen Betreuern Dr. med. univ. Georg Pichler und Ao.Univ.-Prof. Dr. med. univ. Richard Zigeuner für die gute Zusammenarbeit.

Weiters bedanke ich mich bei Astrid Mandl-Pohl von Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz für das Komprimieren der Medocs Daten, was die sehr zeitintensive Dateneingabe vereinfachte.

Am Schluss gilt mein Dank Isabel Schmid für die Hilfestellungen mit SPSS, Excel und Word.

Zusammenfassung

Hintergrund

Diese Arbeit vergleicht die fraktionierte und die nicht fraktionierte transurethrale Resektion von nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen anhand ihrer Residualtumorraten. Obwohl die Guidelines der European Association of Urology bezüglich der Therapie von nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen sehr detailliert sind, gibt es für die Wahl der idealen Resektionstechnik noch keine eindeutigen Empfehlungen und es bleibt weitestgehend unklar, ob die Resektion fraktioniert oder nicht fraktioniert erfolgen sollte. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den oberflächlichen pTa Tumoren, da pT1 Tumoren ohnehin standardmäßig nachreseziert werden und pTis Tumoren nicht durch eine TURB, sondern eine Instillation mit Bacillus Calmette-Guérin behandelt werden.

Material und Methoden

In die Studie inkludiert wurden 1.922 Patientinnen und Patienten, welche sich im Zeitraum 01.01.2010-31.01.2018 an der Universitätsklinik für Urologie Graz einer oder mehrerer transurethraler Resektionen der Harnblase unterzogen. Nach der Anfertigung einer selbst angelegten Datenbank, wurden die Daten mittels des Statistikprogramms SPSS analysiert, wobei nur Patientinnen und Patienten miteinbezogen wurden, welche in der Erstresektion einen Tumor im Stadium pTa aufwiesen und eine geplante Nachresektion erhielten.

Ergebnisse

Nach Erstresektionen von pTa Tumoren gab es insgesamt 204 geplante Nachresektionen. Unabhängig von der Resektionsmethode der TURB 1, waren nach pathologischer Beurteilung 72,1 % der Nachresektate tumorfrei (N=147), während 27,9 % der Nachresektate Tumorgewebe aufwiesen (N=57). Unterteilt man die Residualtumoren nach vorangegangener Resektionsmethode, so zeigte sich bei der fraktionierten TURB eine statistisch signifikant geringere Residualtumorraten von 24,0 % (N=37), während die nicht fraktionierte TURB eine Residualtumorraten von 40,0 % (N=20) aufweist. ($p=0.029$) Bei der Durchführung einer uni-, sowie einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse konnte die fraktionierte Tumorresektion als unabhängiger Prädiktor für eine niedrigere Residualtumorraten identifiziert werden. (Odds Ratio (OR)=0.37, 95%CI: 0.18-0.75, $p=0.006$ bzw. adjustierte OR=0.34, 95%CI: 0.16-0.71, $p=0.004$). Zusätzlich konnte in einem Log-

Rank Test gezeigt werden, dass die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs mit vorangegangener positiver Nachresektion (Residualtumorgewebe vorhanden) signifikant kürzer ist ($p=0.002$) als die Zeitspanne mit vorangegangener negativer Nachresektion (tumorfreies Nachresektat).

Schlussfolgerung

Durch die statistische Auswertung der erhobenen Daten konnte die Überlegenheit der fraktionierten gegenüber der nicht fraktionierten Resektion von Harnblasentumoren gezeigt werden. Als Qualitätsindikator unserer Studie wurde die Residualtumormrate herangezogen, welche bei der fraktionierten TURB mit 24,0 % statistisch signifikant geringer war als bei nicht fraktionierter Durchführung mit 40,0 %. ($p=0.029$) Die fraktionierte Durchführung konnte in einer univariaten logistischen Regressionsanalyse als unabhängiger Prädiktor für eine statistisch signifikant geringere Residualtumormrate herangezogen werden. (OR=0.37, 95%CI: 0.18-0,75, $p=0.006$) Nach multivariabler Adjustierung mit den Variablen Alter, Grading und Tumorgröße blieb die fraktionierte Durchführung als unabhängiger Prädiktor bestehen (Adjustierte OR=0.34, 95%CI: 0.16-0.71, $p=0.004$), was die Überlegenheit dieser Resektionstechnik in unserer Studie eindeutig belegt.

Abstract

Background:

This study compares the fractional and the non-fractional transurethral resection of the bladder. The residual tumour rate of non-muscle invasive bladder cancer is examined. Although the Guidelines of the European Association of Urology concerning the therapy of non-muscle invasive bladder cancer are very specific, no recommendation for the ideal resection technique is provided. The question arises whether the fractional or the non-fractional resection is more successful. The study focuses on pTa tumours since pT1 tumors are by default second resections. Non-muscle invasive CIS are treated with instillation of Bacillus Calmette-Guérin and therefore not included in the study.

Methods:

The sample size of the study is 1,922. All patients have been treated at the Department for Urology of the University Clinic in Graz in the period of January 1st, 2010 to January 31st, 2018 with one or more transurethral resections of the bladder. The data was collected online and analyzed using SPSS. For the final analysis, only the patients with a pTa tumour in the first resection and a following second resection were included.

Results:

After the first resection of pTa tumours, 204 planned following resections occurred. Regardless of the resection method of TURB 1, 72.1 % of the following resections were without residual tumour tissue (n=147) after pathological assessment and 27.9 % were with residual tumour tissue (n=57). By classifying the residual tumours according to the preceding resection methods, the fractional TURB caused a statistical significant lower residual tumour rate of 24.0 % (n=37), whereas the non-fractional TURB caused a residual tumour rate of 40.0 % (n=20). (p=0.029) In univariate and multivariate logistic regression analysis, fractional tumor resection was identified as an independent predictor of a lower residual tumor rate. (Odds Ratio (OR)=0.37, 95%CI: 0.18-0.75, p=0.006 or adjusted OR=0.34, 95%CI: 0.16-0.71, p=0.004). Furthermore, a log-rank test was able to show that the time span to the occurrence of a tumour relapse with prior positive post resection (residual tumor tissue present) is significantly shorter (p=0.002) than the time span with prior negative post resection (tumour-free post resection).

Conclusion:

The statistical evaluation of the research data showed the superiority of the fractional resection over the non-fractional resection of bladder cancer. The quality indicator of the study, the residual tumour rate, was statistically significant lower with 24.0 %, for the fractional TURB compared to the non-fractional TURB with 40.0 %. ($p=0.029$). In a univariate logistic regression analysis, the fractional TURB was used as an independent predictor for a statistically significant lower residual tumour rate. (OR=0.37, 95%CI: 0.18-0.75, $p=0.006$) After multivariable adjustment with the variables age, grading and tumour size, the fractional TURB remained as independent predictor (Adjusted OR=0.34, 95%CI: 0.16-0.71, $p=0.004$) Therefore, the superiority of this resection technique is clearly verified in our study.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
2 Das Harnblasenkarzinom.....	3
2.1 Epidemiologie	3
2.2 Ätiologie	4
2.2.1 Tabakrauch	4
2.2.2 Aromatische Amine	4
2.2.3 Chronische Entzündungen.....	5
2.2.4 Ionisierende Strahlung.....	5
2.2.5 Medikamente	5
2.3 Symptomatik.....	5
2.4 Diagnostik	6
2.4.1 Klinische Diagnostik	6
2.4.2 Bildgebende Diagnostik	6
2.4.3 Urinzytologie	7
2.4.4 Zystoskopie.....	7
2.4.5 Transurethrale Resektion.....	8
2.4.6 Photodynamische Diagnostik	8
2.4.7 Narrow Band Imaging (NBI).....	9
2.5 Klassifikation	10
2.5.1 Staging durch die TNM Klassifikation.....	10
2.5.2 Grading nach WHO und ISUP	12
2.6 Pathologie	14
2.6.1 Urothelkarzinom (11)	15
2.6.2 Plattenepithelkarzinom (19)	15
2.6.3 Adenokarzinom (5) (19).....	16

2.6.4	Sonstige (19).....	16
2.7	Therapie	16
2.7.1	Therapie von NMIBC	17
2.7.2	Therapie von MIBC	24
2.8	Nachsorge	31
2.8.1	Nachsorge bei NMIBC	31
2.8.2	Nachsorge bei MIBC	32
3	Studienziel	34
4	Material und Methoden	35
4.1	Studiendesign.....	35
4.2	Datenerhebung	35
4.3	Statistische Erhebung.....	36
5	Ergebnisse und Resultate.....	37
5.1	Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs	37
5.1.1	Patientenbezogene Merkmale.....	37
5.1.2	Tumorbezogene Merkmale.....	38
5.1.3	Operationsbezogene Merkmale	39
5.2	Indikationen zur geplanten Nachresektion von pTa Tumoren.....	39
5.3	Einflussfaktoren auf die Residualtumorrates von pTa Tumoren.....	40
5.3.1	Einfluss der Resektionsmethode.....	40
5.3.2	Einfluss eines positiven Tumorgrundes und/oder -randes.....	42
5.3.3	Einfluss der anderen untersuchten Variablen	42
5.4	Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs nach geplanter Nachresektion	43
6	Diskussion	45
7	Literaturverzeichnis	48

Glossar und Abkürzungen

BCG: Bacillus Calmette-Guérin

CIS: Carcinoma in Situ

CT: Computertomographie

EAU: European Association of Urology

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EORTC: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

ISUP: International Society of Urological Pathology

MIBC: Muscle invasive Bladder Cancer

MRT: Magnetresonanztomographie

N: Anzahl

n.s.: nicht signifikant

NBI: Narrow Band Imaging

NMIBC: Non-Muscle invasive Bladder Cancer

OR: Odds-Ratio

PDD: Photodynamische Diagnose

PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1

PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie-CT

PUNLMP: Papillary urothelial neoplasm of low malignant Potential

SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

TURB: Transurethral Resection of the Bladder

WHO: World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Inzidenzraten der häufigsten Malignome beider Geschlechter weltweit. Mit freundlicher Genehmigung von (13).....	4
Abbildung 2: pTa Low-Grade Tumoren der Blase unter Weißlicht (linke Spalte) und unter PDD mit Hexaminolevulinat (rechte Spalte). Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Dirk Manski (27)	9
Abbildung 3: Residualtumorraten in Abhängigkeit der Resektionsmethode bei der TURB 1 (eigene Darstellung der SPSS Daten via Excel).....	41
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve: Zeit bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs in Abhängigkeit der Pathologie der Nachresektion (eigene Darstellung der SPSS Daten).....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation für Harnblasenkarzinome. (Eigene Darstellung, modifiziert nach (9)).....	12
Tabelle 2: Grading bei Harnblasenkarzinomen (Eigene Darstellung, modifiziert nach (2))	14
Tabelle 3: Risikostratifizierung von NMIBC laut EAU und EORCT (Eigene Darstellung, modifiziert nach (2) (4))	17
Tabelle 4: Systematische Schritte bei der TURB gemäß den EAU Guidelines (Eigene Darstellung, modifiziert nach (2) (4)).....	18
Tabelle 5: Individuelle Schritte bei der TURB gemäß den EAU Guidelines (Eigene Darstellung, modifiziert nach (2) (4)).....	19
Tabelle 6: Größe, Gewicht und BMI zum Zeitpunkt der TURB 1 (eigene Darstellung der SPSS Daten)	37
Tabelle 7: Alter zum Zeitpunkt der TURB 1 (eigene Darstellung der SPSS Daten)	37
Tabelle 8: Merkmale der Raumforderungen bei TURB 1 (eigene Darstellung der SPSS Daten)	38
Tabelle 9: Intraoperative Merkmale bei der TURB 1 (eigene Darstellung der SPSS Daten	39
Tabelle 10: Indikationen für eine geplante Nachresektion bei pTa Tumoren (eigene Darstellung der SPSS Daten).....	40
Tabelle 11: Das multivariable logistische Regressionsmodell für die Residualtumorraten der nachresezierten Patientinnen und Patienten (eigene Darstellung der SPSS Daten)	42
Tabelle 12: Residualtumorraten von pTa Tumoren in Abhängigkeit einer positiven bzw. negativen Tumorgrund- oder Tumorrandsbiopsie bei der Erstresektion (eigene Darstellung der SPSS Daten)	42
Tabelle 13: Residualtumorraten der geprüften Variablen bei pTa Tumoren in Abhängigkeit der Resektionsarten bei der TURB 1 (eigene Darstellung der SPSS Daten).....	43
Tabelle 14: Zeitspanne bis zum Auftreten eines pTa Tumor Rezidivs	44

1 Einleitung

Das Harnblasenkarzinom ist weltweit das siebthäufigste Malignom der männlichen Bevölkerung, während es in der weiblichen Bevölkerung das siebzehnthäufigste darstellt. (1) Berücksichtigt man beide Geschlechter, liegt es auf Platz elf der häufigsten Malignome. (2) In der westlichen Welt ist das Harnblasenkarzinom noch höher frequentiert und stellt hier das fünfthäufigste Malignom beider Geschlechter dar. (3) Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen ist das Rauchen, welches für circa 50 % aller Fälle verantwortlich gemacht werden kann. (2) (4) Weiters hat die berufliche Exposition mit aromatischen Aminen, polyzyklischen aromatisierten Kohlenwasserstoffen und Chlorkohlenwasserstoffen einen Einfluss auf das Auftreten von Harnblasenkarzinomen. (1) (2) (4) Zudem können Bestrahlungen, Chemotherapien und chronische Entzündungen zu weiteren wichtigen Risikofaktoren gezählt werden. (5) Aufgrund der hohen Rezidivraten und der Häufigkeit von invasiven Nachuntersuchungen, stellen Harnblasenkarzinome eine große Belastung für die Patientinnen und Patienten, aber auch für das Gesundheitssystem dar, da die lebenslange Nachbetreuung pro Erkranktem die teuerste aller Malignomtherapien ist. (6) (7) Zum Diagnosezeitpunkt befinden sich circa 75 % der Harnblasenkarzinome in einem nicht-muskelinvasiven Stadium (Non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) und stellen pTa, pT1 und pTis Tumoren dar. (1) (2) (3) Die restlichen Harnblasenkarzinome (circa 25 %) befinden sich zum Diagnosezeitpunkt bereits in einem muskelinvasiven Stadium (Muscle invasive bladder cancer, MIBC) (1), wobei der Anteil eines primären MIBC in der weiblichen Bevölkerung höher ist, als in der männlichen und darüber hinaus mit einem negativeren Einfluss bezüglich des krebsspezifischen Überlebens assoziiert ist. (8) In dieser Arbeit soll es vorwiegend um die Behandlung von nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen gehen, wobei pTa und pT1 Tumoren standardmäßig mit einer transurethralen Blasenresektion (TURB) behandelt werden. (2) (4) (9) Aufgrund der hohen Rezidivrate, welche, je nach Literatur, bis zu 80 % beträgt (10), wird eine zusätzliche intravesikale Single-Shot Chemotherapie angestrebt. (4) Die intravesikale Instillation eines Chemotherapeutikums sollte im Rahmen der postoperativen Nachsorge innerhalb von 2 Stunden erfolgen und eventuell vorhandene Resttumorzellen in der Blase eliminieren, bevor sich diese ins Urothel einnisten und zu einem Rezidiv führen können. (10) Die Ergebnisse aus vier großen Metaanalysen zeigen, dass die intravesikale Single-Shot Chemotherapie zu einer Verlängerung des rezidivfreien Intervalls führt und die Anzahl der Frührezidive reduziert. (2) (10) Aktuell ist es Gegenstand der Forschung, weitere Möglichkeiten zu

finden, welche die Residualtumor- und die Rezidivraten bei der Behandlung von NMIBC noch weiter verringern können. Diese Arbeit untersucht den Einfluss der Resektionsmethode auf die Residualtumorraten von Patientinnen und Patienten der Universitätsklinik für Urologie Graz und legt hierbei den Fokus auf die oberflächlichen pTa Tumoren, welche auf das Endothel beschränkt sind und nicht die Lamina propria infiltrieren. Die Resektion kann entweder fraktioniert oder nicht fraktioniert durchgeführt werden. Bei der fraktionierten TURB erfolgt die Abtragung des Tumors in mehreren Schritten. Zuerst wird der exophytische Teil des Tumors, anschließend der Tumorrand und zuletzt der Tumorgrund reseziert. Bei der nicht fraktionierten TURB fehlt die separate Resektion der Tumorrandes und des Tumorgrundes. Darüber hinaus analysiert die Arbeit Parameter wie Geschlecht, Lebensalter, Tumorgrading, Größe und Anzahl der Tumoren, sowie die postoperative intravesikale Single-Shot Chemotherapie (ja/nein), welche Einfluss auf die Residualtumor- und Rezidivraten haben könnten.

2 Das Harnblasenkarzinom

2.1 Epidemiologie

Harnblasenkarzinome sind die fünfthäufigsten Malignome der westlichen Welt und stellen in der Gruppe der urologischen Malignome, nach dem Prostatakarzinom, die zweitgrößte Gruppe dar. (3) Unter den urothelialen Tumoren, welche weiters noch im Nierenbecken, den Ureteren, oder der Urethra vorkommen können, stellen sie die größte Gruppe dar. (11) Dabei kommt das Harnblasenkarzinom besonders häufig ab dem 60. Lebensjahr vor, wobei sein Auftreten einen Peak in der siebten Dekade aufweist. (12) Vor dem 40. Lebensjahr kommt es hingegen nur selten vor. (11) In Industrienationen kommt es häufiger vor als in Entwicklungsländern und es weist in der Europäischen Union eine etwa doppelt so hohe Inzidenz auf, als im globalen Vergleich. (4) Dies lässt sich erkennen, wenn man die altersstandardisierten Inzidenzraten (pro 100.000/Jahr) betrachtet: Weltweit beträgt diese in der männlichen Bevölkerung 9,0 und in der weiblichen Bevölkerung 2,2, während sie in der Europäischen Union in der männlichen Bevölkerung bei 19,1 und in der weiblichen Bevölkerung bei 4,0 liegt. (4) In Belgien ist sie mit 31,0 in der männlichen Bevölkerung und 6,2 in der weiblichen Bevölkerung am höchsten, während sie in Finnland mit 18,1 in der männlichen Bevölkerung und 4,3 in der weiblichen Bevölkerung am niedrigsten ist. (4) Neben Europa wurden vergleichsweise hohe Inzidenzraten in den USA und Ägypten gefunden, während die niedrigsten Inzidenzraten im Afrikanischen Raum südlich der Sahara, Asien und Südamerika auftreten. (12) Die altersstandardisierte Mortalitätsrate von Harnblasenkarzinomen (pro 100.000/Jahr) betrug im Jahre 2012 3,2 in der männlichen Bevölkerung und 0,9 in der weiblichen Bevölkerung. (4) Die höchsten Mortalitätsraten waren dabei in Europa und Nordafrika zu finden, die niedrigsten Mortalitätsraten wurden in Asien, Zentralamerika und Zentralafrika gefunden. (12) Während in den USA, West- und Nordeuropa die Inzidenz- und Mortalitätsraten eher sinken, steigen sie in manchen Teilen Europas (Zentral-, Süd- und Osteuropa) und Asiens an, was vermutlich an der Exposition mit den jeweiligen Risikofaktoren liegt. (12) In Abbildung 1 sind die altersstandardisierten Inzidenzraten der häufigsten Malignome beider Geschlechter weltweit in einem Balkendiagramm dargestellt.

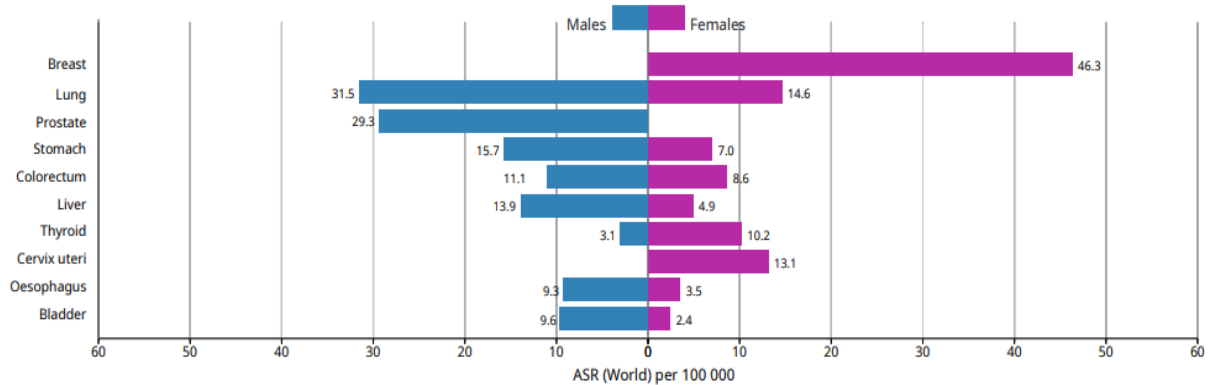


Abbildung 1: Altersstandardisierte Inzidenzraten der häufigsten Malignome beider Geschlechter weltweit. Mit freundlicher Genehmigung von (13)

2.2 Ätiologie

2.2.1 Tabakrauch

Das Rauchen ist für jeden fünften Krebstodesfall verantwortlich und betrifft bekanntermaßen besonders oft die Lunge und die oberen Luft- und Speisewege. (14) Tabakrauch assoziierte Tumoren treten jedoch auch in der Harnblase auf. So gilt das Rauchen von Tabak als weltweit wichtigster Risikofaktor für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen (1) (3) (4) (15). In Europa ist das Rauchen für die Entstehung jedes zweiten Harnblasenkarzinoms verantwortlich. (2)

2.2.2 Aromatische Amine

Nach dem Rauchen ist die berufliche Exposition von Karzinogenen, vor allem von aromatischen Aminen wie Benzidin, 4-Aminobiphenyl, 2-Naphthylamin und 4-Chlor-o-Toluidin, welche mit bis zu 20 % aller Harnblasenkarzinome in Verbindung gebracht werden können, die zweitwichtigste Ursache für deren Auftreten. (1) (2) Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Harnblasenkarzinoms haben, einer Kohortenstudie aus Kanada und Skandinavien zufolge, vor allem Frisörinnen und Frisöre, Malerinnen und Maler, Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in Druckereien und Wäschereien und Minenarbeiterinnen und Minenarbeiter. (16)

2.2.3 Chronische Entzündungen

Generell gelten entzündliche Prozesse innerhalb eines Mikromilieus als Risikofaktor für die Entstehung von Tumoren. (17) Auf die Blase bezogen, sind vor allem chronische Zystitiden zu nennen, welche durch mechanische Manipulation bedingt sind und durch Harnsteine, Blasenverweilkatheter und benigne Prostatahyperplasien mit konsekutivem Harnstau entstehen können. (17) In Teilen Afrikas und des mittleren Ostens gilt eine Infektion mit dem Parasiten *Schistosoma haematobium*, welche zu einer chronischen Entzündungsreaktion führt, als Hauptursache für das Auftreten von Harnblasenkarzinomen. (18) Vor allem Plattenepithelkarzinome sind mit chronischen Entzündungen assoziiert. (19)

2.2.4 Ionisierende Strahlung

Ionisierende Strahlung gilt als weiterer Risikofaktor für das Auftreten eines Harnblasenkarzinoms. (2) (4) Auch die medizinische Anwendung von ionisierender Strahlung ist mit einer Erhöhung der Harnblasenkarzinomrate vergesellschaftet. In einem systematischen Review von Suriano et al. aus dem Jahre 2013, wurden verschiedene Artikel aus „PubMed“ und „MEDLINE“ bezüglich des Auftretens von Sekundärmalignomen nach Bestrahlung von Prostatakarzinomen analysiert. Dabei stellte das Urothelkarzinom der Harnblase das häufigste Sekundärmalignom nach der Bestrahlung eines primären Prostatakarzinoms dar. (20)

2.2.5 Medikamente

Dem alkylierenden Zytostatikum Cyclophosphamid wird ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Harnblasenkarzinomen zugeschrieben, da dessen Metabolit Akrolein eine zytotoxische Wirkung entfaltet. (4) Dem oralen Antidiabetikum Pioglitazon konnte bei dessen Langzeitanwendung eine nur schwache Assoziation mit dem Auftreten von Harnblasenkarzinomen nachgewiesen werden. (1)

2.3 Symptomatik

Das Leitsymptom eines Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Makrohämaturie. (3) (9) (21) In einer Kohortenstudie von Ramirez et al. wiesen 78 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer eine Makrohämaturie und 14 % eine Mikrohämaturie auf. (22)

Lediglich die restlichen 8 % wiesen zu keiner Zeit eine Hämaturie auf. (22) Auch wenn die Art der Hämaturie zum Diagnosezeitpunkt keinen direkten Schluss auf das Tumorgrading zulässt, so lässt sich sagen, dass das Auftreten einer Makrohämaturie eher für ein fortgeschrittenes Tumorstaging steht und eine Erkennung der Erkrankung vor dem Auftreten einer Makrohämaturie die Überlebensrate positiv beeinflussen könnte. (22) Zusätzlich können unspezifische Reizsymptome wie Dysurie, Pollakisurie und eine Drangsymptomatik vorkommen (9), welche Anzeichen für eine gereizte Harnblase sind und in circa 20 % der Fälle auftreten. (21) Dabei können diese irritativen Beschwerden besonders oft mit einem Carcinoma in situ (CIS) in Verbindung gebracht werden. (4) Wächst ein Harnblasenkarzinom obstruktiv und versperrt so einen regelrechten Harnfluss, kann es zu einer konsekutiven Hydronephrose mit chronisch rezidivierenden Entzündungen der Nieren und der ableitenden Harnwege kommen. (11) Darüber hinaus können in fortgeschrittenen Tumorstadien Lymphadenopathien und Obstruktionen der Ureteren zu Flankenschmerzen führen und es können generalisierte Symptome wie Gewichtsverlust und Fatigue auftreten. (21)

2.4 Diagnostik

2.4.1 Klinische Diagnostik

Eine klinische Verdachtsdiagnose ergibt sich aus Anamnese und Symptomatik. Durch eine körperliche Untersuchung kann kein Harnblasenkarzinom mit Sicherheit detektiert werden. (2) Bei Frauen kann eine bimanuelle Palpation durchgeführt werden, wobei allerdings beträchtliche Diskrepanzen zwischen den Tastbefunden und dem definitiven Tumorstaging beschrieben wurden. (8)

2.4.2 Bildgebende Diagnostik

Für die bildgebende Diagnostik stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Beim Erstbefund eines NMIBC sollte, außer der Sonographie, keine Bildgebung des oberen Harnabflustraktes erfolgen. (9) Mit einer transabdominellen Sonographie können zwar Strukturveränderungen der Nieren, Hydronephrosen oder Raumforderungen in der Blase erkannt werden, jedoch lassen sich keine urothelialen Karzinome des oberen Harntraktes detektieren. (2) Bei multiplen Läsionen, High-Risk Tumoren oder bei einer Lokalisation im Trigonum, ist eine Bildgebung auch nach der Diagnose eines NMIBC sinnvoll. (4) (9) Die

CT-Urographie kann Kontrastmittelaussparungen detektieren und somit vor allem Auskunft über das Vorhandensein von papillären Tumoren geben. (2) Außerdem lassen sich bei einem MIBC durch die CT-Urographie Aussagen bezüglich einer eventuell vorhandenen Lymphknotenbeteiligung oder einer hämatogenen Metastasierung treffen, weshalb eine Bildgebung auch nach Diagnose eines fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms hilfreich sein kann. (21) Ist kein CT vorhanden, kann alternativ eine intravenöse Urographie angefertigt werden, wobei das CT speziell bei MIBC und urothelialen Karzinomen des oberen Harntraktes mehr Informationen liefert. (4) Zudem kann zum Ausschluss bzw. zur Diagnose von Fernmetastasen noch ein PET-CT sinnvoll sein (21), da es eine höhere Sensitivität zur Detektion von Lymphknoten- oder Knochenmetastasen hat, als das CT. (8)

2.4.3 Urinzytologie

Die Untersuchung auf zelluläre Bestandteile im Urin wird durch eine Urinprobe oder eine Blasenspülung durchgeführt und gilt als zusätzliche Untersuchung, da Tumoren oder Tumorstadien mit flachem Wachstum („flat lesions“), zum Teil schwer zu erkennen sind. (11) Die Urinzytologie weist eine hohe Spezifität für die Detektion von Harnblasenkarzinomen auf (78,4-99,4 %). (21) Das bedeutet, dass die meisten Patientinnen und Patienten ohne Harnblasenkarzinom auch als solche erkannt werden. Die Sensitivität ist für High-Grade Tumoren mit 84 % hoch, während sie für Low-Grade Tumoren mit 16 % sehr niedrig ist. (2) (4) Das bedeutet, dass die zytologische Probe bei vielen Patientinnen und Patienten negativ ist, obwohl ein Low-Grade Tumor vorliegt. Somit kann eine positive Zytologie zwar ein Hinweis auf einen urothelialen Tumor im gesamten Harntrakt sein, jedoch kann eine negative Zytologie das Vorhandensein eines Tumors nicht mit Sicherheit ausschließen. (2)

2.4.4 Zystoskopie

Die Zystoskopie gilt als Goldstandard für die Detektion von Harnblasenkarzinomen (21) und kann durch kein anderes diagnostisches Verfahren ersetzt werden. (4) Sie wird standardmäßig im ambulanten Setting unter Weißlicht und topischer, intraurethraler Anästhesie durchgeführt. (2) Eine genaue Beschreibung des zystoskopischen Befundes, welcher Lokalisation, Größe, Anzahl und Erscheinungsbild der Läsionen enthält, ist hierbei unbedingt notwendig. (23) Die Zystoskopie ist sowohl für die Diagnosestellung eines

papillären Karzinoms, als auch eines CIS essentiell, wobei sie beim Vorliegen einer eindeutigen Pathologie in der Bildgebung auch direkt durch eine TURB ersetzt werden kann. (23)

2.4.5 Transurethrale Resektion

Wird bei der Zystoskopie ein Tumor in der Blasenwand detektiert, wird zur genaueren Abklärung des Tumorausmaßes eine transurethrale Resektion des Tumors angestrebt. Die TURB ist Diagnostik und Therapie zugleich, da das resezierte Gewebe histopathologisch untersucht wird und die Resektion bei pTa und pT1 Tumoren einen kurativen Ansatz hat. Eine ausführliche Beschreibung der TURB erfolgt unter Kapitel 2.7.1.1 TURB.

2.4.6 Photodynamische Diagnostik

Die Photodynamische Diagnostik (PDD) spielt als zusätzliche Diagnostik im Rahmen der Zystoskopie oder der TURB eine wichtige Rolle. Die konventionelle TURB kann, durch die standardmäßige Verwendung von konventionellem Weißlicht, 4-41 % aller papillären pTa und pT1 Tumoren, CIS, Dysplasien, multifokalen und mikroskopischen Läsionen nicht detektieren. (24) Die PDD ist eine Fluoreszenzdiagnostik, die auf dem Prinzip basiert, dass sich ein intravesikal applizierter Photosensibilisator selektiv mit eventuell vorhandenen Tumorzellen verbindet, anreichert und eine Fluoreszenz emittiert, welche im blauen Licht sichtbar wird. (25) Abbildung 2 zeigt in der linken Spalte verschiedene pTa Low-Grade Tumoren unter Weißlichtzystoskopie, während die rechte Spalte dieselben Tumoren unter PDD mit dem Photosensibilisator Hexaminolevulinat (Hexvix®) zeigt. Wird die PDD zusätzlich zur Weißlichtzystoskopie angewendet, können laut randomisiert kontrollierter Studien, 7-30 % mehr kanzeröse Läsionen detektiert werden. (24) Die PDD ist für die Diagnose maligner Tumoren generell sensitiver als konventionelle Weißlichtuntersuchungen, was besonders für vorhandene CIS gilt. (4) Mit der höheren Sensitivität, tritt jedoch gleichzeitig eine niedrige Spezifität auf, weshalb es oft zu falsch positiven Ergebnissen kommt. (26) Größere Studien wiesen der PDD mit Hexaminolevulinat eine durchschnittliche falsch-positive Biopsierate von circa 12 % nach. (26) Grund für diese hohe falsch-positive Biopsierate ist die Probenentnahme aus Entzündungs-, Granulations- oder Narbengewebe, weshalb die PDD mit Hexaminolevulinat nicht innerhalb der ersten 6

Wochen nach einer intravesikalen Instillation eines Chemotherapeutikum oder von Bacillus Calmette-Guérin (BCG) erfolgen sollte. (26)

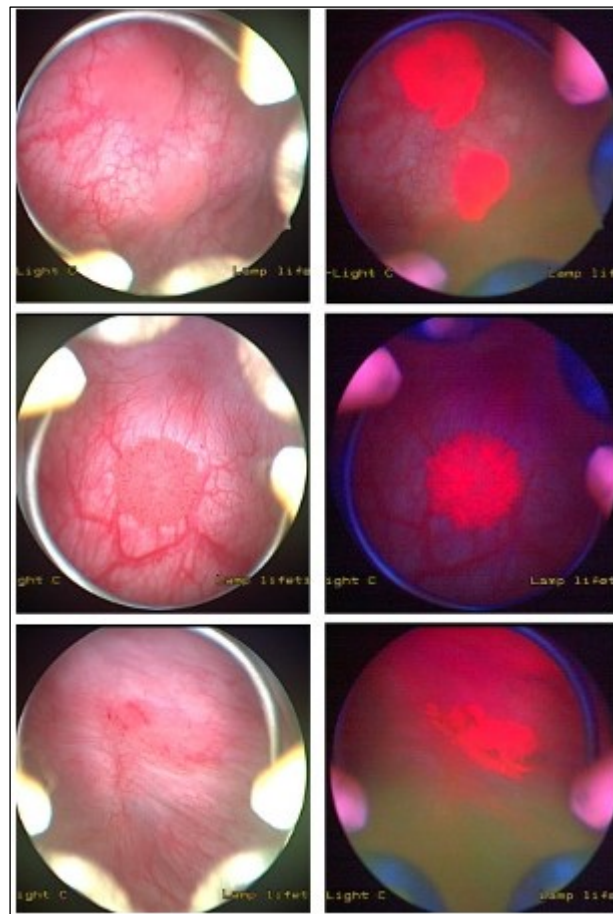


Abbildung 2: pTa Low-Grade Tumoren der Blase unter Weißlicht (linke Spalte) und unter PDD mit Hexaminolevulinat (rechte Spalte). Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Dirk Manski (27)

2.4.7 Narrow Band Imaging (NBI)

Das NBI ist eine erweiterte optische Technologie, welche kurzwelliges Licht zwischen 415 nm (blau) und 540 nm (grün) verwendet, um hypervaskularisiertes Gewebe darzustellen. (28) Das Licht durchdringt dabei die Blasenwand von luminal und wird vom Hämoglobin absorbiert, weshalb es Kapillaren sichtbar macht und einen guten Kontrast zur normalen Blasenoberfläche schafft. (28) In einigen Studien konnte eine höhere Tumordetektionsrate bei Biopsien und Resektionen nachgewiesen werden, welche unter NBI stattfanden. (2) Stanescu et al. führten eine prospektive Studie mit 260 Teilnehmerinnen und Teilnehmern durch und konnten, unter Verwendung von NBI, statistisch signifikant höhere Tumordetektionsraten nachweisen, als bei der konventionellen Weißlichtuntersuchung.

Insgesamt lag die Tumordetektionsrate in der Studie unter Verwendung von NBI bei 95,0 %, während sie bei der Verwendung konventionellen Weißlichts bei 84,2 % lag. (29) Bei den CIS war der Unterschied mit 95,3 % unter Verwendung von NBI versus 65,1 % bei der Verwendung konventionellen Weißlichts am signifikantesten, weshalb Patientinnen und Patienten mit einem CIS besonders von dieser Methode profitieren könnten. (29)

2.5 Klassifikation

Die aus der Diagnostik gewonnenen Ergebnisse werden nun dazu genutzt, um den Tumor möglichst genau zu klassifizieren. So können Aussagen bezüglich Therapie und Prognose getätigt werden. Neben der Differenzierung anhand des Gewebes, aus welchem der Tumor entstammt (Tumorentität), wird für die Einteilung der Tumorstadien (Tumorstaging) von Harnblasenkarzinomen die TNM Klassifikation genutzt. Sie gibt Auskunft über die anatomische Ausbreitung des Tumors im Gewebe. Das System des Tumorgradings gibt hingegen Auskunft über die Differenzierung der Tumorzellen zum Normalgewebe.

2.5.1 Staging durch die TNM Klassifikation

Die TNM Klassifikation wird von der Union International Contre le Cancer (UICC) herausgegeben und wurde 2017 in achter Version aktualisiert, wobei sich hinsichtlich der Klassifikation von Harnblasenkarzinomen keine Änderungen ergaben und die siebte Version aus dem Jahre 2009 weiterhin Gültigkeit hat. (4) Sie stellt das Staging, also die anatomische Ausbreitung des Malignoms im Körper, dar. Die TNM Klassifikation umfasst 3 Teilparameter, wobei „T“ die Ausbreitung des Primärtumors im Gewebe, „N“ den regionalen Lymphknotenbefall mit Tumormetastasen und „M“ eine mögliche Fernmetastasierung beschreibt. In Tabelle 1 ist die TNM Klassifikation für Harnblasenkarzinome aus dem „Leitlinienprogramm Onkologie“ dargestellt.

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Ta	Nicht-muskelinvasives

	papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor dringt in das subepitheliale Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in die Muscularis propria ein
T2a	Tumor dringt in die oberflächliche Muscularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt in die tiefe Muscularis propria ein (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in das perivesikale Gewebe ein
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch
T4	Tumor dringt in eines der folgenden Strukturen 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	Metastasen in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereichs (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten, oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der A. iliaca externa)
N2	Metastasen in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereichs

	(hypogastrische, obturatorische oder präsakrale Lymphknoten, oder Lymphknoten aus dem Bereich der A. iliaca externa)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der A. iliaca communis
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM Klassifikation für Harnblasenkarzinome. (Eigene Darstellung, modifiziert nach (9))

Die Stadien pTis, pTa und pT1 zählen zur Gruppe der NMIBCs, da erst ab dem Stadium pT2 die Harnblasenmuskulatur infiltriert wird. 70-75 % der Harnblasenkarzinome sind zum Diagnosezeitpunkt NMIBCs (2) (4) (21), von denen sich wiederum 10 % im Stadium pTis (CIS), 60 % im Stadium pTa und 30 % im Stadium pT1 befinden. (21) Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass pTis und pT1 Tumoren, im Gegensatz zu pTa Tumoren, ein höheres Malignitätspotential aufweisen, weshalb die Zusammenfassung dieser drei Tumorstadien in einer Gruppe eher suboptimal ist. (2) Zusätzlich fällt auf, dass das Stadium pT1, im Gegensatz zu den Stadien pT2-pT4, keine weitere Subklassifizierung hat. Viele pT1 Tumoren sind histopathologisch gesehen High-Grade Tumoren, welche ein hohes Potential zur Ausbreitung aufweisen und für welche 5-Jahres Progressionsraten von 20-40 % beschrieben werden. (30) Dabei konnte in Kohortenstudien nachgewiesen werden, dass die Invasion der Lamina propria, welche im Stadium pT1 erfolgt, ein prognostisch wichtiger Faktor ist, wobei ein optimales System für deren Subklassifizierung noch gefunden werden muss. (4)

2.5.2 Grading nach WHO und ISUP

Wie bereits erwähnt, liefert das Tumorgrading Informationen bezüglich der Zelldifferenzierung von Malignomen. Je höher eine Tumorzelle differenziert ist, desto ähnlicher ist sie dem ursprünglichen, nicht entarteten Gewebe. Je niedriger sie differenziert ist, desto unähnlicher ist sie jenem. Das ursprüngliche Grading System der World Health Organization (WHO) aus dem Jahre 1973 wurde 2004 von der International Society of Urological Pathology (ISUP) und der WHO gemeinsam überarbeitet und ist, trotz einer Aktualisierung im Jahre 2016, noch immer gültig, da sich die meisten publizierten Daten auf

die Klassifikationen von 1973 und 2004 stützen. (4) 1973 klassifizierte die WHO die Malignome im Grading System für Harnblasenkarzinome in drei Gruppen, wobei Grad 1 eine hochdifferenzierte, Grad 2 eine mäßig differenzierte und Grad 3 eine niedrig differenzierte Läsion darstellte. Seit 2004 werden papilläre Tumoren in drei Gruppen unterteilt. Als nicht maligne einzustufen sind demnach Tumoren mit dem Namen „papillary urothelial neoplasm of low malignant potential“ (PUNLMP, Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential). (5) Nicht-invasive Low-Grade Karzinome (low-grade papillary urothelial carcinoma) weisen eine Störung in ihrer Architektur oder der Schichtung des Urothels auf, wobei trotzdem eine zytologische Übereinstimmung zum normalen Urothel vorhanden ist. (5) Bei nicht-muskelinvasiven High-Grade Karzinomen (high-grade papillary urothelial carcinoma) tritt eine zusätzliche Schichtungsstörung auf. (5) Tumoren im Stadium pTis (CIS) sind von den papillären Tumoren in den Stadien pTa und pT1-pT4 abzugrenzen und werden separat klassifiziert. Es handelt sich hierbei um flache, oberflächliche High-Grade Läsionen des Urothels. Diese kommen oft multifokal und, neben der Blase, auch noch im oberen Harnabflussstrakt und der prostatistischen Urethra vor. (2) Die WHO veröffentlichte 2004 eine histologische Klassifikation in 5 Stadien. Dabei verdrängte die „Urotheliale Proliferation mit unsicherem malignem Potential“ (urothelial proliferation of uncertain malignant potential), welche ein verbreitertes Urothel ohne oder bis minimale zytologische Atypien beschreibt, den Begriff „Hyperplasie“. (31) Die urotheliale Dysplasie ist hingegen eine flache Läsion mit nennenswerten zytologischen und architektonischen Atypien, welche vermutlich präneoplastisch sind, die Kriterien für ein urotheliales CIS jedoch nicht erfüllen. (31) In Tabelle 2 ist die Klassifikation der drei genannten Grading Systeme zusammengefasst.

WHO Grading System von 1973
Urotheliales Papillom -Grad 1: Hoch differenziert -Grad 2: Mäßig differenziert -Grad 3: Niedrig differenziert
WHO Grading System von 2004 (=2016) für papilläre Läsionen
Urotheliales Papillom -Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential (PUNLMP) -Niedriggradiges nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom (Low-Grade) -Hochgradiges nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom (High-Grade)
WHO Grading System von 2004 für flache Läsionen
-Urotheliale Proliferation mit unsicherem malignem Potential -Reaktive Atypie (flache Läsion mit Atypien) -Atypie von unbekannter Signifikanz -Urotheliale Dysplasie -Urotheliales CIS (immer High-Grade)

Tabelle 2: Grading bei Harnblasenkarzinomen (Eigene Darstellung, modifiziert nach (2))

Zusätzlich zur histologischen WHO Klassifikation findet man für CIS in den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) noch eine klinische Klassifikation. Primäre CIS sind demnach isolierte, erstmalig aufgetretene CIS. Sekundäre CIS tauchen als Folgeläsion eines Tumors auf, welcher kein CIS darstellte. „Concurrent CIS“ tauchen in Anwesenheit eines beliebigen Tumors auf. (4)

2.6 Pathologie

Zusätzlich zum oben genannten Staging mittels der TNM Klassifikation und dem Grading, werden Tumoren noch anhand ihrer Entität definiert. 95 % aller Harnblasenkarzinome haben ihren Ursprung im Übergangsepithel (5) und sind folglich urotheliale Karzinome. Die restlichen 5 % teilen sich alle anderen Entitäten auf. (19) Im Folgenden soll nun die Pathologie der wichtigsten Harnblasentumoren, angefangen beim Urothelkarzinom, kurz erläutert werden.

2.6.1 Urothelkarzinom (11)

Urothelkarzinome können prinzipiell überall dort auftreten, wo Übergangsepithel vorhanden ist. Dies trifft auf die gesamten ableitenden Harnwege zu. Dabei weisen sie entweder ein papilläres (exophytisches) oder ein solides Wachstum auf, wobei sich die beiden Formen über verschiedene Vorstufen entwickeln. Das invasive papilläre Karzinom entsteht zunächst aus einer Hyperplasie des Urothels, woraus sich ein papilläres Karzinom entwickeln kann. Jenes kann dann invasiv werden und zusätzlich exophytische Anteile enthalten. Oft weist das papilläre Karzinom ein blumenkohlartiges Aussehen mit unregelmäßiger Oberfläche auf, wobei die umliegende Schleimhaut aufgrund einer Hyperämie entzündlich gerötet sein kann. Das invasive solide Karzinom entsteht zunächst aus einer Dysplasie, in deren Folge sich ein CIS entwickeln kann, welches bei Invasion der Schleimhaut zum invasiven soliden Karzinom wird und von flacher Gestalt ist. Sehr charakteristisch für beide Formen ist die Multizentrität. Die unterschiedliche Gestalt von papillären und soliden Karzinomen werden durch genetische Faktoren verursacht, deren Gemeinsamkeit eine Veränderung auf Chromosom 9 und deren Unterschied eine Mutation des Tumorsuppressorgens P53 auf Chromosom 17 ist, welche nur CIS und invasive Urothelkarzinome aufweisen. Bei den Low-Grade Tumoren zeigt sich eine erhöhte Anzahl an Zellschichten ohne Schichtungsstörungen, eine geringe Kernpleomorphie und eine genetische Stabilität, während sich bei den High-Grade Tumoren eine ausgeprägte Schichtungsstörung, Kernpleomorphie und genetische Instabilität zeigt.

2.6.2 Plattenepithelkarzinom (19)

Plattenepithelkarzinome sind in der westlichen Welt mit 3-5% die zweithäufigste Form des Harnblasenkarzinoms, wo sie meist auf dem Boden von chronisch-entzündlichen Prozessen und Irritationen innerhalb des Harntrakts, etwa durch Blasensteine oder Blasenverweilkatheter, entstehen. In Endemiegebieten von *Schistosoma haematobium* wie Ägypten oder Ländern des mittleren Ostens, ist eine chronische Infektion mit jenem Parasiten die Hauptursache von Plattenepithelkarzinomen der Harnblase. Hier stellen sie nicht nur den häufigsten histologischen Subtypen dar, sondern sind bei Männern sogar die häufigsten Malignome überhaupt.

2.6.3 Adenokarzinom (5) (19)

Adenokarzinome sind mit 0,5-2% die dritthäufigste Form des Harnblasenkarzinoms, wobei sie wiederum besonders in Endemiegebieten von *Schistosoma haematobium* beheimatet sind. Sie leiten sich vom Drüsenepithel ab und entstehen im Harntrakt vor allem aus Resten des Urachus am Blasendach, aus periprostatistischen oder periurethralen Drüsen und weisen meist ein solitäres Wachstum auf.

2.6.4 Sonstige (19)

Seltener können in der Harnblase noch kleinzellige Karzinome, Sarkome, Karzinosarkome, Paragangliome, entzündliche Pseudotumoren, Melanome und Lymphome auftreten. Kleinzellige Karzinome sind neuroendokrine Tumoren. Sarkome sind maligne mesenchymale Tumoren, während Karzinosarkome epitheliale und mesenchymale Anteile enthalten und daher histologisch eine Mischform zwischen Karzinomen und Sarkomen darstellen. Paragangliome entstehen aus Zellen des extraadrenalen paraganglionären Systems. Entzündliche Pseudotumoren sind benigne Neoplasien, welche inflammatorische und neoplastische Komponenten enthalten. Melanome treten in der Harnblase meist sekundär nach einem metastasierten Melanom der Haut auf, wobei auch seltene Fälle von primären Melanomen in der Harnblase und der weiblichen Urethra in der Literatur beschrieben sind. Ebenso treten Lymphome meist sekundär auf und stellen die Folge einer systemischen hämatologischen Erkrankung dar.

2.7 Therapie

Die aus der Diagnostik gewonnenen Erkenntnisse über den Tumor und dessen anschließende Klassifikation sind der Grundstein für die Therapie von Harnblasenkarzinomen. Es stehen verschiedene lokale und systemische Therapieschemata zur Verfügung. Wann welche Therapie zum Einsatz kommt, ist abhängig von den Eigenschaften des Tumors. Da das Harnblasenkarzinom eher im höheren Lebensalter auftritt, ist es außerdem wichtig, vorhandene Komorbiditäten und den Performance Status zu berücksichtigen. (32) Im Allgemeinen wird die Therapie des NMIBC vom MIBC unterschieden. Da aber, zusätzlich zum Staging, auch das Grading bei der Therapieplanung berücksichtigt wird, veröffentlichte die EAU onkologische Guidelines für die Therapie von NMIBC und MIBC, welche nach den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen immer wieder aktualisiert werden. Im

Folgenden sollen nun die verschiedenen Therapieoptionen von NMIBC und MIBC dargestellt werden.

2.7.1 Therapie von NMIBC

Laut den EAU Guidelines werden NMIBC nach einer Risikostratifizierung in 3 Gruppen unterteilt. Die Tumoren werden diesen, abhängig von ihrem Staging und Grading, zugeordnet. Die EAU bezieht sich hierbei auf die verfügbaren prognostischen Faktoren und insbesondere auf Risikotabellen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). (4) (33) Dabei wird zwischen Low-Risk, Intermediate-Risk und High-Risk Tumoren differenziert. Im Anschluss an die Zuordnung wird noch das entsprechende Therapieschema empfohlen. Tabelle 3 stellt die verschiedenen Tumoren, eingeordnet in ihre entsprechenden Risikogruppen, laut den EAU Guidelines dar.

Low-Risk Tumoren	Primäre, solitäre pTa G1 Tumoren (PUNLMP, Low-Grade), < 3 cm, kein CIS
Intermediate-Risk Tumoren	Alle Tumoren, die weder Low-Risk noch High-Risk Tumoren zugeordnet werden
High-Risk Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> • pT1 Tumoren • G3 Tumoren (High-Grade) • CIS • Multiple, rezidivierende und > 3 cm große pTa G1 oder G2 Tumoren (Low-Grade) <p>Zur höchsten Risikogruppe zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pT1 G3 Tumoren (High-Grade), die multipel und/oder > 3 cm groß und/oder rezidivierend sind, oder mit einem begleitenden CIS der Blase bzw. der prostatichen Urethra vorliegen • Tumoren, die histologisch keine Urothelkarzinome sind • Lymphovaskuläre Invasion

Tabelle 3: Risikostratifizierung von NMIBC laut EAU und EORTC (Eigene Darstellung, modifiziert nach (2) (4))

2.7.1.1 TURB

Die TURB ist der Goldstandard für die Diagnose und die Therapie von NMIBC, deren Genauigkeit und therapeutischer Erfolg jedoch von verschiedenen Variablen abhängig ist. (34)

2.7.1.1.1 Ziele der TURB

Die wichtigsten Ziele der TURB sind die Entfernung der makroskopisch sichtbaren Läsionen und die Klassifikation der Tumorart, des Tumorgradings und des Tumorstaging. (35) Durch die intraoperativen und pathologischen Erkenntnisse lassen sich wichtige Aussagen bezüglich der Prognose, weiterer Interventionen und der Nachsorgeuntersuchungen treffen. (35)

2.7.1.1.2 Durchführung der TURB

Die TURB kann in Spinalanästhesie oder Vollnarkose durchgeführt werden. (2) (4) Die EAU empfiehlt in ihren Guidelines eine systematische Durchführung der TURB, welche in Tabelle 4 dargestellt ist.

Einführen des Resektoskopes unter Sichtkontrolle und Inspektion der gesamten Urethra
Inspektion des gesamten Urothels der Blase
Biopsie der prostatistischen Urethra (wenn indiziert)
Cold-Cup Blasenbiopsien (wenn indiziert)
Resektion des Tumors
Anfertigen eines Operationsberichtes
Präzise Beschreibung der resezierten Probe für die pathologische Untersuchung

Tabelle 4: Systematische Schritte bei der TURB gemäß den EAU Guidelines (Eigene Darstellung, modifiziert nach (2) (4))

Die Empfehlungen in den EAU Guidelines für die Durchführung der individuellen Schritte der TURB sind in Tabelle 5 dargestellt.

Durchführung einer en-bloc Resektion oder einer fraktionierten Resektion, wobei außer bei pTa G1 Tumoren (Low-Grade), auf die Mitnahme des Detrusormuskels zu achten ist
Eine Kauterisation soll so weit wie möglich vermieden werden, um Gewebsschäden zu vermeiden
Abnormal aussehendes Urothel soll biopsiert werden
Normal aussehendes Urothel soll biopsiert werden, -wenn eine positive Zytologie vorliegt, -wenn exophytische High-Risk Tumoren erwartet werden.
Eine Biopsie der prostatistischen Urethra soll entnommen werden, -wenn ein Tumor im Blasenhalss vorliegt -wenn ein CIS vorliegt oder erwartet wird -wenn eine positive Zytologie ohne das Vorhandensein eines Blasentumors vorliegt -wenn Abnormalitäten in der prostatistischen Urethra sichtbar sind
Biopsien von abnormal aussehenden Bereichen in der prostatistischen Urethra und vor dem Blasenhalss (zwischen 5 und 7 Uhr), sollen mittels einer Resektionsschlinge entnommen werden. Bei primären NMIBC, bei denen keine Gewebsinvasion erwartet wird, kann eine Cold-Cup Biopsie mit einer Zange durchgeführt werden
Die Proben der verschiedenen Biopsien und Resektionen sollen den Pathologinnen und Pathologen in verschiedenen, gekennzeichneten Behältern zugeführt werden
Das Protokoll der TURB soll alle Schritte, den Umfang und die Vollständigkeit der Behandlung beschreiben

Tabelle 5: Individuelle Schritte bei der TURB gemäß den EAU Guidelines (Eigene Darstellung, modifiziert nach (2) (4))

2.7.1.1.3 Resektionstechnik der TURB

Detaillierte Empfehlungen bezüglich der idealen Resektionstechnik selbst sind leider wenig standardisiert (34) und so verweist die EAU bei der Wahl der Resektionsmethode auf die Größe und die Lokalisation des Tumors, sowie die Erfahrung der Operateurinnen und Operateure. (4) Generell wird die TURB mittels monopolarer oder bipolarer Elektrokauterisation durch eine Resektionsschlinge und unter Verwendung einer Spülflüssigkeit durchgeführt. Bei der monopolaren TURB fließt der Strom durch den Körper und wird anschließend über eine Elektrode an der Körperoberfläche ausgeleitet. Dabei muss eine elektolytfreie Spüllösung verwendet werden, da sonst die Gefahr einer intravaskulären

Hämolyse und einer Hyponatriämie droht. (36) Bei diesen Komplikationen spricht man auch von einem TUR-Syndrom. Als isotone Spüllösungen eignen sich Glycin, Sorbitol oder Mannitol. (36) Im Gegensatz zu den monopolaren Resektionsschlingen, können auch bipolare Resektionsschlingen verwendet werden, bei welchen der Strom direkt über das Instrument ausgeleitet wird. Die bipolare TURB scheint für eine bessere Probenqualität zu sorgen als die monopolare TURB, da sie weniger Gewebe verkohlt und nachweislich zu einer Reduktion von Obturatoriusstimulationen und Blasenperforationen führt. (36) Andererseits dürfen bei der bipolaren Resektion auch elektrolythaltige Spüllösungen verwendet werden, wobei sich die physiologische Kochsalzlösung als Mittel der Wahl etabliert hat, da sie günstig ist und eine gute Sicht ermöglicht. (36)

2.7.1.1.4 Fraktionierte TURB

Eine fraktionierte TURB bezeichnet die schichtweise Abtragung des Tumors. Dabei wird zuerst der exophytische Teil des Tumors, anschließend die Tumorbasis und abschließend noch das gesunde Gewebe im Durchmesser von 1 cm rund um das Tumorgewebe reseziert. (37) Bei der Resektion der Tumorbasis muss darauf geachtet werden, dass sich Detrusormuskel in der Probe befindet, da dessen Abwesenheit mit einer signifikant höheren Anzahl an Residualtumoren, Frührezidiven und Tumorunderstagingen assoziiert ist. (2) (4) (9) Eine Studie von Chamie et al. aus dem Jahre 2015, in der bei 1865 Patientinnen und Patienten mit NMIBC die Anwesenheit von Detrusormuskel im Resektat untersucht wurde, zeigte, dass dessen Anwesenheit einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patientinnen und Patienten hatte. (38) Dies war insbesondere bei High-Grade Tumoren festzustellen. (38)

2.7.1.1.5 Nicht fraktionierte TURB

Als nicht fraktionierte TURB, wird die Resektion des Tumors ohne die separate Resektion des Tumorrandes und des Tumorgrundes bezeichnet. Sie soll, laut dem Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, insofern technisch möglich, bei kleinen Tumoren angestrebt werden. (9) Laut EAU soll sie bei papillären Tumoren < 1 cm angewendet werden und Teile der darunterliegenden Blasenwand enthalten. (2) Theoretisch wäre zudem anzunehmen, dass sie zu einer geringeren Verschleppung zirkulierender Tumorzellen führt, als die fraktionierte Resektion. (39) Dabei kann sie mit mono- oder

bipolarem Strom, Thulium- oder Holmiumlaser durchgeführt werden und verspricht dabei eine gute Probenqualität mit der Anwesenheit von Detrusormuskel in 96-100% der Fälle. (4)

2.7.1.1.6 Ambulante Verschorfung

Die Verschorfung von kleinen papillären Rezidiven im ambulanten Setting kann bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangenen pTa G1 (Low-Grade) Tumoren die Therapiebelastung senken und eine Therapieoption sein. (2) (4) Donat et al. fanden in einer Studie heraus, dass die Verschorfung von Tumoren < 5 mm bei diesen Patientinnen und Patienten eine sichere und effektive Behandlungsmethode ist, während Cano-Garcia et al. dieses Kriterium auf eine Tumorgöße von < 10 mm und die Abwesenheit eines CIS erweiterten und dabei Sicherheit und Effizienz nachwiesen. (37)

2.7.1.1.7 Transurethrale Nachresektion

Zahlreiche Studien der letzten Jahre zeigten bei transurethralen Nachresektionen Residualtumorraten von 19-76 %, wobei die Residualtumoren in circa 80 % der Fälle an der primären Resektionsstelle gefunden wurden. (9) Das Fehlen von Muskulatur in der Probe gilt, außer bei pTa (Low-Grade) Tumoren, als Kriterium für eine inkomplette Resektion und ist die Hauptursache für das Understaging von Harnblasenkarzinomen. (9) Eine transurethrale Nachresektion sollte 2-6 Wochen nach der ersten TURB erfolgen und ist bei Patientinnen und Patienten mit pT1 Tumoren, großen oder multiplen Tumoren und nach einer inkompletten Erstresektion indiziert. (40) Dabei hat eine zu frühe Nachresektion den Nachteil, dass operationsbedingte Veränderungen der Blasenwand als verdächtige Läsionen fehlinterpretiert werden können, was bei deren Resektion das Perforationsrisiko der Harnblase erhöht. (9) Eine zu späte Nachresektion kann wiederum mit der postoperativen Therapie bzw. mit der 3-Monatszystoskopie interferieren. (9)

2.7.1.1.8 Probleme und Komplikationen bei der TURB

Die Ziele der TURB können aufgrund verschiedener Faktoren wie einer schlechten Sicht, der Tumorgöße oder der Tumorlokalisation, dem Vorliegen multipler Läsionen, einer unerfahrenen Operateurin bzw. einem unerfahrenen Operateur, oder dem Auftreten von Komplikationen wie Blutungen oder Blasenperforationen oft nicht erreicht werden. (37) (41)

Weiters kann es zu einer Infektion und zu einer Einnistung gelöster Krebszellen in die Blasenwand kommen. (33) Eine inadäquate Tumorresektion führt zudem zu frühen Tumorrezidiven und einem ungenauen Tumorstaging. Hierzu verglich die EORTC sieben verschiedene randomisiert kontrollierte Studien bezüglich der ersten Nachsorgezystoskopie nach einer TURB. Man stellte, trotz vergleichbarer Tumormerkmale, erhebliche Unterschiede bezüglich der Rezidivrate fest, was man letztlich auf die Qualität der TURB zurückführte. (41)

2.7.1.2 Intravesikale Single-Shot Chemotherapie

Auch wenn bei der initialen TURB augenscheinlich der komplette Tumor reseziert wird, besitzen NMIBC, wie schon erwähnt, ein sehr hohes Progressionspotential und hohe Rezidivraten, weshalb in vielen Fällen eine aggressivere Therapie indiziert ist. (42) Bei der intravesikalen Single-Shot Chemotherapie handelt es sich um die einmalige intravesikale Instillation eines Chemotherapeutikums, welche direkt im Anschluss an die TURB erfolgt. Das Ziel dieser Maßnahme ist die Zerstörung der in der Harnblase zirkulierenden Resttumorzellen und eventuell vorhandenen Mikroläsionen, sowie eine medikamentöse Ablation der Residualtumorzellen an der Resektionsstelle. (2) (4) In verschiedenen Publikationen konnte eine Senkung der Rezidivrate um bis zu 50 % nachgewiesen werden. (43) Die EAU nennt eine Reduktion der 5-Jahres Rezidive um 15 %, was dazu führte, dass die intravesikale Single-Shot Chemotherapie direkt im Anschluss an die TURB in die Guidelines der EAU aufgenommen wurde und für alle Low-Risk Patientinnen und Patienten (nach EORTC) empfohlen wird. (39) (43) Die Therapie bei diesen Patientinnen und Patienten gilt nach der einmaligen Frühinstillation als beendet. (9) Zusätzlich konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass nicht nur Low-Risk, sondern auch Intermediate-Risk Patientinnen und Patienten (nach EORTC) mit multiplen Läsionen von einer solchen Therapie profitieren können. (39) (43) Bei diesen Patientinnen und Patienten ist allerdings eine Erhaltungstherapie indiziert, welche weitere intravesikale Instillationen eines Chemotherapeutikums oder von BCG enthält. (9) Bezüglich der Länge und der Frequenz der intravesikalen Chemotherapie gibt es noch immer Kontroversen, wobei die verfügbare Evidenz eine Therapiedauer von über einem Jahr nicht empfiehlt. (4) Der Instillation von Mitomycin C, Epirubicin oder Pirarubicin, konnte ein positiver Effekt nachgewiesen werden, wobei deren Instillation so schnell als möglich (am besten innerhalb der ersten beiden Stunden nach der TURB) erfolgen sollte, da sich die zirkulierenden Tumorzellen

sonst in der Blasenwand einnisten können und dann mit extrazellulärer Matrix bedeckt werden. (4) Allerdings ist die unmittelbare postoperative intravesikale Instillation eines Zytostatikums nicht als harmlos anzusehen, da die Substanz, beim Vorliegen einer Blasenperforation oder einer Beinahe-Blasenperforation, in Berührung mit intra- bzw retroperitonealen Strukturen kommt, was zu schweren Komplikationen führen kann. (43)

2.7.1.3 Intravesikale BCG-Instillation

Im Gegensatz zur Single-Shot Chemotherapie, welche direkt im Anschluss an die TURB erfolgt, wird die BCG-Instillation nicht im Rahmen der TURB durchgeführt. Bei der intravesikalen BCG-Instillation handelt es sich um eine adjuvante Immuntherapie, bei welcher der Tuberkuloseimpfstoff Bacillus Calmette-Guérin verwendet wird. BCG ist ein Bakterium, welches ursprünglich als Lebendimpfstoff für Tuberkulose entwickelt wurde. Mittlerweile findet sich BCG nicht mehr im Österreichischen Impfplan und ist in Österreich, aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der stark gesunkenen Tuberkuloseinzidenz, nicht mehr als Impfstoff zugelassen und erhältlich. (44) Der genaue Wirkmechanismus von intravesikal appliziertem BCG bei Harnblasenkarzinomen ist noch nicht ganz geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass Fibronektin hierbei eine entscheidende Rolle spielt, da BCG über Fibronektin an das Urothel und die Tumorzellen bindet und so eine Immunreaktion auslöst. (45) In verschiedenen Metaanalysen und systematischen Reviews randomisierter Studien, konnte der BCG-Instillation, im Vergleich zur TURB alleine, eine signifikante Senkung der Rezidivrate nachgewiesen werden. (9) Duchek et al. konnten außerdem zeigen, dass die BCG-Instillation eine effektivere Rezidivprophylaxe darstellt, als die adjuvante Instillation von Epirubicin und Interferon-alpha. (46) Bezüglich des Progressionsrisikos gibt es jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Therapien. (46) Für Patientinnen und Patienten mit primären Harnblasenkarzinomen im Intermediate-Risk Stadium (nach EORTC) ist eine intravesikale Erhaltungstherapie mit einem Chemotherapeutikum oder BCG indiziert, wobei für Patientinnen und Patienten mit Rezidiven im Intermediate-Risk Stadium (nach EORTC) die BCG-Instillationstherapie für mindestens ein Jahr indiziert ist. (2) (9) Bei Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinomen im High-Risk Stadium (nach EORTC) ist die BCG-Instillation empfohlen, wobei sie aus einer Induktionsphase besteht, welche nach kompletter Remission noch mindestens 1 bis maximal 3 Jahre fortgesetzt und deren Erfolg histologisch mittels TURB und Urinzytologie gesichert werden sollte. (9) Die intravesikale BCG-Instillation ist mit mehr Nebenwirkungen vergesellschaftet, als die intravesikale

Chemotherapie, wobei ernsthafte Nebenwirkungen bei unter 5 % der Patientinnen und Patienten auftreten und in der Regel gut behandelt werden können. (2) (4) Die Hauptkomplikationen können nach systemischer Aufnahme von BCG auftauchen, weshalb es absolute Kontraindikationen für dessen Instillation gibt. Dazu gehören BCG-Instillationen innerhalb von 2 Wochen nach der TURB, nach traumatischer Katheterisierung und bei Patientinnen und Patienten mit sichtbarer Hämaturie oder symptomatischen Harnwegsinfekten. (2) Beispiele für lokale Nebenwirkungen der BCG-Instillation sind eine Hämaturie und Symptome einer Zystitis, einer granulomatösen Prostatitis und Epididymo-orchitis, während als systemische Nebenwirkungen Abgeschlagenheit, Arthralgien, Arthritiden, allergische Reaktionen und Fieber bis hin zur Sepsis auftreten können. (4)

2.7.1.4 Radikale Zystektomie bei NMIBC

Auch bei der Behandlung von NMIBC kann die radikale Zystektomie eine Therapieoption sein. Laut EAU ist sie für Patientinnen und Patienten mit High-Risk Tumoren eine Therapieoption und kann anstatt der BCG-Instillation durchgeführt werden. (8) Die S3-Leitlinie empfiehlt eine frühzeitige Zystektomie, wenn es nach einer BCG-Therapie unter Hochrisikokonstellationen zu Frührezidiven kommt bzw. der Tumor persistiert. (9) Dabei muss jedoch der potentielle Benefit der radikalen Zystektomie mit dem Operationsrisiko, der erhöhten Morbidität und deren Einfluss auf die Lebensqualität abgewogen werden. (2)

2.7.2 Therapie von MIBC

Wie bei den NMIBC, stehen für die Therapie von MIBC verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, welche nun kurz dargestellt werden.

2.7.2.1 Radikale Zystektomie bei MIBC

Die Standardtherapie bei MIBC ist die radikale Zystektomie. (2) (9) (21) (32) Sie stellt mit der simultanen Entfernung der Beckenlymphknoten den Goldstandard in der evidenzbasierten Medizin dar und ist mit einer guten Langzeitprognose vergesellschaftet. (47) (48)

2.7.2.1.1 Präoperative Einschätzung vor der radikalen Zystektomie

Trotz der guten Langzeitprognose, ist die radikale Zystektomie ein großer Eingriff, bei dem mit einer Frühkomplikationsrate von 58 % in den ersten 3 postoperativen Monaten gerechnet werden muss. (9) Zu deren häufigsten Vertretern zählen Wundinfektionen, Harnwegsinfekte, thrombembolische oder kardiopulmonale Ereignisse und ein postoperativer Ileus. (9) Das biologische Alter und vorhandene Komorbiditäten sind wichtige Kriterien zur Abschätzung des peri- bzw. postoperativen Risikos. Dabei hat sich zur Risikostratifizierung des postoperativen Risikos die Clavien-Klassifikation durchgesetzt. (9) Von der EAU wird zusätzlich zur Clavien-Klassifikation der Charlson Comorbidity Index empfohlen, da er ein unabhängiger prognostischer Faktor für die perioperative, die krebsspezifische und die Gesamtmortalität ist. (23) Ohne neoadjuvante Therapie, soll die radikale Zystektomie, bei Patientinnen und Patienten mit MIBC, innerhalb der ersten 3 Monate nach der Diagnose stattfinden, da sonst mit einer schlechteren Überlebensrate zu rechnen ist. (8)

2.7.2.1.2 Operationsstrategien bei der radikalen Zystektomie

Standardmäßig wird die Resektion der Harnblase offen und unter Entfernung der unmittelbar angrenzenden Harnorgane und der pelvinen Lymphknoten angestrebt. (9) Dabei kommt der Entfernung der Lymphknoten eine wichtige Rolle zu. Eine erweiterte Lymphknotendissektion bis zur Höhe der Aortenbifurkation geht hier, im Vergleich zu einer normalen oder gar limitierten Lymphknotendissektion, mit einer höheren Überlebensrate einher. (8) Beim Mann werden zusätzlich zur Harnblase auch Prostata, Samenbläschen, distale Harn- und Samenleiter entfernt und bei der Frau entnimmt man zusätzlich Uterus, Adnexe, distale Harnleiter und Anteile der vorderen Vaginalwand. (9) Die Zystektomie kann alternativ auch laparoskopisch (konventionell oder roboterassistiert) durchgeführt werden, wobei diese Methoden, im Vergleich zur offenen Operation, einerseits eine kürzere Hospitalisierungszeit und einen geringeren Blutverlust, andererseits aber eine längere Operationsdauer und höhere Kosten mit sich bringen. (23) Trotzdem bestimmt die Erfahrung der Chirurgeninnen und Chirurgen und nicht die gewählte Operationstechnik das Outcome der Patientinnen und Patienten, weshalb eine hohe Fallzahl nachweislich die Morbidität und Mortalität reduziert und somit den wichtigsten Qualitätsindikator darstellt. (2) (23) Da im Operationsgebiet viele Strukturen des autonomen Nervensystems verlaufen, kann die intraoperative Schonung der sympathischen und parasympathischen Nerven zum Erhalt der

Sexual- und der Sphinkterfunktion führen, wobei in verschiedenen Publikationen darauf hingewiesen wird, dass deshalb kein schlechteres onkologisches Ergebnis zu erwarten ist.

(4) (9)

2.7.2.1.3 Postoperative Harnableitung nach der radikalen Zystektomie

Nach der radikalen Zystektomie ist eine Form der Harnableitung nötig, welche mit oder ohne Erhaltung der Kontinenz möglich ist. Die Auswahl der geeigneten Form ist abhängig vom Performance State, vorbestehenden Komorbiditäten und dem Alter. (8) Für die inkontinente Harnableitung kann eine Ureterokutaneostomie durchgeführt werden, bei welcher der Harn über die Harnleiter durch ein Stoma in der Bauchdecke ausgeleitet wird. Sie ist die einfachste Form der inkontinenten Harnableitung und geht mit einer relativ niedrigen Komplikationsrate und kürzeren Operations- und Hospitalisierungszeiten einher. (23) Deshalb findet sie vor allem bei Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenen palliativen Tumorstadien Anwendung. (9) Die nächste Option stellt ein Conduit dar, welches aus Dünndarm oder Dickdarm isoliert wird und den Harn über ein Stoma in der Bauchdecke ausleitet. Dabei ist das Ileum-Conduit die verbreitetste Methode der inkontinenten Harnableitung. (9) Bei der kontinenten Harnableitung ist die kutane Harnableitung durch ein Pouch eine Option. Hierbei wird ein Niederdruckreservoir aus verschiedenen Darmanteilen gebildet, welches antirefluxiv an die Ureteren implantiert wird und dann durch Fremd- oder Selbstkatheterismus entleert werden kann. (9) Eine weitere Form der kontinenten Harnableitung, stellt die transrektale Harnableitung durch eine Ureterosigmoideostomie dar, welche jedoch mit einigen Komplikationen, wie einer Verschlechterung der Nierenfunktion, rezidivierenden Harnwegsinfekten, metabolischen Problemen und dem Auftreten von Sekundärmalignomen im Bereich der Anastomose, verbunden ist. (9) (23) Der orthotope Harnblasenersatz durch die Herstellung einer Neoblase aus Anteilen des Dünndarms, ist eine weitere Form der kontinenten Harnableitung. (8) (9) (23) Hierbei wird der Harnröhrenstumpf mit der Neoblase anastomosiert, weshalb eine kontrollierte Urinabgabe durch die Urethra gewahrt werden kann. (21) Es gibt keine klare Empfehlung, welche Form der postoperativen Harnableitung nach einer radikalen Zystektomie gewählt werden soll, da die Art der postoperativen Harnableitung das onkologische Outcome der Patientinnen und Patienten nicht beeinflusst. (8) Die meisten Zentren bevorzugen jedoch den orthotopen Blasenersatz mit einer Neoblase oder aber den Pouch, wobei bei beiden Methoden bevorzugt Teile des Ileums verwendet werden. (23)

2.7.2.1.4 Neoadjuvante Chemotherapie bei der radikalen Zystektomie

Trotz der operativen Fortschritte bleibt die Gesamtprognose bei Patientinnen und Patienten, welche sich einer alleinigen radikalen Zystektomie unterzogen haben, suboptimal. (21) In einer Langzeitstudie der University of Southern California mit über 1000 Patientinnen und Patienten, welche an einem MIBC litten und sich einer radikalen Zystektomie mit Lymphknotendisektion unterzogen, zeigten nur 7 % Lokalrezidive, wohingegen bei 22 % Fernmetastasen detektiert werden konnten. (21) Dies kann als Indiz für das Vorhandensein von Mikrometastasen zum Operationszeitpunkt gewertet werden. Patientinnen und Patienten mit Mikrometastasen, welche auf eine neoadjuvante Chemotherapie ansprechen und anschließend keine positiven Lymphknoten oder Fernmetastasen mehr aufweisen, können mit einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens rechnen, während Patientinnen und Patienten ohne Mikrometastasen durch die neoadjuvante Chemotherapie oft übertherapiert werden. (8)

2.7.2.1.5 Neoadjuvante Radiotherapie bei der radikalen Zystektomie

Die Literatur über die präoperative Bestrahlung bei Harnblasenkarzinomen ist eher spärlich, bietet zum Teil verschiedene Resultate und ist als alleiniges Mittel nur für das pathologische Downstaging von Tumoren effektiv. (21) Ein solches Downstaging kann bei operablen MIBC mit einer Gesamtdosis von 45-50 Gray (fraktioniert in Dosen von 1,8-2 Gray) nach 4-6 Wochen erreicht werden. (23)

2.7.2.1.6 Adjuvante Chemotherapie bei der radikalen Zystektomie

Aufgrund mangelnder Evidenz steht die adjuvante Chemotherapie noch immer zur Debatte und wird nur unregelmäßig verwendet. (8) Patientinnen und Patienten, welche keine neoadjuvante Chemotherapie erhielten und sich im Tumorstadium 3 oder 4 befinden und Lymphknotenmetastasen aufweisen, sollte jedoch eine adjuvante, auf Cisplatin basierende, Kombinationstherapie angeboten werden. (9) (23) Da die potentielle Therapie erst nach der radikalen Zystektomie stattfindet und das pathologische Tumorstaging dann bekannt ist, wird eine Überbehandlung vermieden. (23) Außerdem wird die Zystektomie nicht verzögert. Ein Nachteil ist hingegen die erhöhte Morbidität nach der Zystektomie, welche eine adjuvante Chemotherapie verzögern oder gar unmöglich machen kann. (21)

2.7.2.1.7 Palliative Zystektomie

Die Zystektomie kann, neben der kurativen, auch eine palliative Zielsetzung haben. So können Patientinnen und Patienten von schweren Tumorkomplikationen wie Blutungen, starken Schmerzen oder einem Harnstau entlastet werden. (49) Allerdings ist die Operation mit der größten Morbidität aller Optionen verbunden und soll erst durchgeführt werden, wenn die anderen Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sind. (8) Trifft diese Voraussetzung zu, kann eine palliative Zystektomie auch bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinomen angewendet werden. (9)

2.7.2.2 Blasenerhaltende Therapien

Die radikale Zystektomie und die postoperative Harnableitung gehen mit hohen Morbiditätsraten einher, weshalb der Wunsch nach der Erhaltung der Blasenfunktion zur Entwicklung optionaler Therapieschemata führte. (21) Blasenerhaltende Therapien sind beim MIBC dann nötig, wenn Patientinnen und Patienten nicht operiert werden können, oder eine Operation ablehnen. (32) Hierfür stehen verschiedene isolierte und kombinierte Therapieschemata zur Verfügung.

2.7.2.2.1 TURB bei MIBC

Die TURB bei MIBC ist dann eine therapeutische Option, wenn der Tumor auf die oberflächliche Muskelschicht (Stadium T2a) limitiert ist, Kontrollbiopsien bezüglich invasiver Tumorresiduen negativ sind und die betroffenen Patientinnen und Patienten für eine Zystektomie oder eine trimodale Therapie untauglich sind oder diese ablehnen. (23) Salsona et al. untersuchten in einer nichtrandomisierten prospektiven Studie an 133 selektierten Patientinnen und Patienten das 15-Jahres Follow-up nach einer radikalen TURB mit negativen Biopsien. Dabei wiesen 30 % ein rezidivierendes NMIBC und 30 % eine Progression auf, wobei das krebsspezifische Überleben nach 5, 10 und 15 Jahren bei 81,9 %, 79,5 % und 76,7 % lag. (8)

2.7.2.2.2 Externe Strahlentherapie bei MIBC (8)

Die externe Strahlentherapie mit einer Strahlendosis von 60-66 Gray stellt bei Patientinnen und Patienten mit MIBC, die für eine Operation untauglich sind, eine weitere kurative

Option dar. Hierbei liegt das 5-Jahres Überleben zwischen 30-60 % und das krebsspezifische 5-Jahres Überleben zwischen 30-50 %.

2.7.2.2.3 Chemotherapie bei MIBC

Die isolierte Anwendung einer Chemotherapie bei MIBC führt nur selten zu dauerhaften Remissionen und sollte daher nicht als alleinige Therapie mit kurativer Zielsetzung angeboten werden. (23) Eine wichtigere Rolle kommt ihr als Radiosensibilisator zu, wobei die Cisplatin-basierte Chemotherapie oder die Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C im Rahmen einer simultanen Radiochemotherapie empfohlen wird. (9) Die Cisplatin-basierte Kombinationstherapie ist die aktuelle Standardtherapie bei fortgeschrittenem und metastasiertem Harnblasenkarzinom. (50) (51) Sie beinhaltet eine Kombination von Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin und zeigt im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Cisplatin signifikante Verbesserungen des Therapieansprechens und der Gesamtüberlebenszeit. (50) Für Patientinnen und Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten, welche für eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie ungeeignet sind, konnten Benefits bei Alternativtherapien mit Paclitaxel, Gemcitabin und Carboplatin nachgewiesen werden. (50)

2.7.2.2.4 Lokal konservative Therapie bei MIBC (32)

Die lokal konservative Therapie bei MIBC besteht aus der TURB, gefolgt von einer Radiotherapie. In der Literatur werden Angaben für das 5-Jahres Gesamtüberleben von 20-40 % und das krankheitsspezifische Überleben von 31-56,8 % gefunden. Da diese, im Vergleich zur trimodalen Therapie, signifikant schlechtere Heilungsraten darstellen, wird die lokal konservative Therapie nur bei Patientinnen und Patienten, die aus medizinischen Gründen von einer Chemotherapie ausgeschlossen werden müssen, angewendet.

2.7.2.2.5 Trimodale Therapie bei MIBC

Die Trimodale Therapie bei MIBC besteht aus der TURB mit anschließender Radiochemotherapie. Sie versucht zwar die Harnblase zu erhalten, allerdings muss bei einem Therapieversagen oder dem Auftreten eines Rezidivs dennoch eine radikale Zystektomie durchgeführt werden. (47) Für das 5-Jahres Gesamtüberleben werden in der Literatur Angaben von 50-63 % gefunden, wobei bei 70 % der überlebenden Patientinnen und

Patienten die Harnblase erhalten werden konnte. (32) In vielen Fällen wird dabei Cisplatin, Fluoruracil oder Gemcitabin als Zytostatikum verwendet, da ihnen eine etablierte Rolle als Radiosensitizer zukommt und deren Fehlen mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist. (8) Zusammenfassend spricht eine wachsende Anzahl an Daten dafür, dass die Trimodale Therapie zu einem akzeptablem Outcome führt und für eine selektierte Gruppe von Patientinnen und Patienten eine sinnvolle Behandlungsoption darstellt. (47) Besonders geeignet sind dabei Patientinnen und Patienten mit frühen Tumoren ohne Hydronephrose oder begleitendem CIS, bei denen die TURB zur möglichst kompletten Tumorentfernung führt. (9)

2.7.2.2.6 Immuntherapie

Die Immuntherapie ist eine gezielte Therapie von Krebserkrankungen, deren eingesetzte Substanz, im Gegensatz zu konventionellen Zytostatika, gezielt die umprogrammierten Krebszellen angreift und diese zerstört. Beispielsweise haben Patientinnen und Patienten mit einer Überexpression von „Epidermal Growth Factor Receptor“ (EGFR) eine insgesamt schlechtere Prognose, als Patientinnen und Patienten ohne diese Überexpression. (50) EGFR spezifische Tyrosinkinase-Inhibitoren, wie Gefitinib, Sorafenib und Lapatinib, sollen beim metastasierten Harnblasenkarzinom die Überexpression von EGFR hemmen und versprechen in Studien bereits vielversprechende Ergebnisse. (50) Weiters haben Patientinnen und Patienten mit einer hohen Expression an „Programmed Cell Death 1 Ligand 1“ (PD-L1) eine schlechtere Prognose, als Patientinnen und Patienten ohne diese Überexpression. (48) Die Therapie mit dem PD-L1-Inhibitor Pembrolizumab stellt, bei Überexpression von PD-L1, eine Therapiealternative zur Firstline Therapie mit einem platinhaltigen Chemotherapeutikum dar und ist bei Progression unter einer Chemotherapie für alle Patientinnen und Patienten empfohlen. (48) Den neuesten Studien zufolge, weist die neoadjuvante Immuntherapie ähnliche pCR-Raten (Rate des pathologischen Gesamtansprechens), aber weniger Nebenwirkungen auf, als die neoadjuvante Chemotherapie. (51) Somit ist sie besonders für Patientinnen und Patienten, welche für eine platinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind, eine hoffnungsvolle Alternative. (51)

2.7.2.2.7 Therapie von Knochenmetastasen

In der Literatur wird die Prävalenz von Knochenmetastasen beim muskelinvasiven bzw. metastasierten Harnblasenkarzinom mit 30-40 % angegeben, weshalb skelettale Komplikationen häufig sind. (8) Diese umfassen, neben Schmerzen und einer massiven Einschränkung der Lebensqualität, auch eine erhöhte Mortalität. (23) Der monoklonale Antikörper Denosumab und das Bisphosphonat Zoledronat zeigten in Studien ähnlich gute Ergebnisse bezüglich skelettaler Komplikationen. (8) Aufgrund möglicher Nebenwirkungen, vor allem einer Hypokalzämie, ist jedoch eine aggressive Substitution mit Kalzium und Vitamin D3 durchzuführen. (8) (23)

2.8 Nachsorge

2.8.1 Nachsorge bei NMIBC

Aufgrund des erwähnten Progressionspotentials und der hohen Anzahl an Rezidiven, bedarf es bei Harnblasenkarzinomen einer guten Nachsorge. Hierzu zählen standardmäßig die Zystoskopie und die Zytologie. (52) Dabei sollte die erste Zystoskopie 3 Monate nach der TURB und die folgenden Zystoskopien adaptiert nach dem individuellem Progressions- und Rezidivrisiko stattfinden. (52) Diese risikoadaptierte Einteilung in Low-, Intermediate- und High-Risk Tumoren bezieht sich wiederum auf die Kriterien der EORTC und regelt das Nachsorgeschema und die Untersuchungsintervalle. (9) Bei Low-Risk Tumoren (nach EORTC) ist, bei unauffälliger erster Zystoskopie nach 3 Monaten, eine weitere Zystoskopie 9 Monate später und danach in Intervallen von 12 Monaten für insgesamt 5 Jahre indiziert. (4) Aufgrund des geringen Rezidivrisikos nach 5 tumorfreien Jahren, kann bei Low-Risk Tumoren (nach EORTC) nach dieser Zeit in Erwägung gezogen werden, das Intervall der zystoskopischen Kontrollen zu verlängern oder die Zystoskopie durch weniger invasive Maßnahmen zu ersetzen. (2) Im Gegensatz dazu, sind Rezidive bei Intermediate- und High-Risk Tumoren (nach EORTC) auch nach 10 Jahren nicht unüblich und es wird eine lebenslange Nachsorge empfohlen. (2) Diese umfasst bei Intermediate-Risk Tumoren (nach EORTC) die zystoskopische Kontrolle alle 3 Monate im ersten Jahr, alle 6 Monate im zweiten und dritten Jahr und ab dem vierten Jahr einmal jährlich. (9) Bei High-Risk Tumoren (nach EORTC) umfasst die zystoskopische Kontrolle ein Intervall von 3 Monaten in den ersten 2 Jahren, 6 Monate im dritten und vierten Jahr und ab dem fünften Jahr sollen sie jährlich stattfinden. (9) Eine ergänzende urinzytologische Verlaufskontrolle sollte bei

Intermediate- und High-Risk Tumoren (nach EORTC) durchgeführt werden (52), da sie besonders für High-Grade Tumoren eine hochspezifische urinbasierte Diagnosemethode darstellt. (9) Bei suspekter Zystoskopie oder positiver Urinzytologie sollte eine Blasenbiopsie durchgeführt werden. (2) Als bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des Harnblasenkarzinoms ist einmal jährlich eine CT-Urographie des oberen Harntraktes bei High-Risk Tumoren empfohlen (4), wobei alternativ dazu auch ein MRT durchgeführt werden kann. (9) Trotz der noninvasiven diagnostischen Möglichkeiten, ist die Zystoskopie als Verlaufskontrolle keinesfalls zu ersetzen. (52)

2.8.2 Nachsorge bei MIBC

Das gewählte Nachsorgeprogramm bei MIBC hängt von der vorherigen Behandlung ab und unterscheidet sich bei einer radikalen Zystektomie mit Harnableitung deutlich von der Nachsorge nach blasenerhaltender Therapie. (9) Neben der onkologischen Nachsorge, stehen auch Komplikationen der Harnableitung nach radikaler Zystektomie im Vordergrund, deren Rate im Allgemeinen mit der Zeit steigt. (52)

2.8.2.1 Nachsorge nach kurativ angesetzter radikaler Zystektomie

Nach einem diagnostizierten Lokalrezidiv beträgt die mittlere Überlebensrate, trotz begleitender Therapie, nur 4 bis 8 Monate. (50) Dabei können Fernmetastasen nach einer radikalen Zystektomie auch ohne Lokalrezidive auftreten, wobei sie vorwiegend Knochen, Leber und die Lunge befallen. (50) Potentielle Tumorrezidive sollen bei Patientinnen und Patienten nach radikaler Zystektomie mit Harnableitung mittels Bildgebung erkannt werden, zu welcher ein CT Abdomen und ein CT Thorax mit Kontrastmittel, oder alternativ ein MRT bzw. eine Knochenszintigraphie, gehören. (9) Die häufigsten Komplikationen nach der radikalen Zystektomie sind symptomatische Harnwegsinfekte, Urolithiasis, Stenosen der ureterointestinalen Anastomosen mit potentiell Verlust der Nierenfunktion und Probleme mit dem Conduit oder der Neoblase. (50)

2.8.2.2 Nachsorge nach Radio-(Chemo-) Therapie (9)

Die Nachsorge nach einer multimodalen Therapie unterscheidet sich von der Nachsorge nach radikaler Zystektomie, durch das Vorhandensein der Harnblase. Wie bei der Nachsorge

von NMIBC sind deshalb Kontrollzystoskopien indiziert, welche vom ersten bis zum dritten Jahr alle 3 Monate, im vierten und im fünften Jahr alle 6 Monate und ab dem sechsten Jahr einmal jährlich durchgeführt werden sollten.

3 Studienziel

Ziel dieser Diplomarbeit war die Erstellung einer eigenen Datenbank mit anschließender retrospektiver Datenanalyse, um den Einfluss der Resektionsmethode auf die Residualtumorrare darzustellen. Obwohl die Guidelines der EAU bezüglich der Therapie von NMIBC sehr detailliert sind, gibt es für die Wahl der idealen Resektionstechnik bis dato keine klaren Empfehlungen und es wird lediglich auf die Größe und die Lokalisation des Tumors, sowie die Erfahrung der Operateurinnen und Operateure verwiesen. (4) (34) Der führende Qualitätsindikator der Studie ist, wie oben schon genannt, die Residualtumorrare. Indikationen für eine geplante Nachresektion stellen in unserer Studie eine inkomplette Erstresektion (z.B. bei Komplikationen oder aufgrund des intraoperativen Eindrucks der Operateurinnen und Operateure), das Vorhandensein von High-Grade Tumoren und das Fehlen von Lamina Muscularis propria in der Probe dar. Als Residualtumor wurde ein positiver Befund in der geplanten Nachresektion innerhalb von 6 Wochen angesehen. Der Fokus der Studie liegt auf den oberflächlichen pTa Tumoren, welche auf das Endothel beschränkt sind und die Lamina propria nicht infiltrieren. Die spezielle Betrachtung der pTa Tumoren liegt an der ohnehin standardmäßigen Nachresektion der pT1 Tumoren und der abweichenden Behandlungsmethode der pTis Tumoren, welche durch eine BCG-Instillation und nicht durch eine TURB behandelt werden. (2) (4) Somit wäre eine statistische Analyse dieser beiden Gruppen nicht zielführend, während die pTa Tumoren bezüglich ihres Rezidiv- und Progressionsrisikos in der Diskussion stehen. Außerdem untersuchten wir den Einfluss verschiedener Parameter, welche laut Literatur einen Einfluss auf die Residualtumorrare haben. Dazu gehören Geschlecht, Lebensalter, Tumorgrading, Größe und Anzahl der Tumoren und die postoperative intravesikale Single-Shot-Chemotherapie (ja/nein). (53) So sollten Patientinnen und Patienten mit einem höheren Risiko für eine positive Nachresektion von Patientinnen und Patienten mit einem geringeren Risiko für eine positive Nachresektion abgegrenzt werden.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Primär in die Studie inkludiert wurden all jene Patientinnen und Patienten, welche sich im Zeitraum vom 01.01.2010-31.01.2018 an der Universitätsklinik für Urologie Graz, einer oder mehrerer TURBs unterzogen haben. Nach Fertigstellung der eigens angelegten Datenbank, wurde der Datensatz exportiert und mittels des Statistikprogramms SPSS ausgewertet. Die Patientinnen und Patienten erhielten vor Beginn der Studie eine Patienten ID zur Verschlüsselung der Daten, um so eine Rückverfolgung unmöglich zu machen.

4.2 Datenerhebung

Nach Anerkennung durch die Ethikkommission im Dezember 2017 (30-084 ex 17/18) startete die Dateneingabe im Februar 2018. Die verwendeten Daten stammen aus dem Krankenhausinformationssystem „Medocs“ (elektronisches Kommunikations- und Informationsnetzwerk für die steirischen Landeskrankenhäuser und das Universitätsklinikum Graz). Das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz extrahierte die, von uns benötigten Daten und lies sie uns, in Form großer Word und Excel Dateien, zukommen. Namen und Geburtsdatum der Patientinnen und Patienten waren durch eine zufällig gewählte Patientinnen bzw. Patienten ID ersetzt. Außerdem fanden sich in der Kopfzeile der Dokumente eine Fallnummer, das Geschlecht, das Alter, die Größe, das Gewicht, der BMI der Patientinnen und Patienten und die Dauer deren stationären Aufenthaltes. In den Dokumenten war jeweils der OP Bericht, der histologische Befund und der postoperative Verlauf zu finden. Aus diesen Informationen wurden nun die benötigten Variablen gefiltert und ins System REDCap eingespeist. REDCap (Research Electronic Data Capture) ist eine, von der Vanderbilt University entwickelte, web-basierte Anwendung, die im Rahmen klinischer Forschung zur Erfassung von Daten und zum Erstellen von Datenbanken genutzt werden kann. Dabei verspricht die Anwendung Sicherheit und Bedienfreundlichkeit. (54) In unserer Datenbank waren insgesamt 2262 Study IDs erfasst, denen die 2262 Patientinnen bzw. Patienten IDs zufällig zugeteilt waren. Nachdem das Patientenkollektiv für eine aussagekräftige deskriptive Statistik groß genug war, wurde der Datensatz im Oktober 2018

mit der Anzahl von 1922 Patientinnen und Patienten exportiert und mittels des Statistikprogramms SPSS ausgewertet.

4.3 Statistische Erhebung

Im allgemeinen Teil wurde zunächst eine Häufigkeitsverteilung angefertigt. Diese garantiert eine Normalverteilung innerhalb des Patientenkollektives. Dazu wurden die Variablen Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI und das Alter zum Zeitpunkt der ersten TURB der Patientinnen und Patienten gefiltert und Histogramme erstellt. Danach wurde eine deskriptive Statistik erstellt, um tumor- und operationsbezogene Merkmale darzustellen. Im speziellen Teil wurden zunächst Kreuztabellen mittels Chi²-Tests nach Pearson angefertigt, um einfache Zusammenhänge zwischen den geprüften Variablen und den Residualtumor- bzw. Rezidivraten darzustellen. Danach wurde ein Log-Rank Test durchgeführt, um die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Tumorrezidives nach vorangegangener positiver bzw. negativer geplanter Nachresektion darzustellen. Mit einer Kaplan-Meier-Kurve wurden schließlich die Zeitintervalle der beiden unverbundenen Stichproben (positive oder negative geplante Nachresektion) graphisch dargestellt. Anschließend wurde eine univariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um die Stärke des Zusammenhangs (Quotenverhältnis, auch Odds-Ratio oder kurz OR genannt) zwischen der fraktionierten Durchführung der TURB und der Residualtumorraten als Hauptqualitätsindikator unserer Studie darzustellen. Zuletzt folgte eine multivariable Adjustierung, um statistisch zu verifizieren, ob dieser Zusammenhang im Zusammenspiel mit anderen Variablen auch bestehen bleibt.

5 Ergebnisse und Resultate

5.1 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

5.1.1 Patientenbezogene Merkmale

Die metrischen Parameter Größe, Gewicht und BMI wurden über eine Häufigkeitsverteilung aufgeschlüsselt und deren Mittelwerte sind in Tabelle 6 dargestellt.

Variable	Ergebnis gesamt (N=1859)	Ergebnis männlich (N=1333)	Ergebnis weiblich (N=526)
Größe in cm			
Mittelwert ± SD	170,9 ± 8,6	174,13 ± 6,95	162,65 ± 6,61
Minimum	143	143	145
Maximum	200	200	181
Gewicht in kg			
Mittelwert ± SD	79,1 ± 16,2	82,92 ± 15,34	69,46 ± 14,26
Minimum	36	41	36
Maximum	178	168	145
BMI in kg/m ²			
Mittelwert ± SD	27,0 ± 4,7	27,29 ± 4,46	26,24 ± 5,06
Minimum	14	14,53	13,63
Maximum	58	58,12	52,62

Tabelle 6: Größe, Gewicht und BMI zum Zeitpunkt der TURB 1 (eigene Darstellung der SPSS Daten)

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der TURB 1 ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Variable	Ergebnis gesamt (N=1909)	Ergebnis männlich (N=1372)	Ergebnis weiblich (N=537)
Alter bei TURB 1			
Mittelwert ± SD	69,5 ± 12,7	69,72 ± 12,45	68,79 ± 13,29
Minimum	18	18	19
Maximum	99	95	99

Tabelle 7: Alter zum Zeitpunkt der TURB 1 (eigene Darstellung der SPSS Daten)

5.1.2 Tumorbezogene Merkmale

Die resezierten Raumforderungen der TURB 1 wurden durch das Institut für Pathologie untersucht. Deren makroskopische und mikroskopische Merkmale sind in Tabelle 8 dargestellt.

Variable	Ergebnis	Prozent (gültig)
Histologie des Resektats (N=1895)	1329 Urothelkarzinome	70,1% Urothelkarzinome
	496 tumorfreie Resektate	26,2% tumorfreie Resektate
	70 andere Tumorentitäten	3,7% andere Tumorentitäten
Form des Resektats (N=1833)	1308 nicht angegeben	71,4 % nicht angegeben
	312 breitbasig	17,0 % breitbasig
	213 gestielte	11,6 % gestielt
Größe des Resektats (N=1837)	854 nicht angegeben	46,5 % nicht angegeben
	664 < 3 cm	36,1 % < 3 cm
	319 > 3 cm	17,4 % > 3 cm
Tumorstaging (N=1315)	763 pTa	58,0 % pTa
	195 pT1	14,8 % pT1
	44 pT2	3,4 % pT2
	31 pTis	2,4 % pTis
	111 pT-x zumindest pT1	8,4 % pT-x zumindest pT1
	171 pT-x zumindest pT2	13,0 % pT-x zumindest pT2
Tumorgrading WHO 1973 (N=1310)	248 G1	18,9 % G1
	496 G2	37,9 % G2
	501 G3	38,2 % G3
	65 nicht definiert	5,0 % nicht definiert
Tumorgrading WHO 2004 (N=1313)	570 Low-Grade	43,4 % Low-Grade
	506 High-Grade	38,5 % High-Grade
	237 nicht definiert	18,1 % nicht definiert
Tumoranzahl (N=1845)	885 unifokal	48,0 % unifokal
	936 multifokal	50,7 % multifokal
	24 nicht angegeben	1,3 % nicht angegeben
Lokalisation der unifokalen Tumoren (N=876)	157 Hinterwand	17,9 % Hinterwand
	148 Trigonum	16,9 % Trigonum
	131 linke Seitenwand	15,0 % linke Seitenwand
	121 rechte Seitenwand	13,8 % rechte Seitenwand
	97 rechtes Ostium	11,1 % rechtes Ostium
	95 linkes Ostium	10,8 % linkes Ostium
	74 Blasenhal	8,4 % Blasenhal
	32 Blasendach	3,7 % Blasendach
	14 Vorderwand	1,6 % Vorderwand
7 posteriore Harnröhre	0,8 % posteriore Harnröhre	
Begleitendes CIS (N=1294)	103 mit begleitendem CIS	8,0 % mit begleitendem CIS
	1191 ohne begleitendes CIS	92,0 % ohne begleitendes CIS

Tabelle 8: Merkmale der Raumforderungen bei TURB 1 (eigene Darstellung der SPSS Daten)

5.1.3 Operationsbezogene Merkmale

Es wurden intraoperative Merkmale erfasst, welche für die TURB 1 in Tabelle 9 dargestellt sind.

Variable	Ergebnis	Prozent (gültig)
Darstellung (N=1904)	1053 Weißlicht	55,3 % Weißlicht
	750 PDD	39,4 % PDD
	101 NBI	5,3 % NBI
Single-Shot Chemotherapie (N=1888)	722 ja	38,2 % ja
	1130 nein	59,9 % nein
	36 nicht angegeben	1,9 % nicht angegeben
Präparatqualität (N=1909)	1767 beurteilbar	92,6 % beurteilbar
	128 eingeschränkt beurteilbar	6,7 % eingeschränkt beurteilbar
	14 nicht beurteilbar	0,7 % nicht beurteilbar
Muscularis-Anteile miterfasst (N=1067)	713 ja	66,8 % ja
	354 nein	33,2 % nein
Obturatorreflex (N=1906)	82 ja	4,3 % ja
	1824 nein	95,7 % nein
Blasenperforation (N=1904)	81 ja	4,3 % ja
	1823 nein	95,7 % nein
Nachblutung (N=1782)	82 ja	4,6 % ja
	1700 nein	95,4 % nein

Tabelle 9: Intraoperative Merkmale bei der TURB 1 (eigene Darstellung der SPSS Daten)

5.2 Indikationen zur geplanten Nachresektion von pTa Tumoren

Von insgesamt 207 geplanten Nachresektionen nach der Diagnose eines pTa Tumors in der Erstresektion, war in 143 Fällen die Indikation zur Nachresektion klar ersichtlich, während in 64 Fällen die Indikation zur Nachresektion nicht eindeutig aus den Berichten hervorging. Von den 143 Nachresektionen, bei denen die Indikation klar ersichtlich war, waren in 19 Fällen (13,3 %) eine inkomplette TURB 1, in 25 Fällen (17,5 %) das Fehlen von Lamina Muscularis und in 99 Fällen (69,2 %) das Auftreten eines High-Grade Tumors der Grund für die geplante Nachresektion. Diese Verteilung ist in Tabelle 10 nochmals dargestellt.

Indikation Nachresektion	Anzahl N	Prozente gesamt	Prozente gültig
Bekannt	143	69,1 %	100,0 %
Inkomplette TURB 1	19	9,2 %	13,3 %
Keine Muscularis in TURB 1	25	12,1 %	17,5 %
High Grade Tumor	99	47,8 %	69,2 %
Unbekannt	64	30,9 %	
Gesamt	207	100,00 %	

Tabelle 10: Indikationen für eine geplante Nachresektion bei pTa Tumoren (eigene Darstellung der SPSS Daten)

5.3 Einflussfaktoren auf die Residualtumorraten von pTa Tumoren

5.3.1 Einfluss der Resektionsmethode

Nach Erstresektionen von pTa Tumoren gab es insgesamt 207 geplante Nachresektionen. Bei 204 geplanten Nachresektionen war die Resektionsmethode der Erstresektion klar ersichtlich und bei 3 unbekannt. Unabhängig von der Resektionsmethode waren bei den 204 geplanten Nachresektionen 147 (72,1 %) tumorfreie Resektate und 57 (27,9 %) Residualtumoren zu finden. Bei der Erstresektion dieser 204 Nachresektionen waren 154 fraktioniert und 50 nicht fraktioniert durchgeführt worden. Von den 154 fraktionierten Erstresektionen waren bei der Nachresektion 117 (76,0 %) tumorfreie Resektate und 37 (24,0 %) Residualtumoren vorhanden. Von den 50 nicht fraktionierten Erstresektionen eines pTa Tumors waren bei der Nachresektion 30 (60,0 %) tumorfreie Resektate und 20 (40,0 %) Residualtumoren vorhanden. Zur Veranschaulichung dieser Zahlen sind die Residualtumorraten in Abbildung 3 noch einmal graphisch dargestellt.

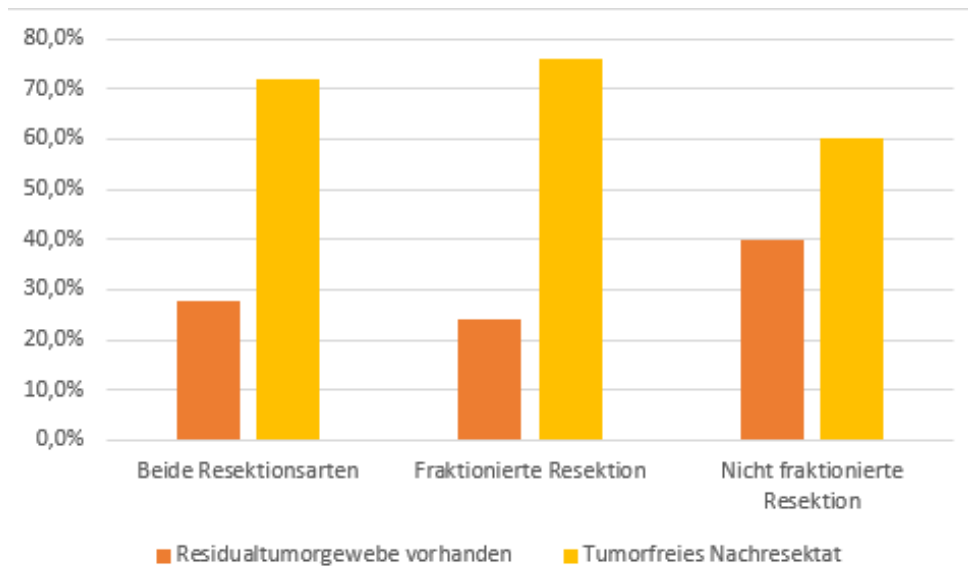


Abbildung 3: Residualtumorraten in Abhängigkeit der Resektionsmethode bei der TURB 1 (eigene Darstellung der SPSS Daten via Excel)

Um die Stärke des Zusammenhangs (Quotenverhältnis oder auch Odds-Ratio) zwischen der fraktionierten TURB und ihrer geringeren Residualtumorraten statistisch zu verifizieren, wurde zunächst eine univariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei war die fraktionierte Durchführung der TURB mit einer 0,4-fachen Quote für einen Residualtumor assoziiert (Odds Ratio (OR)=0,37, 95%CI: 0,18-0,75, p=0,006). Somit besteht ein statistisch verifizierter, signifikanter Zusammenhang zwischen der fraktionierten Durchführung der TURB und ihrer geringeren Residualtumorraten. Der Zusammenhang zwischen fraktionierter Durchführung der TURB und geringerer Residualtumorraten hielt auch einer durchgeführten multivariablen Adjustierung für Alter, Grading und Primärtumorgroße bestehen. (Adjustierte OR=0,34, 95%CI: 0,16-0,71, p=0,004) In Tabelle 11 ist das multivariate logistische Regressionsmodell dargestellt.

Variable	Odds Ratio	95%CI	p
Fraktionierte TURB	0.34	0.16-0.71	0.004
Alter (per 10 Jahre, stetige Variable)	0.93	0.69-1.25	0.614
High-Grade Tumor	1.23	0.63-2.42	0.547
Tumorgröße <3cm	Referenzkategorie	Referenzkategorie	Referenzkategorie
Tumorgröße >3cm	0.44	0.18-1.12	0.085
Tumorgröße unbekannt	0.79	0.37-1.68	0.544

Tabelle 11: Das multivariable logistische Regressionsmodell für die Residualtumorraten der nachresezierten Patientinnen und Patienten (eigene Darstellung der SPSS Daten)

5.3.2 Einfluss eines positiven Tumorgrundes und/oder -randes

In einer Subanalyse wurde die Abhängigkeit von positiven bzw. negativen Tumorgrund und/oder -randbiopsien auf die Residualtumorraten dargestellt. Die Abhängigkeit der Residualtumorraten der Kollektive mit negativer Tumorgrund und/oder -randbiopsie unterscheidet sich statistisch nicht signifikant von den Residualtumorraten der Kollektive mit positiver Tumorgrund und/oder -randbiopsie. In Tabelle 12 sind die Werte dargestellt.

	Tumorgrund und/oder Tumorrand in Erstresektion positiv (N=73)	Tumorgrund und/oder Tumorrand in Erstresektion negativ (N=73)
Positive Nachresektionen (N=35)	24,7 % (N=18)	23,3 % (N=17)
Negative Nachresektionen (N=111)	75,3 % (N=55)	76,7 % (N=56)

Tabelle 12: Residualtumorraten von pTa Tumoren in Abhängigkeit einer positiven bzw. negativen Tumorgrund- oder Tumorrandbiopsie bei der Erstresektion (eigene Darstellung der SPSS Daten)

5.3.3 Einfluss der anderen untersuchten Variablen

Um den Zusammenhang zwischen der Resektionsmethode der TURB 1 und der Residualtumorraten in den geplanten Nachresektionen darzustellen, wurde eine univariate

Analyse mit einem Chi²-Test nach Pearson durchgeführt. Geprüft wurden die Variablen Geschlecht (männlich oder weiblich), Alter (< 70 oder >= 70 Jahre), Grading (Low-Grade oder High-Grade), Tumoranzahl (unifokal oder multifokal), Tumorgröße (< 3 cm oder >= 3 cm) und die Durchführung einer Single-Shot Chemotherapie (ja oder nein). Die durchgeführte univariate Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang in der Gruppe der Low-Grade Tumoren und bei Tumoren > 3 cm Größe. Eine Übersicht der Residualtumorraten der überprüften Variablen findet sich folgend in Tabelle 13.

	Residualtumorraten Gesamt	Residualtumorraten Fraktioniert	Residualtumorraten Nicht fraktioniert	Statistische Signifikanz
Gesamt (N=204)	27,9 % (N=57)	24,0 % (N=37)	40,0 % (N=20)	p=0.029
Geschlecht				
Männlich (N=170)	26,5 % (N=45)	23,3 % (N=30)	36,6 % (N=15)	n.s.
Weiblich (N=34)	35,3 % (N=12)	28,0 % (N=7)	55,6 % (N=5)	n.s.
Alter				
< 70 (N=102)	26,5 % (N=27)	23,5 % (N=19)	38,1 % (N=8)	n.s.
>= 70 (N=102)	29,4 % (N=30)	24,7 % (N=18)	41,4 % (N=12)	n.s.
Grading (pTa)				
Low-Grade (N=103)	28,2 % (N=29)	21,1 % (N=16)	48,1 % (N=13)	p=0.007
High-Grade (N=101)	27,7 % (N=28)	26,9 % (N=21)	30,4 % (N=7)	n.s.
Tumoranzahl				
unifokal (N=70)	15,7 % (N=11)	14,0 % (N=8)	23,1 % (N=3)	n.s.
multifokal (N=134)	34,3 % (N=46)	29,9 % (N=29)	45,9 % (N=17)	n.s.
Tumorgröße				
< 3 cm (N=67)	34,3 % (N=23)	32,7 % (N=18)	41,7 % (N=5)	n.s.
>= 3 cm (N=55)	21,8 % (N=12)	14,6 % (N=6)	42,9 % (N=6)	p=0.027
Single-Shot Chemotherapie				
Ja (N=112)	22,3 % (N=25)	19,4 % (N=18)	36,8 % (N=7)	n.s.
Nein (N=87)	34,5 % (N=30)	31,6 % (N=18)	40,0 % (N=12)	n.s.

Tabelle 13: Residualtumorraten der geprüften Variablen bei pTa Tumoren in Abhängigkeit der Resektionsarten bei der TURB 1 (eigene Darstellung der SPSS Daten)

5.4 Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs nach geplanter Nachresektion

Die Rezidive, welche nach einer vorangegangenen geplanten Nachresektion auftraten, wurden in zwei Gruppen differenziert. Eine Gruppe wies in der geplanten Nachresektion noch Tumorgewebe auf, während die andere zum Zeitpunkt der geplanten Nachresektion

tumorfrei war. Der Log-Rank Test zeigte ein statistisch signifikant längeres rezidivfreies Intervall in der Gruppe der geplanten Nachresektionen ohne Residualtumorgewebe als in der Gruppe der geplanten Nachresektionen mit Residualtumorgewebe ($p=0.002$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Rezidive	Anzahl	Mittelwert	SD	Median	Log-Rank Test
nach geplanter Nachresektion ohne Residualtumorgewebe	27	674,6	102,3	392,0	0,002
nach geplanter Nachresektion mit Residualtumorgewebe	19	304,7	106,5	208,0	

**Tabelle 14: Zeitspanne bis zum Auftreten eines pTa Tumor Rezidivs
(eigene Darstellung der SPSS Daten)**

Zur graphischen Veranschaulichung wurde eine Kaplan-Meier Kurve angefertigt. (Abbildung 4)

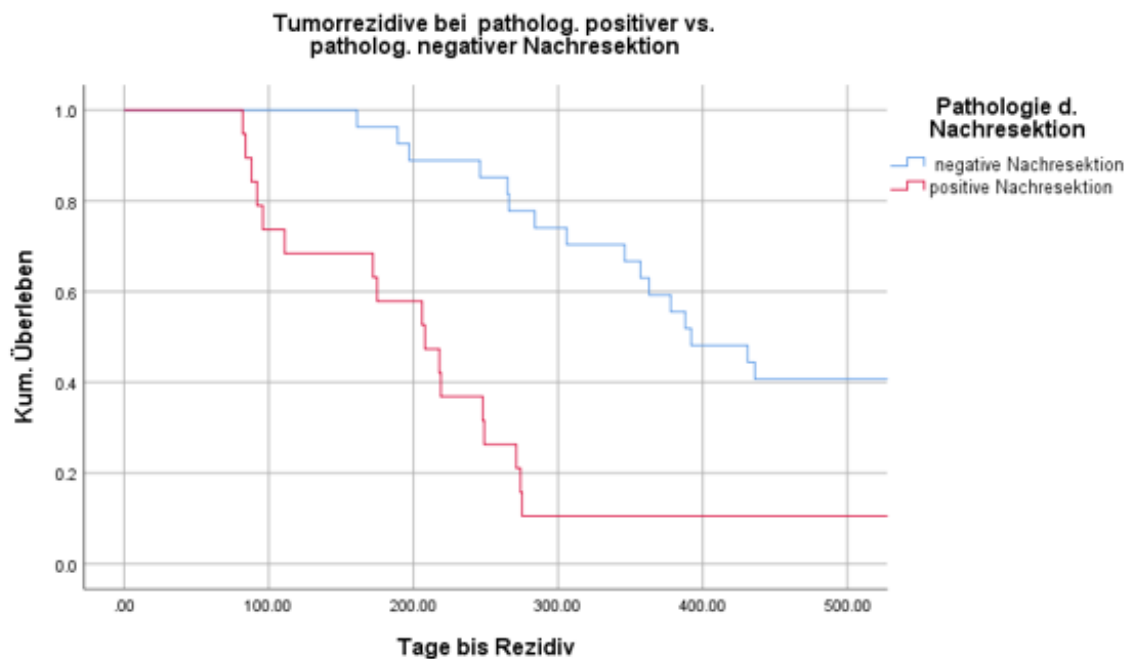


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve: Zeit bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs in Abhängigkeit der Pathologie der Nachresektion (eigene Darstellung der SPSS Daten)

6 Diskussion

Aufgrund der großen Fallzahl eines repräsentativen, normalverteilten Patientengutes und der eindeutigen Ergebnisse unserer Studie, konnte die Überlegenheit der fraktionierten gegenüber der nicht fraktionierten TURB gezeigt werden. Die differenzierte Betrachtung der Residualtumorraten von 24,0 % bei fraktionierter Durchführung der TURB und 40,0 % bei nicht fraktionierter Durchführung wurden mittels einer univariaten logistischen Regressionsanalyse als unabhängiger Prädiktor für eine statistisch signifikant geringere Residualtumorrate identifiziert. (Odds Ratio (OR)=0.37, 95%CI: 0.18-0,75, p=0.006) Nach Adjustierung mittels einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse, blieb dieser Zusammenhang bestehen. (Adjustierte OR=0.34, 95%CI: 0.16-0.71, p=0.004) Dies stellt eine Neuheit dar, da es bis dato keine publizierte Studie dieser Größe gibt, die sich mit der Überlegenheit einer der beiden Resektionstechniken beschäftigt. So geben auch die Guidelines der EAU bezüglich der Wahl der idealen Resektionstechnik bei der Therapie von NMIBC bis dato keine klaren Empfehlungen (34) und es wird lediglich auf die Größe und Lokalisation des Tumors, sowie die Erfahrung der Operateurinnen und Operateure verwiesen. (2) (4) Somit ist der Vergleich zu ähnlichen Arbeiten an dieser Stelle nicht möglich. Andere klinisch-pathologische Parameter, welche wir untersuchten, waren Geschlecht, Lebensalter, Tumorgrading, Größe und Anzahl der Tumoren und die postoperative intravesikale Single-Shot Chemotherapie (ja/nein). Diese wurden in Verbindung zur jeweiligen Residualtumorrate in Abhängigkeit der Resektionsmethode gesetzt. Der Fokus dieser Arbeit lag auf der Residualtumorrate nach der Resektion von pTa Tumoren. Diese lag, unabhängig von der Resektionsmethode der initialen TURB, bei 207 geplanten Nachresektionen mit 27,5 % über jener einer ähnlichen Studie von Hartinger et al. aus dem Jahre 2013. Diese Studie gab eine Residualtumorrate von 13 % an, wobei die Anzahl mit nur 15 geplanten Nachresektionen nach initialem pTa Tumor um eine Vielzahl geringer war als in unserer Studie. In der Arbeit von Hartinger et al. wurden Residualtumorraten von 32-52 % in vergleichbar repräsentativen Studien genannt, wobei diese zum Teil nicht nur pTa, sondern auch pT1 Tumoren inkludierten (3), weshalb es auch an dieser Stelle schwer ist, Parallelen zu ziehen. Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Resektionsmethode und der Residualtumorrate bestehen bei den Low-Grade Tumoren (p=0.007) und den Tumoren > 3 cm Größe (p=0.027). Dass die Residualtumorrate bei der fraktionierten Resektion von Tumoren > 3 cm Größe geringer ist, als bei der nicht fraktionierten Resektion, liegt vermutlich zum Teil daran, dass die fraktionierte Resektion

bei großen Tumoren praktikabler ist. Diese Hypothese deckt sich indirekt mit der S3 Leitlinie, welche die nicht fraktionierte Resektion nur bei kleinen Tumoren empfiehlt (9) und der Empfehlung der EAU, welche die nicht fraktionierte Resektion nur bei papillären Tumoren < 1 cm empfiehlt. (4) Im Gegensatz zu unserer Studie, hatte die Tumorzahl in der Studie von Hartinger et al. jedoch einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Residualtumorraten. Die Residualtumorraten waren dort bei multifokalen Tumoren statistisch signifikant höher als bei unifokalen Tumoren, wobei auch diese Studie pT1 Tumoren berücksichtigte. (3) Die durchschnittliche Zeitspanne bis zur Diagnose eines pTa Tumorrezidivs, unterschied sich in einem Log-Rank Test statistisch signifikant ($p=0.002$) in der Gruppe mit vorangegangener geplanter Nachresektion mit vorhandenem Residualtumorgewebe und der Gruppe mit vorangegangener geplanter Nachresektion ohne vorhandenes Residualtumorgewebe. Die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs war in der Gruppe der Nachresektionen mit tumorfreiem Nachresektat (N=27; Mittelwert 674,6 Tage; SD 102,3 Tage; Median 392 Tage) mehr als doppelt so lange als in der Gruppe der Nachresektionen mit vorhandenem Residualtumorgewebe. (N=19; Mittelwert 304,7 Tage; SD 106,5 Tage; Median 208 Tage) Auch wenn die Fallzahl bei dieser Auswertung eher klein war, kann eine sorgfältige Erstresektion als wichtiges Qualitätsmerkmal gesehen werden, welches erheblichen Einfluss auf das tumorfreie Intervall hat. Die initial geplante Variable Operateurin bzw. Operateur konnte, aufgrund der neuen Datenschutzverordnungen (DSGVO 2016/679), nicht durchgeführt werden. Sie ist laut anderen Studien jedoch ein wichtiger Qualitätsindikator. (35) (37) Hartinger et al. unterteilten dabei in Ausbildungsgrad (Assistenz- bzw. Facharzt), wobei hier jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Residualtumorraten zu finden war. (3) Als limitierender Faktor der Arbeit ist das retrospektive Studiendesign zu sehen. Es werden sicherlich noch prospektive Studien nötig sein, um die von uns getroffenen Hypothesen zu untermauern. Ein weiterer limitierender Faktor der Arbeit war teilweise die Qualität der Daten in den Operationsberichten und den postoperativen Dekursen. Diese schienen zum Teil wenig standardisiert, es fehlten Variablen, oder sie waren unbrauchbar. Beispielsweise war die Größeneinschätzung und Unterteilung in eine Gruppe < oder > 3 cm bei einem „walnussgroßen“ Tumor nicht objektiv möglich, was zur Folge hatte, dass diese Variable als „nicht angegeben“ klassifiziert wurde und somit für die Auswertung unbrauchbar war. Trotz des retrospektiven Studiendesigns und der teilweise fehlenden Daten, kam eine sehr große und aussagekräftige Fallzahl zusammen. Die Studie kann als richtungsweisend für die Auswahl der verwendeten Resektionstechnik bei der TURB gesehen werden, deren

fraktionierte Durchführung mit einer statistisch signifikant geringeren Residualtumormrate einhergeht und dadurch der nicht fraktionierten Durchführung überlegen ist.

7 Literaturverzeichnis

1. **Burger, M, et al.** Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *European Urology Volume 63 Issue 2*. Februar 2013, S. 234-241.
2. **Babjuk, M, et al.** EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma. *European Urology Volume 73 Issue 3*. März 2017, S. 447-461.
3. **Hartinger, J, et al.** Vorhersageparameter für das Vorliegen eines Residualtumors bei der TUR-B-Nachresektion. *Der Urologe Volume 52 (4)*. 30. Januar 2013, S. 557-561.
4. **Babjuk, M, et al.** uroweb.org. [Online] 2017. [Zitat vom: 20. Oktober 2017.] <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
5. **Dorp, F vom, et al.** Harnblasenkarzinom. [Hrsg.] Herbert Rübber. *Uroonkologie*. Berlin : Springer , 2007, S. 301-357.
6. **Holz, S, et al.** Risk factor assessment in high-risk, bacillus Calmette-Guérin-treated, non-muscle-invasive bladder cancer. *Research and Reports in Urology* . 26. September 2017 , S. 195-202.
7. **Sievert, K D, et al.** Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World Journal of Urology* . 27. Juni 2009, S. 295-300.
8. **Witjes, J A, et al.** EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2013 Guidelines. *European Urology Volume 65 Issue 4*. April 2014, S. 778-792.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH)**. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1. [Hrsg.] Deutsche Krebshilfe, AWMF Deutsche Krebsgesellschaft. November 2016.
10. **Perlis, N, et al.** Immediate Post–Transurethral Resection of Bladder Tumor Intravesical Chemotherapy Prevents Non–Muscle-invasive Bladder Cancer Recurrences: An Updated Meta-analysis on 2548 Patients and Quality-of-Evidence Review. *European Urology Volume 64 Issue 3*. September 2013, S. 421-430.
11. **Knüchel-Clarke, R, Hartmann, A und Hofstädter, F**. Ableitende Harnwege . [Hrsg.] W Böcker, et al. *Pathologie 5. Auflage* . München : Elsevier Urban und Fischer , 2012, S. 721-727.

12. **Mahdavifar, N, et al.** Epidemiology, Incidence and Mortality of Bladder Cancer and their Relationship with the Development Index in the World. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* . Januar 2016, S. 381-386.
13. **Ferlay, J, et al.** Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency of Research on Cancer. [Online] 2018. [Zitat vom: 25. Juni 2019.] <http://gco.iarc.fr/today>.
14. **Ezzati, M, et al.** Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: Current patterns and data needs. *International Journal of Cancer Volume 116 Issue 6*. 10. Oktober 2005, S. 963-971.
15. **Chavan, S, et al.** International Variations in Bladder Cancer Incidence and Mortality. *European Urology Volume 66 Issue 1*. Juli 2014, S. 59-73.
16. **Hadkhale, K, et al.** Occupational variation in incidence of. *BMJ Open 2017;7:e 016538*. Juli 2017, S. 1-7.
17. **Ho, C, et al.** Chronic Indwelling Urinary Catheter Increase the Risk of. *Medicine (Baltimore) 94(43):e1736*. Oktober 2015, S. 1-6.
18. **Parkin, D M.** The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer Volume 118 Issue 12*. 15. Juni 2006, S. 3030-3044.
19. **Dahm, P und Gschwend, J E.** Malignant Non-Urothelial Neoplasms of the Urinary Bladder: A Review. *European Urology Volume 44 Issue 6*. Dezember 2003, S. 672-681.
20. **Suriano, Francesca, et al.** Bladder Cancer After Radiotherapy for Prostate Cancer . *Reviews in Urology Vol. 15 No. 3* . 2013, S. 108-112.
21. **Park, J C, et al.** Multimodal management of muscle invasive bladder cancer. *Current problems in cancer. 2014 38 (3)*. Mai-Juni 2014, S. 80-108.
22. **Ramirez, D, et al.** Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU International Volume 117 Issue 5* . Mai 2016, S. 783-786.
23. **Witjes, J A, et al.** uroweb.org . [Online] 2017. [Zitat vom: 13. November 2017.] <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.
24. **Bach, Thorsten, et al.** Optimised photodynamic diagnosis for transurethral resection of the bladder (TURB) in German clinical practice: results of the noninterventional study OPTIC III. *World Journal of Urology Volume 35 Issue 5* . Mai 2017, S. 737-744.
25. **Kausch, I, et al.** Photodynamic Diagnosis in Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Prospective Studies. *European Urology Volume 57 Issue 4*. April 2010, S. 595-606.

26. **Ray, E R, et al.** Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guérin. *BJU International Volume 105 Issue 6*. März 2010, S. 789-794.
27. **Manski, Dirk.** www.urologielehrbuch.de. [Online] 4. Februar 2018. [Zitat vom: 9. Februar 2018.] <https://www.urologielehrbuch.de/turb.html>.
28. **Zheng, C, et al.** Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU International Volume 110 Issue 11b*. Dezember 2012, S. E680-E687.
29. **Stanescu, F, et al.** NBI - plasma vaporization hybrid approach in bladder cancer endoscopic management. *Journal of Medicine and Life Volume 7 Issue 2* . 15. Juni 2014, S. 155-159 .
30. **Rhijn, B W G van, et al.** A New and Highly Prognostic System to Discern T1 Bladder Cancer Substage. *European Urology Volume 61 Issue 2*. Februar 2012, S. 378-384.
31. **Humphrey, P A, et al.** The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology Volume 70 Issue 1* . Juli 2016, S. 106-119.
32. **Nowak-Sadzikowska, J, et al.** Muscle-invasive bladder cancer treated with TURB followed by concomitant boost with small reduction of radiotherapy field with or without of chemotherapy. *Reports of practical Oncology and Radiotherapy 21 (2016)*. Januar-Februar 2016, S. 31-36.
33. **Hara, T, et al.** Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *International Journal of Urology Volume 16 Issue 3* . März 2009, S. 293-298.
34. **Richterstetter, M, et al.** The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU International Volume 110 Issue 2b*. Juli 2012, S. E76-E79.
35. **Mariappan, P, Zachou, A und Grigor, K M.** 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. *European Urology Volume 57 Issue 5*. Mai 2010, S. 843-849.
36. **Gupta, N P, et al.** Bipolar energy for transurethral resection of bladder tumours at low-power settings: initial experience. *BJU International Volume 108 Issue 4*. Juni 2012, S. 553-556.

37. **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.
38. **Chamie, K, et al.** Quality of diagnostic staging in patients with bladder cancer: A process-outcomes link. *Cancer Volume 121 Issue 3*. 1. Februar 2015, S. 379-385.
39. **Babjuk, M, et al.** Indication for a Single Postoperative Instillation of Chemotherapy in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: What Factors Should Be Considered? *European Urology Focus Volume 4 Issue 4*. July 2018, S. 525-528.
40. **Gendy, R, et al.** Repeat transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: a contemporary series. *BJU International Volume 117 Issue S4*. April 2016, S. 54-59.
41. **Mariappan, P, et al.** Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across . *BJU International Volume 109 Issue 11*. Juni 2012, S. 1666-1673.
42. **Houghton, B B, et al.** Intravesical chemotherapy plus bacille Calmette-Guérin in non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review with meta-analysis. *BJU International*. Mai 2013, S. 977-983.
43. **Odds, J R, Meijden, A P M van der und Sylvester, R.** One Immediate Postoperative Instillation of Chemotherapy. *European Urology Volume 46 Issue 3* . September 2004 , S. 336-338.
44. **Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz (BMASGK).** <https://www.bmgf.gv.at/home/Impfplan>. [Online] 5. Januar 2018. [Zitat vom: 5. Februar 2018.] https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/3/3/1/CH1100/CMS1515753153756/impfplan_2018.pdf.
45. **Solsona, E, et al.** Sequential Combination of Mitomycin C Plus Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Is More Effective but More Toxic Than BCG Alone in Patients with Non-Muscle-invasive Bladder Cancer in Intermediate- and High-risk Patients: Final Outcome of CUETO 93009, a Randomiz. *European Urology Volume 67 Issue 3*. März 2015, S. 508-516.
46. **Duchek, M, et al.** Bacillus Calmette-Guérin Is Superior to a Combination of Epirubicin and Interferon- α 2b in the Intravesical Treatment of Patients with Stage T1 Urinary Bladder Cancer. A Prospective, Randomized, Nordic Study. *European Urology Volume 57 Issue 1*. Januar 2010, S. 25-31.

47. **Ploussard, G, et al.** Critical Analysis of Bladder Sparing with Trimodal Therapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *European Urology Volume 66 Issue 1* . Juli 2014, S. 120-137.
48. **González del Alba, A, et al.** SEOM clinical guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology (2019) 21:64–74*. 2019.
49. **Zebic, N, Weinknecht, S und Kroepfl, D.** Radical cystectomy in patients aged ≥ 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU International Volume 95 Issue 9*. Juni 2005, S. 1211-1214.
50. **Sio, Terence T, et al.** Chemotherapeutic and targeted biological agents for metastatic bladder cancer: a comprehensive review. *International Journal of Urology Volume 21 Issue 7*. Juli 2014, S. 630-637.
51. **Pichler, R, Horninger, W und Heidegger, I.** ASCO 2018: highlights of urothelial cancer and prostate. *memo (2018) 11:284–290*. 2018.
52. **Soukup, Viktor, et al.** Follow-up After Surgical Treatment of Bladder Cancer: A Critical Analysis of the Literature. *European Urology Volume 62 Issue 2* . August 2012, S. 290-302.
53. **Palou, J, et al.** Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *European Urology Volume 62 Issue 1*. Juli 2012, S. 118-125.
54. **Patridge, Emily F und Bardyn, Tania P.** Research Electronic Data Capture (REDCap). *Journal of the Medical library Association Issue 106* . 1 . Januar 2018, S. 142-144 .
55. **Gasser, T.** Neubildungen des Urogenitalsystems (Tumoren). *Basiswissen Urologie 5. Auflage* . Heidelberg : Springer, 2011, S. 84-116.