

Diplomarbeit

**KLINISCH SIGNIFIKANTE TUMORHISTOLOGIEEN BEI
PRIMÄRER ELEKTIVER TRANSURETHRALER
RESEKTION DER HARNBLASE**

**Eine retrospektive Datenanalyse der Histologien von
transurethralen Harnblasenresektionen (TUR-B) nach
relevanter („klinisch signifikanter“) Histologie**

eingereicht von

Alexander Stephan Reese BSc.

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Urologie

unter Anleitung von

Ass.-Prof. PD Dr.med.univ. Marianne Leitsmann

Univ.-Prof. Dr.med. Sascha Ahyai

Graz, den 10.03.2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, den 10.03.2025

Alexander Stephan Reese eh.

Danksagung

Mein Dank gilt Ass.-Prof. PD Dr.med.univ. Marianne Leitsmann für die Betreuung dieser Diplomarbeit und PD Dr.med. Conrad Leitsmann für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Zusammenfassung

Einleitung und Zielsetzung

Die transurethrale Resektion der Harnblase (engl. *transurethral resection of bladder tumor*, TUR-B) ist eine zentrale diagnostische und therapeutische Maßnahme beim Harnblasenkarzinom. Die Indikationsgrundlage zur stationären TUR-B in Narkose bildet in der Regel eine ambulant durchgeführte Zystoskopie mit daraus resultierendem Tumorverdacht. Angesichts der Beobachtung an der Universitätsklinik für Urologie in Graz, dass ein erheblicher Teil der gewonnenen Gewebeproben eine benigne Histologie aufweist, war das Ziel dieser retrospektiven monozentrischen Analyse, diese Wahrnehmung zu objektivieren. Anhand der analysierten Daten sollen Faktoren zur Optimierung der Indikationsstellung für die TUR-B erarbeitet werden.

Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive Analyse unter Einschluss von Patient*innen durchgeführt, die zwischen Januar und Juni 2023 aufgrund eines Blasenkarzinom-Verdachts eine primäre TUR-B an der Universitätsklinik für Urologie in Graz erhielten. Als Informationsquellen dienten der ambulante Arztbrief, der Einweisungsbefund, die Dokumentation der anästhesiologischen Aufklärung, der Operationsbericht, der pathologische Befund und der Entlassungsbefund. Die Daten wurden systematisch nach prä-, intra- sowie postoperativ gegliedert und anschließend tabellarisch zusammengefasst. Zu den wichtigsten Parametern gehörten Befunde, die als Grundlage für die Indikationsstellung der TUR-B dienten (i. e. Zystoskopie), die intraoperativen makroskopischen Befunde sowie die pathologischen Tumoreigenschaften der TUR-B-Präparate. Das primäre Ziel war der Nachweis einer Malignität. Sekundäre Endpunkte umfassten die Korrelation der histologischen Befunde mit den präoperativen makroskopischen Zystoskopie-Befunden sowie den intraoperativen makroskopischen Befunden. Zur Identifikation signifikanter Prädiktoren für Malignität wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse

Von ursprünglich 243 Patient*innen konnten nach Anwendung der Ausschlusskriterien 217 Patient*innen in die Analyse eingeschlossen werden. Die Kohorte setzte sich aus 164 (76 %) Männern und 53 (24 %) Frauen zusammen. Das mittlere Alter lag bei 70,5 (\pm 12) Jahren und 65 (30 %) Patient*innen wiesen einen positiven aktuellen Raucherstatus mit durchschnittlich 18,2 (\pm 29,9) Packyears auf. Der mittlere Charlson-Komorbiditätsindex lag bei 5 (\pm 2). Bei 12 (5,5 %) Patient*innen wurde eine photodynamische Diagnostik (PDD) im Rahmen der TUR-B durchgeführt. 140 (64,5 %) Patient*innen hatten eine maligne und 77 (35,5 %) eine benigne Histologie. Innerhalb der Malignitätsgruppe wiesen die Patient*innen signifikant häufiger eine Makrohämaturie in der Anamnese auf ($p = 0,002$). Weitere signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden bezüglich des makroskopischen Befundes während der TUR-B ($p < 0,001$), der Tumorzahl und -größe ($p < 0,001$) sowie der Übereinstimmung von intra- und postoperativem Tumorbefund ($p < 0,001$). Als signifikante prädiktive Parameter wurden im Rahmen der binären Regressionsanalyse das Alter der Patient*innen ($p = 0,002$), ein papillärer intraoperativer Befund ($p < 0,001$), die Tumorgöße ($p < 0,001$) und die Korrelation von prä- und intraoperativem Befund ($p < 0,001$) identifiziert.

Zusammenfassung

Der Anteil benigner Histologien nach primärer elektiver TUR-B betrug 35,5 %. In der Folge konnten vier signifikante prädiktive Parameter für eine Malignität herausgearbeitet werden. Diese umfassen das Alter der Patient*innen, der intraoperative Nachweis eines papillären Befundes, die Tumorgöße und eine Übereinstimmung von prä- und intraoperativem Befund. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass in der Gruppe mit Malignitätsnachweis häufiger das Vorliegen einer Makrohämaturie in der Anamnese angegeben wurde. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen die Notwendigkeit einer Optimierung der Indikationsstellung zur TUR-B an der Universitätsklinik für Urologie in Graz, insbesondere bei unspezifischen Befunden. Dies könnte bei nicht sicher malignomverdächtigen Befunden mithilfe einer Zweitbeurteilung („second look“) durch einen Kollegen/eine Kollegin sowie durch Kontrollzystoskopien erreicht werden.

Abstract

Introduction and Objectives

Transurethral resection of the bladder (TUR-B) is a central diagnostic and therapeutic measure for bladder cancer. The indication for inpatient TUR-B under anesthesia is usually an outpatient cystoscopy and the resulting suspected tumor. In view of the observation at the Department of Urology in Graz that a considerable proportion of the tissue samples obtained show benign histology, the aim of this retrospective monocentric analysis was to objectify this perception. Based on the analyzed data, factors for optimizing the indication for TUR-B should be developed.

Materials and Methods

As part of this diploma thesis, a retrospective analysis was carried out including patients who underwent primary TUR-B at the University Clinic for Urology in Graz between January and June 2023 due to suspected bladder cancer. The outpatient doctor's letter, the referral letter, the documentation of the anesthesiology consultation, the surgical report, the pathological findings, and the discharge letter served as sources of information. The data was systematically structured according to pre-, intra-, and postoperative and then summarized in tabular form. The most important parameters included findings that served as the basis for the indication for TUR-B (i.e. cystoscopy), the intraoperative macroscopic findings and the pathological tumor characteristics of the TUR-B specimens. The primary objective was the detection of malignancy. Secondary endpoints included the correlation of the histologic findings with the preoperative macroscopic cystoscopy findings and the intraoperative macroscopic findings. Binary logistic regression analysis was performed to identify significant predictors of malignancy.

Results

Of the original 243 patients, 217 patients were included in the analysis after applying the exclusion criteria. The cohort consisted of 164 (76 %) men and 53 (24 %) women. The mean age was 70.5 (\pm 12) years and 65 (30 %) patients had a positive smoking status with an average of 18.2 (\pm 29.9) packyears. The mean Charlson comorbidity index was 5 (\pm 2). Photodynamic diagnostics (PDD) was performed in

12 (5.5 %) patients as part of TUR-B. 140 (64.5 %) patients had a malignant and 77 (35.5 %) a benign histology. Within the malignancy group, patients were significantly more likely to have a history of macrohematuria ($p = 0.002$). Further significant differences between the two groups were identified regarding macroscopic findings during TUR-B ($p < 0.001$), tumor number and size ($p < 0.001$) and the concordance of intraoperative and postoperative tumor findings. ($p < 0,001$). The binary regression analysis identified the age of the patients ($p = 0.002$), papillary intraoperative findings ($p < 0.001$), tumor size ($p < 0.001$) and the correlation of preoperative and intraoperative findings ($p < 0.001$) as significant predictive parameters.

Conclusion

The proportion of benign histologies after primary elective TUR-B was 35.5 %. Subsequently, four significant predictive parameters for malignancy were identified. These include the patient's age, intraoperative evidence of papillary findings, tumor size and a match between preoperative and intraoperative findings. In addition, it was found that the presence of macrohematuria in the medical history was reported more frequently in the group with evidence of malignancy. The results of the present study underline the need to optimize the indication for TUR-B at the Department of Urology in Graz, particularly in the case of unspecific findings. This could be achieved, for example, through a second look by a colleague and control cystoscopies.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	II
Zusammenfassung	III
Einleitung und Zielsetzung.....	III
Material und Methoden	III
Ergebnisse.....	IV
Zusammenfassung	IV
Abstract.....	V
Introduction and Objectives	V
Materials and Methods	V
Results.....	V
Conclusion.....	VI
Inhaltsverzeichnis	VII
Abkürzungen und deren Bedeutungen	X
Abbildungsverzeichnis	XII
Tabellenverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Risikofaktoren	2
1.3 Pathogenese.....	3
1.4 Pathologie	4
1.5 Klassifikationen	5
1.6 Klinik	7
1.7 Diagnostik	8
1.7.1 Urindiagnostik.....	9
1.7.2 Bildgebung	10
1.7.3 Transurethrale Resektion der Blase.....	13
1.8 Tumorprogressions- und Rezidivrate des NMIBC	16

1.9	Therapie	17
1.9.1	Allgemeine Empfehlungen und Aktive Überwachung	18
1.9.2	Intravesikale Therapie	18
1.9.3	Innovative Therapieoptionen	20
1.9.4	Radikale Zystektomie	21
1.10	Nachsorge des NMIBC	22
1.11	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	23
2	Material und Methoden	24
2.1	Studiendesign und Studienpopulation	24
2.2	Datenerhebung	24
2.2.1	ASA-Risikoklassifikation	25
2.2.2	Charlson-Komorbiditätsindex	26
2.2.3	Clavien-Dindo-Klassifikation	28
2.2.4	Tumorprogressions- und Rezidivrisiko des NMIBCs	29
2.3	Statistische Auswertung	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Gesamtkollektiv	32
3.2	Präoperative Parameter	33
3.3	Intraoperative Parameter	34
3.4	Postoperative Parameter	36
3.5	Tumorcharakteristika	36
3.6	Rezidiv- und Progressionsrisikogruppen	37
3.7	Korrelation der Parameter mit der Histologie	38
3.8	Binäre logistische Regressionsanalyse	40
4.	Diskussion	41
4.1	Nachweis relevanter Tumorhistologien und optimierte Indikationsstellung durch „second look“	41
4.2	Potenzial weiterer prädiktiver Parameter	43
4.3	Weitere Ansätze für eine optimierte Indikationsstellung	44
4.4	Künstliche Intelligenz bei der Diagnose von BC	46
4.5	Umsetzung der Ergebnisse im Kontext der aktuellen Versorgungssituation	47

4.6	Limitationen.....	48
4.7	Zusammenfassung	49
5.	Literaturverzeichnis.....	50

Abkürzungen und deren Bedeutungen

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
AS	Active Surveillance, Aktive Überwachung
ASA	American Society of Anesthesiologists, US-amerikanische Fachgesellschaft für Anästhesiologen
BC	Bladder Carcinoma, Harnblasenkarzinom
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BMI	Body-Mass-Index
bTUR-B	bipolare Transurethrale Resektion der Blase
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
bTUR-B	bipolare Transurethrale Resektion der Blase
CCI	Charlson Comorbidity Index, Charlson-Komorbiditätsindex
cfDNA	cell-free DNA, zellfreie DNA
CIS	Carcinoma in Situ
COPD	Chronisch Obstruktive Pulmonale Erkrankung
CT	Computertomographie
DFS	Disease-free Survival, Krankheitsfreies Überleben
EAU	European Association of Urology, Europäische Fachgesellschaft für Urologie
ERBT	En-bloc Resection of Bladder Tumor, En-bloc Resektion von Blasentumoren
FDG-PET	¹⁸ F-Fluorodeoxy-Glucose-Positronenemissions-tomographie
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory, globale Krebsbeobachtungsstelle
HAL	Hexaminolevulinat
HG	High Grade, hochgradig
IVU	Intravenöse Urographie
KI	Künstliche Intelligenz
LG	Low Grade, geringgradig
LN	Lymph node, Lymphknoten
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms, Symptome des unteren Harntraktes
MI	Myokardinfarkt
MIBC	Muscle-Invasive Bladder Cancer, Muskelinvasives Harnblasenkarzinom

MMC	Mitomycin C
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
mTUR-B	monopolare Transurethrale Resektion der Blase
NAC	Neoadjuvante Chemotherapie
NBI	Narrow Band Imaging, Schmalband-Endoskopie
NMIBC	Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer, Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom
NPV	Negative Predictive Value, Negativer Vorhersagewert
OP	Operation
OS	Overall Survival, Gesamtüberleben
PDD	Photodynamische Diagnostik
PFS	Progression-Free Survival, Progressionsfreies Überleben
PPV	Positive Predictive Value, Positiver Vorhersagewert
PUNLMP	Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential, Papilläre urotheliale Neoplasie von niedrigem malignen Potential
RC	Radical Cystectomy, Radikale Zystektomie
RFS	Recurrence-Free Survival, Rezidivfreies Überleben
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SI	Single Instillation, Frühinstillation
TPS	The Paris System, Das Paris-System
TUR-B	Transurethral Resection of Bladder Tumor, Transurethrale Resektion von Harnblasenkarzinomen
UICC	Union for International Cancer Control
UTUC	Upper Tract Urinary Carcinoma, Karzinom des oberen Urogenitaltraktes
VI-RADS	Vesical Imaging-Reporting and Data System
VUC	Voided Urine Cytology, Spontanurin-Zytologie
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
WLC	White-light cystoscopy, Weißlicht-Zystoskopie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Untersuchungsalgorithmus Harnblasenkarzinom

9

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-1973 Klassifikation.	5
Tabelle 2: TNM-Klassifikation - Urothelkarzinom der Harnblase	6
Tabelle 3: UICC-2017 Stadieneinteilung.....	7
Tabelle 4: Zusammenfassung der neuen EAU-NMIBC-Risikogruppen.	17
Tabelle 5: Zusammenfassung der Nachsorge des NMIBC in Abhängigkeit des Risikoprofils	23
Tabelle 6: Aktuelle Klassifikation der US-amerikanischen Fachgesellschaft für Anästhesiologen	26
Tabelle 7: Charlson-Komorbiditätsindex mit Aufschlüsselung nach Punktwert, Erkrankung und Beschreibung der Erkrankung	28
Tabelle 8: Altersabhängige Punktezuweisung beim Charlson-Komorbiditätsindex	28
Tabelle 9: Klassifikation nach Clavien-Dindo zur Erfassung perioperativer Komplikationen	29
Tabelle 10: Berechnung des Risiko- und Rezidiv-Scores nach Sylvester et al.	30
Tabelle 11: Rezidivwahrscheinlichkeit des NMIBC	31
Tabelle 12: Progressionswahrscheinlichkeit des NMIBC.....	31
Tabelle 13: Grundmerkmale des Gesamtkollektivs	33
Tabelle 14: Relevante präoperative Parameter des Gesamtkollektivs	34
Tabelle 15: Relevante intraoperative Parameter des Gesamtkollektivs	35
Tabelle 16: Relevante postoperative Parameter des Gesamtkollektivs.....	36
Tabelle 17: Tumorcharakteristika der Gruppe mit Malignität	37
Tabelle 18: Anzahl und Anteil der unterschiedlichen Rezidivrisikogruppen.....	37
Tabelle 19: Anzahl und Anteil der unterschiedlichen Progressionsrisikogruppen.	38
Tabelle 20: Indikative präoperativ Parameter für das Auftreten von Malignität	39
Tabelle 21: Indikative intra- und postoperative Parameter für das Auftreten von malignen Befunden.....	40
Tabelle 22: Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalyse Cox- Regressionsanalyse	41

1 Einleitung

Das Harnblasenkarzinom (engl. *bladder carcinoma*, BC) resultiert aus dysplastischen Veränderungen des Urothels der Harnblase. Die Erkrankung wird anhand der Infiltrationstiefe in ein nicht-muskelinvasives (engl. *non-muscle-invasive bladder cancer*, NMIBC) und ein muskelinvasives Harnblasenkarzinom (engl. *muscle-invasive bladder cancer*, MIBC) gegliedert. Diese histologische Klassifikation ist von entscheidender Bedeutung für die Diagnostik, Therapie und Prognose der Erkrankung. Darüber hinaus können Harnblasentumore uni- oder multifokal auftreten und in unterschiedlichen Stadien gleichzeitig vorliegen.

1.1 Epidemiologie

Jubber et al. konstatierten in einem systematischen Review zur Epidemiologie des BCs (Stand 2023), dass im Jahr 2020 weltweit 573.000 neue Fälle und 213.000 Todesfälle registriert wurden. Die höchsten altersstandardisierten Inzidenzraten fanden sich in Europa und Nordamerika. Die Geschlechterverteilung fällt deutlich zuungunsten von Männern aus. Ungefähr dreiviertel der Neuerkrankungen entfallen auf das männliche Geschlecht. Das Harnblasenkarzinom ist weltweit die sechst häufigste bösartige Neoplasie bei Männern (5 % der Gesamtzahl an Krebsneuerkrankungen ohne Berücksichtigung von nicht-melanozytärem Hautkrebs) und die siebzehnt häufigste bei Frauen (1,5 %). Zwischen 1990 und 2019 konnten keine bedeutenden Veränderungen der globalen altersstandardisierten Inzidenzraten festgestellt werden. In Ost-Asien, Nordafrika, dem Mittleren Osten und Zentraleuropa stiegen die Inzidenzraten jedoch signifikant an. Die globale Krebsbeobachtungsstelle (engl. *Global Cancer Observatory*, GLOBOCAN) prognostiziert, dass die Zahl der Neuerkrankungen bis 2040 vor allem in Afrika, Lateinamerika und der Karibik sowie in Asien weiter zunehmen wird (1).

Die absolute Anzahl an Neuerkrankungen von bösartigen Neoplasien der Harnblase lag 2023 laut STATISTIK AUSTRIA in Österreich bei 1288 Fällen. Insgesamt wurde seit 1983 im Vergleich zu 2023 keine Zunahme der absoluten Neuerkrankungsanzahl beobachtet (im Jahr 1983 1301 Neuerkrankungen pro Jahr), während die altersstandardisierten Raten im selben Zeitraum rückläufig sind (von 23,8 auf 13,5 pro 100.000 Personen, europäischen Standardbevölkerung

2013). Dies gilt für beide Geschlechter. Geschlechtsspezifisch wurden im Jahr 2023 336 neue Fälle für Frauen und 952 für Männer registriert. Die Gesamtmortalität lag bei 560 Fällen (157 Frauen, 403 Männer). In der Steiermark gab es zwischen 2021 und 2023 durchschnittlich 232 neue Fälle von malignen Neubildungen der Harnblase pro Jahr (59 Frauen, 173 Männer) (2).

75 % der Patient*innen mit einem Harnblasenkarzinom weisen bei der Erstdiagnose ein nicht-muskelinvasives Tumorstadium auf, welches sich auf die Mukosa (Ta und Carcinoma in situ (CIS)) oder Submukosa (T1) beschränkt; bei jüngeren Patient*innen ist dieser der Anteil noch größer (3). Das NMIBC weist eine geringere Tumor-spezifische Mortalität auf und hat dementsprechend eine höhere Langzeitüberlebensrate im Vergleich zum muskelinvasiven Tumorstadium (T2 - T4) (4).

1.2 Risikofaktoren

Die wichtigsten Risikofaktoren für das BC sind exogene Noxen. Der relevanteste Faktor ist hierbei laut Jubber et al. das Tabakrauchen. Ungefähr 50 % der BC-Fälle sind auf Rauchgewohnheiten zurückzuführen. Ehemalige Raucher weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu lebenslangen Nicht-Rauchern auf. Neben dem nominalen Raucherstatus (Raucher oder Nicht-Raucher) hat die Menge der gerauchten Zigaretten ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das relative Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken. Zu den inhalativen und potenziell karzinogenen Produkten im weiteren Sinne zählen außerdem der Genuss von E-Zigaretten und Cannabis. Für den Einfluss von Cannabis auf das Risiko an Harnblasenkarzinomen zu erkranken, fehlen derzeit einheitliche wissenschaftliche Erkenntnisse (1). Fuller et al. wiesen eine erhöhte Konzentration von Harnblasen-Karzinogenen (O-Toluidin und 2-Naphtylamin) im Urin von E-Zigarettenkonsument*innen gegenüber einer Vergleichspopulation nach (5). Ein systematisches Review von 22 Studien zeigte darüber hinaus, dass im Urin von E-Zigarettenkonsumierenden zahlreiche krebserregende Substanzen nachgewiesen werden konnten, die mit der Entstehung von Blasenkrebs assoziiert sind (6).

Mit einem Anteil von 5,7 % an neu aufgetreten Harnblasenkarzinomen stellt die berufsbedingte Karzinogenbelastung den zweitwichtigsten Risikofaktor dar (7). Relevante Noxen sind in diesem Zusammenhang vor allem chemische Stoffe wie aromatische Amine (4). Zu den Risikogruppen gehören unter anderem Arbeiter in der Gummiproduktion, Maler, Lackierer, Friseure und Feuerwehrmänner (1,4).

Weitere Risikofaktoren sind Medikamente wie Cyclophosphamid, Chlornaphazin und Pioglitazon, Umweltfaktoren wie Arsenbelastung und Chlor im Trinkwasser sowie strahlentherapeutische Interventionen im Bereich des Beckens (1). Chronisch entzündliche Schädigungen der Harnblasenmukosa durch Schistosomiasis oder dauerhafte Blasenkatheterversorgung begünstigen ebenfalls das Auftreten maligner Veränderungen (8). Zuletzt gibt es Hinweise auf genetische Prädispositionen, welche die Suszeptibilität der Betroffenen gegenüber den genannten Karzinogenen erhöht (4). 4,3 % der Patient*innen haben einen betroffenen erstgradigen Verwandten und bis zu 50 % weisen eine positive Familienanamnese auf (1). Eine generelle Aussage zur genetischen Prädisposition außerhalb spezifischer genetischer Syndrome wie dem Lynch-Syndrom lässt sich aus der aktuellen Literatur nicht ableiten (9).

1.3 Pathogenese

Wie bei allen onkologischen Erkrankungen ist der zugrunde liegende Pathomechanismus des Harnblasenkarzinoms komplex und wird durch eine Vielzahl an genetischen Aberrationen begünstigt. Leslie et al. fassten in ihrem Werk die wichtigsten Informationen zur Pathophysiologie vom BC zusammen. NMIBC sind typischerweise geringgradige (engl. *low-grade*, LG) papilläre Tumore, die aus simplen Hyperplasien oder kleinen Dysplasien entstehen. Molekulargenetisch wird ihre Bildung unter anderem charakterisiert durch Mutationen in dem Proto-Onkogen FGFR3, Tumorsuppressorgen STAG2 sowie dem Verlust der Heterozygotie auf Chromosom 9. NIMBC entwickeln sich in 10 % der Fälle durch den Ausfall des Cyclin-abhängigen Kinaseinhibitors 2A in eine muskelinvasive Form. MIBC entstehen häufig auf der Grundlage von flachen Dysplasien oder CIS. Ursächlich hierfür sind Mutationen in dem Tumorsuppressorgen TP53 und ein Verlust der Heterozygotie auf Chromosom 9. Die invasiven Tumore gewinnen in der Folge an metastatischem Potenzial durch den Funktionsverlust von RB1 und PTEN sowie die Akkumulation weiterer genetischer Aberrationen. Eine zunehmende genetische Instabilität erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine konsekutive Tumorprogression und wirkt sich negativ auf die individuelle Prognose aus (10).

Die Metastasierungswahrscheinlichkeit des MIBC ist abhängig vom Tumorstadium und der Tumorlokalisierung. Tumore, die im Bereich des Trigonums lokalisiert sind, weisen eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von

Lymphknotenmetastasen auf als Tumormanifestationen in anderen Lokalisationen der Blase (11). Lymphknotenmetastasen werden in den iliakalen, obturatorischen, präsakralen oder aortalen Gruppen beobachtet; Fernmetastasen können in Knochen, Leber, Lunge, Peritoneum und im Gehirn auftreten (8).

1.4 Pathologie

Basierend auf den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (engl. *World Health Organization*, WHO) von 2004 und 2016 (Aktualisierung 2022) werden diverse pathologische Subtypen des Urothelkarzinoms unterschieden (9). Entsprechend der aktualisierten WHO-Klassifikation (2022) werden alle Subtypen als hochgradig (engl. *high-grade*, HG) klassifiziert (8). Das seit 1973 etablierte und von Mostofi et al. publizierte Graduierungssystem unterteilt papilläre urotheliale Läsionen außerdem in drei Grade: G1, G2, G3 (12). Die Gliederung erfolgt entsprechend der Publikation von Compérat et al. nach dem Vorliegen von zellulären und architektonischen Atypien. Der niedrigste Grad (G1) weist keine Atypien auf, während der höchste Grad (G3) durch das Vorhandensein größerer architektonischer Störungen, wie z. B. dem Verlust der Polarität oder Pseudostratifikation charakterisiert wird. Unter G2 sind verschiedene Arten von NMIBC zusammengefasst. Die architektonischen und nukleozytoplasmatischen Atypien decken ein breites Spektrum von Läsionen ab, welches morphologisch zwischen G1 und G3 eingegliedert wird (13).

Grad	Beschreibung
G1	<ul style="list-style-type: none"> - geordnete, fast unveränderte Urothelzellen - schlanke Papillen mit minimalen Anomalien - Mitosen und Nekrosen sind i. d. R. nicht vorhanden - Zellkern nicht pleomorph, Chromatin gleichmäßig verteilt - Nukleoli klein (falls vorhanden) - Zellgrenzen gut definiert
G2	<ul style="list-style-type: none"> - zelluläre Atypien, die zwischen G1 und G2 liegen - breites Spektrum an NMIBC
G3	<ul style="list-style-type: none"> - architektonische und nukleozytoplasmatische Heterogenität - Mitosen und Nekrosen können über gesamtes Epithel verteilt sein - erhöhte Zellularität, Kerndichte und ein Mangel an Differenzierung

Grad	Beschreibung
G3	<ul style="list-style-type: none"> - Zellen mit unregelmäßigen Membranen und Form sowie manchmal neoplastische Riesenzellen - Verteilung des Chromatins ist körnig oder grob, Nukleoli häufig ausgeprägt

Tabelle 1: WHO-1973 Klassifikation (13).

1.5 Klassifikationen

Hinsichtlich der histologischen Graduierung des NMIBC wird zwischen zwei Systemen unterschieden. Das 2004 von der WHO veröffentlichte Klassifikationssystem differenziert zwischen papillären urothelialen Neoplasien von niedrigem malignem Potenzial (engl. *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*, PUNLMP), nicht-invasiven papillären LG- und HG-Karzinomen; 2016 und 2022 wurde die Klassifikation evaluiert und aktualisiert (14). Das ältere WHO-1973-System hin-gegen unterscheidet zwischen Grad 1 (G1), Grad 2 (G2) und Grad 3 (G3) (13). Die Grade gehen mit einer zunehmenden zellulären Anaplasie und 5-Jahres Progressionsrate einher (s. Kapitel 1.4). Die Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft für Urologie (engl. *European Association of Urology*, EAU) empfiehlt eine Kombination beider Systeme (4). Dies gewährleistet eine für die Patient*innen prognostisch relevante Unterscheidung von G2-Tumoren in zwei Subgruppen (G2/LG und G2/HG) (15).

Die TNM-Klassifikation erlaubt eine kompakte histologische Beschreibung des Harnblasenkarzinoms in Abhängigkeit der Tumorausbreitung (Tabelle 2) (9). Zu den NMIBC zählen die Tumorstadien Ta, Tis (= CIS) und T1. Ab dem Stadium T2 werden die Tumore als muskelinvasiv deklariert.

Klassifikation	Beschreibung
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“

Klassifikation	Beschreibung
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in muscularis propria ein
	T2a - Tumor dringt in oberflächliche muscularis propria ein
	T2b - Tumor dringt tief in muscularis propria ein
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
	T3a - Mikroskopisch
	T3b - Makroskopisch (extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in mindestens ein perivesikales Organ ein*
	T4a - in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
	T4b - in Becken- oder Abdominalwand
N	Regionale Lymphknoten
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einen Lymphknoten des kleinen Beckens**
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens**
N3	Metastase(n) der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Metastasen in nicht-regionäre Lymphknoten
M1b	Andere Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation - Urothelkarzinom der Harnblase (9). *Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand. **Hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten und Lymphknoten aus dem Bereich der A. iliaca externa.

Ergänzt wird die TNM-Klassifikation durch das UICC-System aus dem Jahr 2017 (*Union for International Cancer Control*), welches vor allem bei hochgradigen Tumoren von prognostischer und therapeutischer Relevanz ist (Tabelle 3) (9).

UICC-Stadium	TNM-Zuordnung		
Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N1	M0
Stadium IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N0	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Stadium IVA	T4b	N2, N3	M0
	Jedes T	Jedes N	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1a

Tabelle 3: UICC-2017 Stadieneinteilung (9).

Ein wesentlicher prognostischer Faktor beim Harnblasenkarzinom ist das Vorhandensein eines CIS. Dabei handelt es sich um ein intraepitheliales HG-NMIBC, welches makroskopisch leicht mit einer inflammatorischen Läsion verwechselt werden kann (4). Es kann uni- oder multilokulär vorliegen und auch extravesikal auftreten (z. B. im oberen Harntrakt oder Harnleiter) (16).

Aus klinischer Perspektive wird das CIS wie folgt klassifiziert (17):

1. Primäres CIS: isoliert, ohne vorherige oder gleichzeitige papilläre Tumore und CIS;
2. Sekundäres CIS: wurde bei der Nachuntersuchung von Personen mit einem früheren Tumor, welcher kein CIS war, entdeckt;
3. Konkomitantes CIS: bei Vorhandensein eines anderen urothelialen Tumors in der Harnblase.

1.6 Klinik

Klinisch kann sich das Harnblasenkarzinom in Form einer schmerzlosen Makrohämaturie manifestieren. Der positive Vorhersagewert (engl. *positive predictive value*, PPV) beträgt laut Schmidt-Hansen et al. 5,1 % bei volljährigen Patient*innen und liegt damit deutlich höher als der PPV anderer Symptome (18).

Der Erythrozytennachweis im Harn im Rahmen einer Mikrohämaturie zählt ebenfalls zu den Frühsymptomen und ist häufiger mit LG-Tumoren assoziiert (19). Weiterhin treten irritative Symptome (engl. *lower urinary tract symptoms*, LUTS) in Form von Dysurie, Pollakisurie oder vermehrtem Harndrang auf (4). Neben rezidivierenden Infekten der harnableitenden Organe sind im fortgeschrittenen und metastasierten Tumorstadium durch Obliteration der ableitenden Harnwege Harnstauungsniere sowie Flankenschmerzen ebenfalls denkbar; insbesondere beim gleichzeitigen Auftreten einer B-Symptomatik und LUTS sollte die Möglichkeit des Vorliegens eines Harnblasen- bzw. Urothelkarzinoms in Betracht gezogen werden (20).

1.7 Diagnostik

Im Anschluss an die Anamnese der Patient*innen mit Erfragung der Risikofaktoren (v. a. Tabakrauchen) und die Dokumentationen der geschilderten Symptomatik erfolgt eine strukturierte klinische Untersuchung. Im Zentrum der Diagnostik des BC steht die Urindiagnostik (U-Stix und Urinsediment) samt Harnzytologie und die Zystoskopie sowie eine ergänzende Sonografie. Erhärtet sich hier der Verdacht auf das Vorliegen eines BC, wird Gewebe der verdächtigen Areale transurethral reseziert und anschließend pathologisch untersucht. Abbildung 1 zeigt schematisch einen möglichen diagnostischen Algorithmus.

Beim MIBC erfolgt weiter eine Ausbreitungsdiagnostik mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Die bimanuelle Palpation bei Frauen von Vagina und Rektum und bei Männern die digital-rektale Untersuchung kann dem Nachweis von größeren pelvinen Tumormassen dienen.

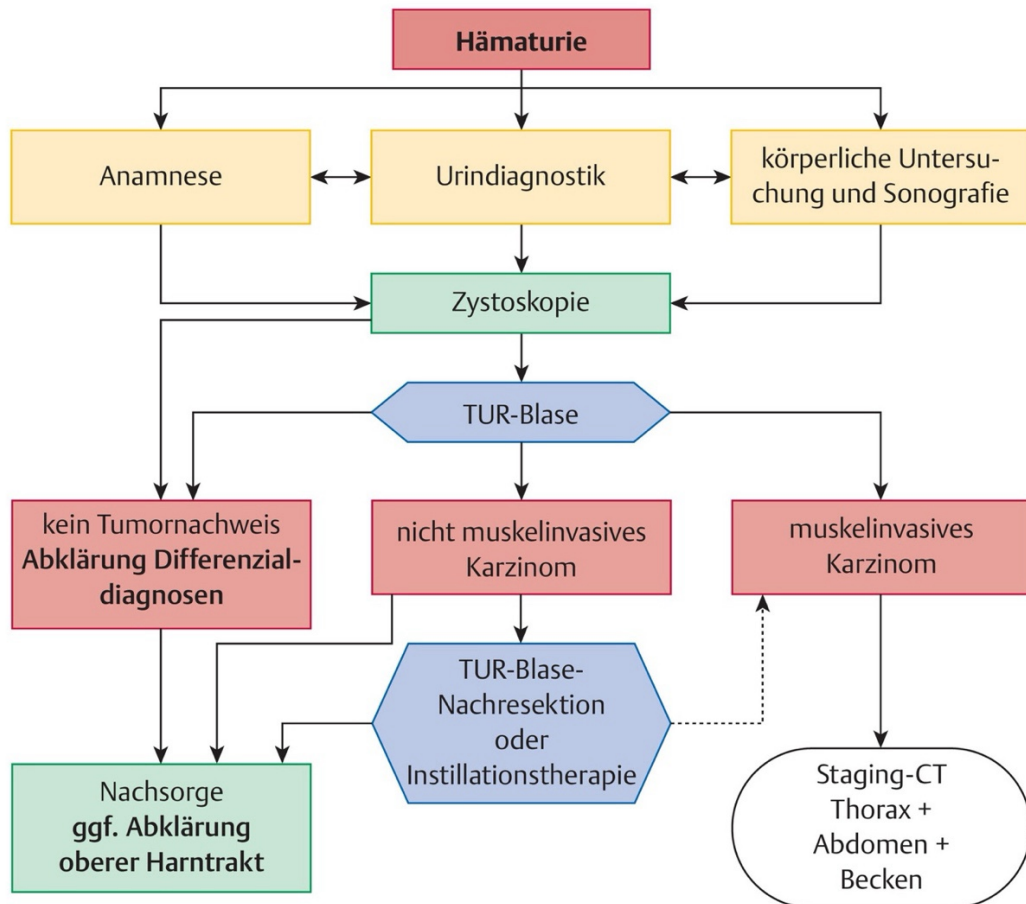


Abbildung 1: Untersuchungsalgorithmus Harnblasenkarzinom ausgehend vom Leitsymptom der Makro- oder Mikrohämaturie (21). Unter Zystoskopie können im weiteren Sinne auch die photodynamische Diagnostik und die Schmalband-Endoskopie verstanden werden.

1.7.1 Urindiagnostik

Zu Beginn erfolgt die Analyse des Urinstatus zur Identifikation einer Hämaturie, Leukozyturie und Proteinurie. Im Anschluss kann das Urinsediment detailliert dahingehend untersucht werden. Eine Urinkultur wird durchgeführt, um Harnwegsinfektionen auszuschließen. Zur Detektion abgeschilfter Tumorzellen wird eine zytologische Untersuchung des Urins vorgenommen. Diese kann frühe Hinweise auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms liefern.

1.7.1.1 Zytologie

Die Spül- oder Waschzytologie (engl. *voided urine cytology*, VUC) weist eine Sensitivität von 84 % für die Detektion von HG-Tumoren auf, während ihre Sensitivität für LG-Tumoren mit 16 % vergleichsweise gering ist (22). Laut der deutschen S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms schließt eine negative Spülzytologie das Vorhandensein

eines LG-Tumors nicht aus; die Wahrscheinlichkeit für einen HG-Tumor ist jedoch gering. Für die Untersuchung sollte bevorzugt frischer Urin, idealerweise Morgenurin, verwendet werden (9). Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Methode nicht spezifisch für das BC ist, da die abgeschilferten Zellen aus dem gesamten ableitenden Harntrakt stammen können (4). Ähnlich wie die pathologische Beschreibung eines Harnblasenpräparats ist die Zytologie stark untersucherabhängig, weshalb zur Standardisierung der Befunde das Paris-System (engl. *The Paris System*, TPS) initiiert wurde (s. Kapitel 4.3) (23).

1.7.1.2 Molekulare Marker

Aufgrund der niedrigen Sensitivität der Zytologie gegenüber LG-Tumoren beschäftigen sich verschiedene Arbeitsgruppen mit der Erforschung potenzieller Biomarker zur Früherkennung und Nachsorge von Harnblasenkarzinomen (s. Kapitel 4.3). Nach dem aktuellen Stand (2024) wird keiner dieser Biomarker in einer nationalen oder internationalen Leitlinie erwähnt (4,8,9). Gründe hierfür sind die hohen Kosten im Vergleich zur Spülzytologie, die Beeinflussung der Testergebnisse durch benigne Histologien und Instillationstherapien mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) sowie die Abhängigkeit der Sensitivität und Spezifität der Biomarkertests vom klinischen Kontext der Patient*innen (s. Kapitel 4.3).

1.7.2 Bildgebung

Die deutsche S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms empfiehlt beim NMIBC keine Durchführung weiterer bildgebender Verfahren neben der Sonografie. Bei neoplastischen Veränderungen im Bereich des Trigonums oder beim Vorliegen multipler Tumore sollte eine Bildgebung des oberen Harntraktes erfolgen. Die Methode der Wahl ist hierbei die CT-Urographie. Bei Personen mit einem MIBC sollte eine CT-Thorax, -Abdomen und -Becken mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Alternativ kann eine MRT der genannten Regionen erfolgen. Eine kraniale Bildgebung sollte lediglich beim Vorliegen entsprechender fokaler neurologischer Symptome bzw. beim Vorhandensein verdachtserhörender Faktoren auf Hirnmetastasen durchgeführt werden (9). Abdominelle und pelvine Lymphknoten (engl. *lymph node*, LN) sollten ab einer Größe von 8 mm bzw. 10 mm als pathologisch klassifiziert werden (8).

1.7.2.1 Sonografie

Der transabdominale Ultraschall wird typischerweise im Rahmen der initialen klinischen Diagnostik eingesetzt und kann zur Darstellung einer verdächtigen Masse in der Harnblase beitragen sowie renale Anzeichen einer Hydronephrose objektiv erfassen (4). Die Harnblase sollte während der Untersuchung gut gefüllt sein, damit sich die Blasenschleimhaut gleichmäßig aufspannt (21).

1.7.2.2 Computertomographie und intravenöse Urographie

Laut der EAU-Leitlinie zum NMIBC kann die CT idealerweise mit urographischer Phase die Diagnostik des Harnblasenkarzinoms sinnvoll ergänzen, vor allem beim Vorliegen eines muskelinvasiven Tumorstadiums und dem Verdacht auf eine Tumordinfiltration in das perivesikale Fettgewebe (T3b) bzw. in angrenzende Organe. Die intravenöse Urographie (IVU) kann in erster Linie die Abflussverhältnisse aus den Nieren sowie Raumforderungen in der Harnblase darstellen. Zur Darstellung von MIBC und Karzinomen des oberen Harntraktes (engl. *upper tract urinary carcinoma*, UTUC) ist die IVU jedoch weniger geeignet (4).

1.7.2.3 Multiparametrische MRT

Aufgrund der hohen Auflösung der multiparametrischen MRT (mpMRT) können einzelne Gewebeschichten ohne Strahlenbelastung voneinander differenziert werden (8). Zur Optimierung der intra- und interindividuellen Reproduzierbarkeit bedarf es jedoch eines einheitlichen Schemas zur Befundung der gewonnenen Bilder. Tokai et al. entwickelten zur Standardisierung der Befunddokumentation den VI-RADS Score (engl. *vesical imaging-reporting and data system*). Mithilfe des Systems soll laut den Verfassern verlässlich zwischen NMIBC und MIBC unterschieden werden können (24).

Huang et al. legten in einem systematischen Review die Vorteile der MRT-Diagnostik zur Differenzierung zwischen NMIBC und MIBC dar. Unter Verwendung von konventionellen MRT-Geräten (niedriger als 3 T) konnte eine Sensitivität und Spezifität von 90 % bzw. 88 % erreicht werden. Diffusionsgewichtete Bildgebung und hochauflösende MRT-Geräte mit einer magnetischen Flussdichte von 3 Tesla konnten die Sensitivität und Spezifität weiter verbessern (92 % bzw. 96 %). Bei der Anwendung von auf Gadolinium basierendem Kontrastmittel sollte vor allem bei Personen mit hochgradiger Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30

ml/min) die Komplikation einer nephrogenen systemischen Fibrose bedacht werden (25).

1.7.2.4 FDG-PET/CT

Die ¹⁸F-Fluorodeoxy-Glucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) mit CT zur Diagnostik von Lymphknotenmetastasen findet zunehmend Anwendung, jedoch bedarf es weiterer Forschung zur Untersuchung ihrer Aussagekraft (8). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt derzeit keine Anwendung einer FDG-PET/CT zur Diagnostik von Zweitumoren bei der Erstdiagnose von NMIBC (9). Außerdem kann mit dieser Methode keine zuverlässige Aussage über das pathologisch vollständige oder klinische Ansprechen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) getroffen werden (26).

1.7.2.5 Weißlicht-Zystoskopie

Der Goldstandard in der Diagnostik von Harnblasenkarzinomen ist die Weißlicht-Zystoskopie (engl. *white-light cystoscopy*, WLC). Instrumentell kann hierbei zwischen einem rigiden und einem flexiblen Zystoskop gewählt werden. Letzteres führt zu einer geringeren Morbidität und verbessert den Komfort der Untersuchung vor allem bei Männern (4,9).

Während der Untersuchung wird empfohlen, sich an einem strukturierten Protokoll zur optimalen Darstellung der unterschiedlichen Harnblasenareale zu orientieren (8). In der Folge müssen pathologische Befunde ebenso strukturiert unter Angabe von Lage, Größe, Anzahl und makroskopischen Erscheinungsbild dokumentiert werden; die Benutzung einer schematischen Darstellung der Blase wird hierbei empfohlen (4). Eine Kompression des Flüssigkeitsbeutels der Spüllösung beim Passieren der physiologischen Engstellen des Mannes sowie die Verwendung von Lidocain-Gel wirken sich positiv auf die Akzeptanz der Untersuchung aus (27).

In Bezug auf die diagnostische Genauigkeit zeigt die WLC eine eingeschränkte Sensitivität bei der Detektion kleiner oder flacher Malignome, insbesondere im Kontext der Diagnostik von CIS sowie im Vergleich mit alternativen Methoden wie der photodynamischen Diagnostik (PDD) oder der Schmalband-Endoskopie (engl. *Narrow Band Imaging*, NBI) (4,28). Unterschiedliche Studien beschrieben darüber hinaus, dass sich die WLC nicht zur zuverlässigen Feststellung des Tumorstadiums und -grades eignet (29–31).

1.7.3 Transurethrale Resektion der Blase

Bei der TUR-B wird ein Resektoskop (i. e. Zystoskop mit Resektionsschlinge) über die Harnröhre in die Harnblase eingeführt. Der Eingriff wird stationär, elektiv und in Narkose durchgeführt. Operiert werden kann sowohl unter Spinal- als auch unter Allgemeinanästhesie. Die anschließende Resektion erfolgt abhängig von der Tumorgröße meist fraktioniert; insofern technisch möglich en-bloc (engl. *en-bloc resection of bladder tumors*, ERBT) (9). Der limitierende Faktor der en-bloc Resektion ist die Größe des Tumors. Gewebestücke ≥ 3 cm können nicht mehr über die Harnröhre ausgespült werden. Bei der partiellen Resektion sollten exophytische Anteile, Tumorgrund und Tumorrand getrennt voneinander reseziert und pathologisch untersucht werden (9). Die Dokumentation der Tumore sollte eine Beschreibung von Größe, Anzahl, Lokalisation, makroskopischem Erscheinungsbild bzw. Architektur (flach, papillär, nodulär oder gemischt solitär/papillär/flach), Vorliegen von CIS und Primär- bzw. Sekundärresektion umfassen (9). Die Größe kann intraoperativ mithilfe der Schlingenbreite (ca. 1 cm) geschätzt werden (4). Das resezierte Gewebe sollte zwingend Detrusormuskelanteile am Tumorgrund enthalten. Ein Fehlen von Detrusormuskulatur kann zu einer nicht korrekten Bestimmung des Tumorstadiums und dadurch gegebenenfalls höheren Rezidivraten führen (4,9).

Die Resektionsqualität kann weiter gesteigert werden, indem chirurgische Checklisten intraoperativ genutzt werden. Taoka et al. verglichen den Anteil an Biopsien mit Detrusormuskel und die Rezidivrate von Patient*innen vor und nach der Implementierung einer standardisierten Checkliste. Die Standardisierung führte zu einer signifikanten Erhöhung der Biopsien mit Detrusormuskel unter gleichzeitiger Reduktion der Rezidivrate (32).

Für viele Jahre war der Goldstandard für die TUR-B die monopolare Anwendung (mTUR-B). Im Zuge der technischen Weiterentwicklung wurde die bipolare Methode (bTUR-B) eingeführt, um die Limitationen der mTUR-B zu überwinden. In einem systematischen Review von Krajewski et al. wurden beide Methoden hinsichtlich diverser Parameter (u. a. Operationsdauer und Komplikationsrate) miteinander verglichen. Die mTUR-B wird unter Verwendung von nichtleitenden Lösungen (Wasser, Mannitol, Sorbitol, Glycin) durchgeführt. Die Absorption dieser Lösungen über die Harnblasenschleimhaut kann zu lebensbedrohlichen

Elektrolytverschiebungen führen. Bei der bTUR-B wird eine leitende Kochsalzlösung in die Harnblase transfundiert und der Strom über die eingebrachte bipolare Elektrode abgeleitet. Während die bTUR-B mit kürzeren Operationsdauern und Krankenhausaufenthalten einherging, wurden keine signifikanten Unterschiede zur mTUR-B hinsichtlich Katheterisierungszeit, Hämoglobinabfall, Komplikationen, Rezidivraten oder pathologischen Befunden beobachtet. Relevante Komplikationen der TUR-B sind neben der Auslösung des Obturatoriusreflexes und der Perforation der Harnblasenwand, Nachblutungen, Infektionen und interventionsbedingte Harnröhrenstrikturen (33).

1.7.3.1 Optimierte Visualisierungsverfahren

Die Verwendung von Visualisierungsverfahren wie PDD oder NBI im Rahmen der TUR-B kann die Detektion von in erster Linie NMIBC vereinfachen. Beide Methoden verbessern signifikant sowohl das progressionsfreie Überleben (engl. *progression-free survival*, PFS) als auch das rezidivfreie Überleben (engl. *recurrence-free survival*, RFS) im Vergleich mit der WLC-TUR-B (34).

1.7.3.1.1 Photodynamische Diagnostik

Die PDD wurde 1964 erstmalig beschrieben (35). Russo et al. erläuterten in einem systematischen Review die technischen Grundlagen dieses Verfahrens. Durch die intravesikale Injektion von den photosensitiven Prodrugs 5-Aminolaevulinsäure (5-ALA) oder Hexaminolevulinat (HAL) können rasch proliferierende Urothelzellen dargestellt werden. 5-ALA und HAL induzieren eine Akkumulation von Porphyrinen (v. a. Protoporphyrin IX) in den Schleimhautzellen. Die anschließende Beleuchtung der Blasenwand mit blauem Licht (Spektralbereich: 380-450 nm) führt zur Fluoreszenz von Zellen, in welchen eine solche Anreicherung stattgefunden hat, wodurch die Detektion von in erster Linie flachen Neoplasien vereinfacht wird (36). Veeratterapillay et al. führten 2021 ein systematisches Review zur Beantwortung der Frage durch, ob mit PDD die Detektion von NMIBC im Rahmen von TUR-Bs erhöht werden kann. Sie stellten fest, dass sowohl die Rezidivrate als auch das rezidivfreie Überleben durch den Einsatz von PDD verbessert werden konnte (37). Im Vergleich der beiden Prodrugs erzielte 5-ALA bessere Ergebnisse hinsichtlich der Rezidivrate (36). Aufgrund der um 20 % erhöhten Tumordetektionsrate sowie der um 40 % verbesserten Erkennung von CIS unter Anwendung der HAL-PDD im Vergleich zur WLC wird insbesondere bei Patient*innen mit multifokalen Tumoren

und/oder einer Vorgeschichte mit HG-Tumoren und/oder einem CIS-Verdacht nach positiver Zytologie die ergänzende Durchführung einer HAL-PDD empfohlen (9).

1.7.3.1.2 Schmalband-Endoskopie

NBI ist ein weiteres optimiertes Visualisierungsverfahren. Hierbei wird die Blasenwand mit gefiltertem Weißlicht illuminiert. Das Funktionsprinzip des NBI basiert wie von Lai et al. beschrieben auf zwei zentralen Phänomenen. Erstens absorbiert Hämoglobin selektiv blaues Licht mit einer Wellenlänge von 415 nm und grünes Licht mit einer Wellenlänge von 540 nm. NBI nutzt optische Filter, um das Spektrum des weißen Lichts auf diese spezifischen Wellenlängen einzugrenzen. Das resultierende NBI-Licht wird innerhalb der Blutgefäße selektiv absorbiert und von der Schleimhaut reflektiert. Zweitens variiert die Eindringtiefe des Lichts in das Gewebe in Abhängigkeit der Wellenlänge: Kürzere Wellenlängen dringen weniger tief ein und beeinflussen primär die oberflächlichen Schleimhautschichten. Die geringere Gewebepenetration des NBI-Lichts verstärkt somit die Darstellung von Oberflächenkapillaren und submukosalen Blutgefäßen. Folglich wird die Detektion von neovaskularisierenden Tumoren signifikant verbessert. Dies ist besonders nützlich bei der Erkennung von neoangiogenen Urotheltumoren (38).

Russo et al. verglichen in ihrer Meta-Analyse von 2021 die Sensitivität, das diagnostische Odds Ratio (OR) und die Rezidivrate von WLC, PDD und NBI. In allen Punkten konnte eine Überlegenheit von PDD und NBI gegenüber WLC festgestellt werden. Die Rezidivrate unter der Verwendung von PDD oder NBI war ebenfalls geringer (36). In einer weiteren Metaanalyse beschrieben Fan et al. (2023) auch eine Überlegenheit von PDD und NIB gegenüber WLC zur Detektion von NMIBC (39). Shen YL et al. untersuchten, ob die erhöhte NMIBC-Detektionsrate durch NBI auf den „2. Blick“ (engl. „*second look*“) zurückzuführen ist, und schlussfolgerten, dass dieser die Überlegenheit der NBI gegenüber WLC auch bei CIS nicht beeinflusst (40).

Die deutsche S3-Leitlinie (Stand 2020) beschreibt noch keine einheitlichen Ergebnisse hinsichtlich der Verminderung von Rezidivrate und des RFS von PDD und NBI gegenüber WLC (9).

1.7.3.2 Nachresektion

Laut deutscher S3-Leitlinie sollte eine Nachresektion bei hochgradigen NMIBC durchgeführt werden, wenn folgende Befundkonstellationen vorliegen (9):

- Bei Tumoren, bei denen die primäre TUR-B inkomplett war;
- Wenn in der initialen TUR-B kein Muskel im histopathologischen Präparat nachweisbar war, außer pTa-LG;
- Bei pT1-Tumoren;
- Bei allen HG-Tumoren, mit Ausnahme der Patient*innen mit primärem CIS.

Die EAU-Leitlinie zum NMIBC empfiehlt aufgrund der hohen Rezidivrate eine Nachresektion für pT1-Tumore (4). Cumberbatch et al. beschrieben in ihrer Meta-Analyse von 2018, dass bei 17-67 % der Patient*innen nach pTa und bei 20-71 % nach T1 ein Residualtumor nachgewiesen werden konnte. Dieser war häufig im Bereich der Resektionsnarbe lokalisiert (41). Yanagisawa et al. konstatierten 2024 im Rahmen einer aktualisierten Meta-Analyse, dass neue verfahrenstechnische Fortschritte wie ERBT und die TUR-B inkl. PDD in geringeren Resttumorraten resultieren. Folgende Faktoren erhöhen laut den Forscher*innen das Risiko für Resttumore: das Vorhandensein von CIS und multiplen Tumoren bei Erstdiagnose, das Fehlen von Detrusormuskulatur in der ersten TUR-B und ein geringerer Erfahrungsschatz des verantwortlichen Chirurgen. Die Durchführung einer Nachresektion führte insgesamt zu einer Verbesserung sowohl des RFS als auch des Gesamtüberlebens (engl. *overall survival*, OS) (42).

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Nachresektion empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie eine Durchführung sechs Wochen nach der initialen TUR-B (9). Die EAU-Leitlinie empfiehlt eine Nachresektion innerhalb von zwei bis sechs Wochen und verweist diesbezüglich auf eine retrospektive Analyse von Baltaci et al., die eine bessere RFS und PFS bei kürzerem Zeitintervall (12–42 Tage vs. 43–90 Tage) zeigte (4,43).

1.8 Tumorprogressions- und Rezidivrate des NMIBC

Die Berechnung der Tumorprogressions- und Rezidivrate (s. Kap. 2.3.4) erfolgt im Anschluss an die histologische Beschreibung des Tumors nach den Kriterien der europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs (engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC). Die von Sylvester et al. im Jahr 2006 publizierten Scoringsysteme für NMIBC basieren auf folgenden sechs histologischen und klinischen Faktoren: Anzahl an Tumoren, Tumorgröße, Rezidivrate, T-Kategorie, Vorhandensein von CIS und Tumorgrad (WHO 1973) (44). Die Scoringsysteme wurden neben der S3- auch in die EAU-

Leitlinien für das NMIBC und MIBC implementiert (4,8,9). Neben den oben genannten gibt es weitere relevante prognostische Faktoren: weibliches Geschlecht, die Lokalisation in Harnblasendivertikeln, eine Vorbehandlung mit BCG bei Patient*innen mit zusätzlichem CIS in der pars prostatica und ein Rezidiv, welches dasselbe Tumorstadium wie der Primärtumor aufweist, wirken sich ebenfalls negativ auf die Krankheitsprognose von Patient*innen mit NMIBC aus (4). Zur Erleichterung der Behandlungsempfehlungen für das NMIBC empfiehlt die EAU-Leitlinie, Patient*innen anhand der Progressionswahrscheinlichkeit in Risikogruppen zu gliedern (s. Tab. 4) (4).

Risikogruppe	Beschreibung
Low-Risk	Erstbefund eines einzelnen TaT1-LG/G1 Tumors; < 3 cm Durchmesser ohne CIS; Alter ≤ 70 Jahre
	Erstbefund eines Ta-LG/G1 Tumors; ohne CIS; mit max. einem zusätzlichen Risikofaktoren*
Intermediate-Risk	Patient*innen ohne CIS, die nicht zur Low-, High- oder Very High-Risikogruppe zählen
High-Risk	<ul style="list-style-type: none"> - Alle T1-HG/G3 ohne CIS** - Alle CIS- Patient*innen**
	<u>Stadium, Grad mit zusätzlichen Risikofaktoren</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ta-LG/G2 oder T1-G1 ohne CIS mit 3 Risikofaktoren - Ta-HG/G3 oder T1-G1 ohne CIS mit min. 2 Risikofaktoren - T1-G2 ohne CIS, mit min. 1 Risikofaktoren
Very-High-Risk	<u>Stadium, Grad mit zusätzlichen Risikofaktoren</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ta-HG/G3 und CIS mit 3 Risikofaktoren - T1-G2 und CIS mit min. 2 Risikofaktoren - T1-HG/G3 und CIS mit min. 1 Risikofaktor - T1-HG/G3 ohne CIS mit 3 Risikofaktoren

Tabelle 4: Zusammenfassung der neuen EAU-NMIBC-Risikogruppen (eigene Darstellung) nach dem WHO 2004/2016 oder WHO 1973 Klassifikationssystem (modifiziert nach Sylvester et al.) (15). *Zusätzliche klinische Risikofaktoren: Alter > 70 Jahre, multiple papilläre Tumore, Tumordurchmesser > 3 cm **Außer die, die zur Very-High-Risk Gruppe zählen

1.9 Therapie

Basierend auf der histologischen Klassifikation des Harnblasenkarzinoms werden entsprechende therapeutische Optionen geprüft und angewendet. Je nach

Invasivität der Neoplasie kommen konventionelle oder interventionelle Therapieoptionen zum Einsatz.

1.9.1 Allgemeine Empfehlungen und Aktive Überwachung

Rauchen gilt als primärer Risikofaktor für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen (1). Ein Rauchstopp sollte daher insbesondere angesichts der damit verbundenen allgemeinen Gesundheitsrisiken als zentrales Therapieziel vereinbart werden (4). Kontrovers diskutiert wird die Empfehlung der aktiven Überwachung (engl. *active surveillance*, AS) bei Ta-LG/G1 Tumoren. AS bietet Kostenvorteile bei Patient*innen mit kleinen, geringgradigen und papillären Harnblasentumoren und verringert die mit wiederholter TUR-B verbundene Morbidität für Patient*innen (45). Petrelli et al. kamen in einer Meta-Analyse von 2021 ebenfalls zu dem Schluss, dass AS bei bestimmten Patient*innen-Populationen mit LG-NMIBC eine sinnvolle Therapieoption darstellt (46). Das EAU-Leitliniengremium zum NMIBC beklagt die schlechte Datenlage sowie eine schwache Evidenz für die Anwendung von AS bei LG-Tumore als Alternative zur TUR-B (4).

1.9.2 Intravesikale Therapie

1.9.2.1 Frühinstillation

Bei der Frühinstillation (engl. *single instillation*, SI) werden als Chemotherapeutika Mitomycin C (MMC), Epirubicin, Pirarubicin und Gemcitabine intravesikal nach TUR-B injiziert, um freischwimmende und oberflächliche Tumorzellen zu neutralisieren und damit die intravesikale Rezidivrate zu senken (4). Indiziert ist die SI, wenn im Rahmen der TUR-B die klinische Verdachtsdiagnose eines NMIBC bestätigt wird und weder eine starke Blutung noch eine Blasenperforation vorliegt (9). Die Injektion sollte idealerweise innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Operation (OP) im Operationssaal oder im Aufwachraum erfolgen, da andernfalls die extrazelluläre Matrix im Zuge der Wundheilung die verbleibenden Tumorzellen in der Harnblasenschleimhaut überwuchert, wodurch die Wirksamkeit der Chemotherapie beeinträchtigt wird (4).

1.9.2.2 Intravesikale adjuvante Chemotherapie.

Patient*innen mit einem intermediären Rezidivrisiko und einer Rezidivrate von < 1 Rezidiv pro Jahr bzw. einem 2006 EORTC-Score von < 5 profitieren von einer

längeren intravesikalen Chemotherapie (4). Diese sollte eine Dauer von einem Jahr nicht überschreiten (47). Im Rahmen der Chemotherapie kommen überwiegend MMC oder Epirubicin zum Einsatz (48). Alternativ besteht die Möglichkeit einer Kombinationstherapie (s. Kapitel 1.9.2.4).

1.9.2.3 BCG-Instillationstherapie

Rezidivpatienten*innen mit beispielsweise einer Hochrisiko-Konstellation nach EORTC 2006 sollten nach der deutschen S3-Leitlinie eine BCG-Instillationstherapie für mindestens ein Jahr erhalten. Sprechen individuelle Risikofaktoren gegen die Anwendung einer BCG-Therapie, kann eine chemotherapeutische Erhaltungstherapie das Rezidivrisiko senken (9).

Die intravesikale Instillation von BCG führt zu einer therapeutisch wirksamen bakteriellen Zystitis, in welchem Zusammenhang Lymphozyten und Granulozyten aktiviert werden; im Rahmen der Entzündungsreaktion werden oberflächliche Tumorzellen zerstört und eine Immunisierungsreaktion gegen diese initiiert (49). Sie weist Vorteile hinsichtlich der Rezidivrate gegenüber TUR-B allein oder TUR-B mit konsekutiver intravesikaler Chemotherapie auf und findet Anwendung bei HG-NMIBC und CIS (4,9).

Die Therapie sollte entsprechend der deutschen S3-Leitlinie nach einem standardisierten Schema erfolgen und gliedert sich in eine Induktions- und eine Erhaltungstherapie. Zunächst werden 6 BCG-Instillationen in wöchentlichen Abständen injiziert. Im Anschluss folgen 3 BCG-Instillationen in wöchentlichen Abständen 3, 6 bzw. 12 Monate nach dem Beginn der Induktionstherapie. Beim Vorliegen von HG-NMIBC werden darüber hinaus 3 BCG-Instillationen in wöchentlichen Abständen nach 18, 24, 30 und 36 Monaten verabreicht. Die Wirksamkeit beider Therapiestufen sollte durch eine histologische Verifizierung der Tumornegativität nach erfolgter Induktionstherapie und Urinzytologie gesichert werden (9).

Die Therapie mit BCG hat gegenüber der lokalen Chemotherapie ein breiteres Nebenwirkungsprofil, ernst zu nehmende Nebenwirkungen treten jedoch lediglich bei < 5 % der Patient*innen auf und können insofern notwendig effektiv therapiert werden (4). Die Erhaltungstherapie ist nicht mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko assoziiert (50). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen neben Hämaturie, Pollakisurie und Dysurie die Ausbildung einer Zystitis sowie

Fieber; in seltenen Fällen kommt es zu einer lebensbedrohlichen Sepsis in Form einer Miliartuberkulose (51).

1.9.2.4 Weitere Therapieoptionen

Neben der Chemo- bzw. BCG-Instillationstherapie gibt es die Möglichkeit einer Kombinationstherapie. Zwei Studien beschrieben einen Vorteil der Kombinationstherapie mit BCG und MMC gegenüber alleiniger BCG-Instillation hinsichtlich des rezidivfreien Intervalls und der Progressionsrate (52,53). Außerdem beschrieben Cui et al. und Huang et al. in zwei Meta-Analysen eine Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der BCG-Monotherapie hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (engl. *disease-free survival*, DFS), während bezüglich des PFS keine Unterschiede festgestellt werden konnten (53,54). Mechanistisch gehen Di Stasi et al. davon aus, dass die durch BCG induzierte Zystitis die Permeabilität der Blasenschleimhaut erhöht, wodurch Mitomycin das Zielgewebe leichter penetrieren und seine antineoplastische Wirkung effektiver entfalten kann (52). Eine alternative Behandlungsoption ist die Kombination verschiedener Chemotherapeutika wie Gemcitabin mit Docetaxel oder Valrubicin mit Docetaxel, insbesondere für Patient*innen nach einer BCG-Induktionstherapie oder bei fehlendem Ansprechen auf eine BCG-Instillationstherapie (55,56).

Die THOR-2-Studie lieferte vielversprechende Ergebnisse zur Anwendung des Tyrosinkinase-Hemmers Erdafitinib bei NMIBC mit genetischen Alterationen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (engl. *fibroblast growth factor receptor*, FGFR). Die orale Therapie mit Erdafitinib zeigte im Vergleich zur intravesikalen Chemotherapie eine Verlängerung des RFS bei Patient*innen mit papillärem HG-NMIBC und FGFR-Veränderungen, die nicht auf eine BCG-Therapie ansprachen und bei denen Kontraindikationen für eine radikale Zystektomie vorlagen (57).

1.9.3 Innovative Therapieoptionen

1.9.3.1 Immuntherapie

In zwei klinischen Studien (KEYNOTE-057, SWOG S1605) wird derzeit die Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Atezolizumab als Monotherapie bei Patient*innen mit BCG-Versagen untersucht, die eine radikale Zystektomie (engl. *radical cystectomy*, RC) ablehnten oder für eine solche nicht in Frage kamen. Die Studien lieferten vielversprechende Ergebnisse für die Anwendung der Immuntherapie als nicht-chirurgische Therapieoption bei

Patient*innen mit CIS ohne papilläre Komponente oder papillären HG-NMIBC ohne CIS (58–60). Außerdem wird eine Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren als neoadjuvante Mono- oder Kombinationstherapie mit Chemotherapeutika (Cis-Platin und Gemcitabine) beim MIBC untersucht (8). Vorteile zeigte die Immuntherapie mit Atezolizumab (ABACUS) und Pembrolizumab (PURE-01) als neoadjuvante Monotherapie bei PD-L1 positiven oder metastasierten MIBC (61,62).

1.9.3.2 Intravesikale Systeme

Intravesikale Systeme ermöglichen eine Optimierung der Applikationsweise bereits etablierter Substanzen. Diese Systeme werden als TAR-200 mit Gemcitabin oder TAR-210 mit Erdafitinib beladen und gewährleisten eine kontinuierliche Freisetzung des jeweiligen Chemotherapeutikums in die Harnblase (63,64). Der optimierte Mechanismus zur intravesikalen Verabreichung der Medikamente mit verbesserter Penetration der Harnblasenmukosa soll die Wirkung unter gleichzeitiger Verminderung unerwünschter Nebenwirkungen verbessern (65). Beide Systeme befinden sich in klinischer Testung mit bereits vielversprechenden Ergebnissen. Tyson et al. attestierten in ihrer Phase-I-Studie dem TAR-200-System positive vorläufige Wirksamkeit, Sicherheit und Toleranz zur Behandlung von MIBC bei älteren Patient*innen (mittleres Alter 84 Jahre), die sich nicht für eine RC eigneten oder sich gegen eine chirurgische Therapie aussprachen (66).

1.9.4 Radikale Zystektomie

Die RC ist indiziert bei Patient*innen mit einem nicht-metastasierten MIBC (TNM-Status: T2-T4a, N0, M0), einem NMIBC mit Hochrisikokonstellation, einem BCG-refraktären NMIBC, sowie einem NMIBC mit ausgedehntem papillären Status (mit TUR-B und Instillationstherapie nicht therapierbar) (4,8,9). Die Therapieentscheidung sollte zusammen mit den Patient*innen unter Berücksichtigung der Risiken und der konsekutiven Beeinflussung der Lebensqualität diskutiert werden (4).

Neben dem offenen Ansatz kann auch eine roboterassistierte OP durchgeführt werden. In der EAU-Leitlinie zum MIBC wird der roboterassistierten Technik eine kürzere OP-Dauer sowie Krankenhausverweildauer der Patient*innen zugesprochen, während die Komplikationsrate bei beiden Verfahren vergleichbar war (8). Die Patient*innen sollten über beide Möglichkeiten und deren individuelle Vor- und Nachteile aufgeklärt werden (9).

Die Harnableitung nach RC erfolgt entweder inkontinent (Ureterokutaneostomie, Ileum-Conduit) oder kontinent (katheterisierbare Pouchformen, Ileum-Neoblase) (9). Die Therapieentscheidung wird individuell u. a. in Abhängigkeit der Lebenserwartung, demenzieller Vorerkrankungen, der Leber- und Nierenfunktion sowie den Wünschen der Patient*innen getroffen (8).

Unabhängig vom onkologischen Risiko können funktionelle Komplikationen auftreten, darunter renale Funktionsstörungen, Infektionen, Urolithiasis und Strikturen. Eine wichtige und die Lebensqualität massiv beeinflussende Komplikation der orthotopen Neoblase ist die Harninkontinenz, die durch nervenschonende Techniken verbessert werden kann (8,67). Zu den zentralen metabolischen Störungen nach RC und konsekutiver Harnableitung zählen die metabolische Azidose und der Vitamin-B-12-Mangel (9).

1.10 Nachsorge des NMIBC

Die notwendige Frequenz der zystoskopischen Kontrolluntersuchungen wird in erster Linie durch das entsprechende Risikoprofil der Patient*innen bestimmt. Patient*innen mit HG-G3-NMIBC sollten engmaschiger kontrolliert werden, da sich eine frühzeitige Detektion und ein rascher Therapiebeginn positiv auf den Therapieerfolg auswirken (4). In Tabelle 5 wird die risikoadaptierte Nachsorge für das NMIBC entsprechend der deutschen S3- und EAU-Leitlinie dargestellt. Zur Verbesserung der Detektionsrate von Tumorrezidiven erscheint der Einsatz von PDD oder NBI sinnvoll (4,9). Patient*innen nach RC sollten in regelmäßigen Abständen hinsichtlich funktioneller und metabolischer Störungen (s. Kapitel 1.9.4) nachkontrolliert werden (1. Jahr alle 3 Monate, 2.-5. Jahr alle 6 Monate, ab dem 6. Jahr einmal jährlich) (9).

Risikoprofil NMIBC	Zystoskopische Nachsorge nach TUR-B
Low-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> - nach 3 und 12 Monaten; bei Rezidivfreiheit anschließend einmal pro Jahr* - nach 5 Jahren Rezidivfreiheit Beendigung der Nachsorge (evtl. ergänzt durch Urinzytologie und Immunologie)
Intermediate-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> - im 1. Jahr alle 3 Monate; im 2. und 3. Jahr alle 6 Monate; ab dem 4. Jahr einmal jährlich

Risikoprofil NMIBC	Zystoskopische Nachsorge nach TUR-B
Intermediate-risk NMIBC	- ergänzt durch Urinzytologie und ggf. Bildgebung**
High-risk NMIBC	- 1. und 2. Jahr alle 3 Monate, im 3. und 4. Jahr alle 6 Monate, ab dem 5. Jahr einmal jährlich - ergänzt durch Urinzytologie und ggf. Bildgebung**

Tabelle 5: Zusammenfassung der Nachsorge des NMIBC in Abhängigkeit des Risikoprofils entsprechend der S3- und EAU-Leitlinien zum Harnblasenkarzinom (4,9). *Die NMIBC-EAU-Leitlinie empfiehlt bei Rezidivfreiheit nach der ersten Kontrolluntersuchung (3 Monate nach TUR-B) keine weitere invasive Diagnostik (alternativ Zytologie bzw. Biomarker-Tests). **CT-Dünnschicht-Urographie oder MRT.

1.11 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die Indikationsstellung zur TUR-B basiert zumeist auf einer vorausgegangenen ambulant durchgeführten Zystoskopie und einem dort erhobenen Tumorverdacht. In der aktuellen Wahrnehmung zeigen die dabei gewonnenen Gewebeproben häufig gutartige Histologien. Dies ist zum einen für die Patient*innen erfreulich, wirkt jedoch andererseits Fragen zur aktuellen Indikationsstellung einer TUR-B auf – gerade im Hinblick auf knappe OP-Ressourcen und eingeschränkte Kapazität. Im Rahmen der aktuellen Arbeit wurden alle TUR-Bs, welche im Zeitraum von Januar bis Juni 2023 an der Universitätsklinik für Urologie in Graz durchgeführt wurden, hinsichtlich relevanter Tumorphistologien untersucht. Als primärer Endpunkt galt das Vorliegen einer Malignität. Auch sollten die Daten auf eventuelle prädiktive Parameter für maligne Befunde untersucht werden. Basierend auf den Ergebnissen sollten anschließend Pfade zur optimierten Indikationsstellung zur TUR-B diskutiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Im Rahmen dieser monozentrischen retrospektiven Studie wurden jene TUR-B Fälle ausgewertet, welche im Zeitraum Januar bis Juni 2023 an der Universitätsklinik für Urologie Graz durchgeführt wurden. Es wurden alle Patient*innen betrachtet, welche die TUR-B aufgrund eines Tumorverdachts erhielten, zum Interventionszeitpunkt volljährig waren und bei denen eine ausreichende Datenlage der relevanten Parameter vorlag. Darüber hinaus wurden alle Geschlechter betrachtet. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine unzureichende Datenlage bezüglich der OP-Indikation und Tumorphistologie. Insgesamt wurden die Daten von 243 Patient*innen erhoben. Bei 26 Patient*innen wurde eine Nachresektion durchgeführt, weshalb diese nachträglich ausgeschlossen wurden. Das Vorhaben wurde am 12.01.2024 positiv von der zuständigen Ethikkommission beschieden (EK-Nummer: 36-099 ex 23/24).

2.2 Datenerhebung

Die Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem „Medocs“ (elektronisches Kommunikations- und Informationsnetzwerk für die steirischen Landeskrankenhäuser und das Universitätsklinikum Graz) gewonnen und mithilfe von „Excel“ tabellarisch zusammengefasst. Zur Pseudonymisierung der Daten wurden der Geburtstag und der Name der Patient*innen durch eine chronologische Identifikationsnummer ersetzt.

Die Daten wurden in prä-, intra- und postoperativ gegliedert. Zur systematischen Erfassung der relevanten Daten wurden der ambulante Arztbrief, der Einweisungsbrief, die Dokumentation der anästhesiologischen Aufklärung, der OP-Bericht, der pathologische Befund und der Entlassungsbrief herangezogen.

Die präoperativen Daten wurden aus dem ambulanten Arztbrief, dem Einweisungsbrief sowie der Dokumentation der anästhesiologischen Aufklärung gewonnen. Bezüglich der präoperativen Parameter wurden folgende Informationen zusammengetragen: Alter, Geschlecht, Risikoklassifikation der US-amerikanischen Fachgesellschaft für Anästhesiologen (engl. *American Society of Anesthesiologists*, ASA), Body-Mass-Index (BMI), aktueller Raucherstatus, Raucherstatus Lebenszeit,

Packyears [Anzahl der Zigaretten/Packung/Jahr], primäre Verdachtsdiagnose, beschriebene Symptomatik, Diagnostik des Befundes, Rezidivstatus, Nachresektion, Rezidivfrequenz, Komorbiditäten, onkologische Komorbiditäten, Charlson-Komorbiditätsindex (engl. *Charlson Comorbidity Index*, CCI), Voroperationen, onkologische Voroperationen, Ausbildungsstatus des Zuweisers, Name des Zuweisers, aktuelle Dauermedikation und Antikoagulation. Der CCI wurde mithilfe des entsprechenden Online-Rechners kalkuliert (s. Kapitel 2.2.2).

Zu den Informationsquellen der intraoperativen Daten zählten der OP-Bericht sowie die OP-Dokumentation. Diesbezüglich wurden folgenden Daten zusammengefasst: OP-Datum, Narkoseart, Durchführung einer PDD, OP-Befund (Beschreibung des Operateurs), Anzahl der beschriebenen Tumore, Größe der beschriebenen Tumore [cm], Lokalisation der beschriebenen Tumore, Übereinstimmung von intraoperativem und Einweisungsbefund, OP-Verlauf bzw. Auftreten von intraoperativen Komplikationen, OP-Dauer und Ausbildungsstatus des Operateurs. Die postoperativen Daten wurden aus dem pathologischen Befund und dem Entlassungsbrief zusammengetragen. Zur Berechnung des Rezidiv- und Progressionsrisikos wurden leitliniengerecht die entsprechenden Online-Rechner genutzt (s. Kapitel 2.2.4). Hinsichtlich der postoperativen Phase wurden folgende Parameter erfasst: postoperativer Verlauf, Komplikationen nach Clavien-Dindo, Durchführung einer SI, TNM-Klassifikation, Vorliegen eines begleitenden CIS, Tumorgrad (WHO 1973), Muskelinvasivität des Tumors, Rezidivrisiko nach EAU (nach 1 Jahr, nach 5 Jahren), Progressionsrisiko (nach 1 Jahr, nach 5 Jahren, nach 10 Jahren), diagnostische Methode zur Nachkontrolle und Dauer des stationären Aufenthalts.

Anschließend werden die Grundlagen der erhobenen ASA- und Clavien-Dindo-Klassifikation, des CCI und der Berechnung des Rezidiv- und Progressionsrisikos dargestellt.

2.2.1 ASA-Risikoklassifikation

Die Risikoklassifikation der ASA besteht seit über 80 Jahren und dient der Bewertung und Mitteilung der medizinischen Komorbiditäten von Patient*innen vor der Durchführung einer Anästhesie (68). Das System gliedert Patient*innen in 6 unterschiedliche Risikogruppen (Tabelle 6).

ASA-Klassifikation	Definition
ASA I	eine normale, gesunde Person
ASA II	eine Person mit milden systemischen Erkrankungen
ASA III	eine Person mit schweren systemischen Erkrankungen
ASA IV	eine Person mit schweren systemischen Erkrankungen, die eine ständige Bedrohung für das Leben darstellen
ASA V	eine todkranke Person, die ohne die OP voraussichtlich nicht überleben wird
ASA VI	eine für hirntot erklärte Person, deren Organe zu Spenderzecken entnommen werden

Tabelle 6: Aktuelle Klassifikation der US-amerikanischen Fachgesellschaft für Anästhesiologie (engl. American Society of Anesthesiologists, ASA) (68).

2.2.2 Charlson-Komorbiditätsindex

Der CCI basiert auf den Publikationen von Charlson et al. und Deyo et al. Die Forscher beschäftigten sich mit der Auswirkung ausgewählter Komorbiditäten auf die Lebenserwartung von Patient*innen. Den Erkrankungen wurde in Abhängigkeit ihres Einflusses auf die Lebenserwartung ein bestimmter Punktwert zugeordnet (Tabelle 7). Neben Erkrankungen wurde auch dem Lebensalter der Patient*innen ein entsprechender Wert zugewiesen (Tabelle 8) (69,70).

Punkte	Erkrankung/Altersdekade	Beschreibung
+1	Myokardinfarkt (MI)	Anamnese eines definitiven oder wahrscheinlichen MI (EKG- und/oder Enzymveränderungen)
	Kongestives Herzversagen	anstrengende oder paroxysmale nächtliche Dyspnoe, die auf Digitalis, Diuretika oder nachlastsenkende Arzneimittel angesprochen hat
	Periphere Gefäßerkrankung	Claudicatio intermittens oder früherer Bypass für chronische arterielle Insuffizienz, Gangrän oder akute arterielle Insuffizienz in der Vorgeschichte oder unbehandeltes

Punkte	Erkrankung/Altersdekade	Beschreibung
+1		thorakales oder abdominales Aneurysma (≥6 cm)
	Zerebrovaskulärer Insult oder transitorisch ischämische Attacke	Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Insults mit geringen oder keinen Rückständen und transitorischen ischämischen Attacken
	Demenz	chronisch kognitives Defizit
	COPD	chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung
	Bindegewebserkrankungen	Lupus erythematoses, Polymyositis, Polymyalgia rheumatica, Rheumatoide Arthritis
	Peptische Ulkuskrankheit	Behandlung von Geschwüren in der Vergangenheit oder Blutungen aus Geschwüren in der Vergangenheit
	Milde Lebererkrankung	chronische Hepatitis (oder Zirrhose ohne portale Hypertension)
	Unkomplizierter Diabetes Mellitus	ohne Endorganschäden
+2	Moderate oder schwere Lebererkrankung	schwer = Zirrhose und portale Hypertension mit Varizenblutungen in der Vorgeschichte, moderat = Zirrhose und portale Hypertension, aber keine Varizenblutungen in der Vorgeschichte
	Komplizierter Diabetes mellitus	mit Endorganschäden (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, Ketoazidose, Hyperosmolares Koma)
	Hemiplegie	Hemiparese, Paraplegie
	Moderate bis schwere chronische Niereninsuffizienz	schwer = dialysepflichtig, Status nach Nierentransplantation, Urämie, mittelschwer = Kreatinin >3 mg/dl (0,27 mmol/L)

Punkte	Erkrankung/Altersdekade	Beschreibung
+2	Solide Tumorerkrankung	lokalisiert
	Leukämie	
	Lymphom	
+6	Solider Tumor	metastasiert
	AIDS	

Tabelle 7: Charlson-Komorbiditätsindex mit Aufschlüsselung nach Punktwert, Erkrankung und Beschreibung der Erkrankung (eigene Darstellung basierend auf den Publikationen von Charlton et al. (69) und Deyo et al. (70); MI = Myokardinfarkt, COPD = chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung).

Die entsprechenden Krankheitsbilder und Altersdekaden samt zugewiesenem Punktwert sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Punkte	Alter [Jahren]
+0	<50
+1	50-59
+2	60-69
+3	70-79
+4	≥80

Tabelle 8: Altersabhängige Punktezuweisung des Charlson-Komorbiditätsindex (69,70).

Die Berechnung des CCI erfolgte mithilfe des entsprechenden Online-Rechners (<https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci>).

2.2.3 Clavien-Dindo-Klassifikation

Clavien et al. publizierten 1992 erstmals eine Klassifikation zur Einordnung postoperativer Komplikationen mit exemplarischer Anwendung bei Patient*innen mit Zustand nach Cholezystektomien (71). Diese wurde 2004 von Dindo et al. evaluiert (72). Im Rahmen der Überarbeitung wurden die in Tabelle 9 aufgeführten Grade postoperativer Komplikationen herausgearbeitet.

Grad	Beschreibung
Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit für eine medikamentöse, chirurgische, interventionelle oder radiologische Intervention. Erlaubte therapeutische Anwendungen sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und

Grad	Beschreibung
Grad I	Physiotherapie. Dieser Grad inkludiert ebenfalls offene Versorgung von Wundinfektionen am Patient*innen Bett.
Grad II	Notwendigkeit für die Anwendung von Pharmaka, die nicht unter Grad I aufgeführt wurden. Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung sind ebenfalls inbegriffen.
Grad III	Komplikationen, die einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedürfen.
Grad IIIa	Intervention nicht unter Vollnarkose.
Grad IIIb	Intervention unter Vollnarkose.
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation* (unter Berücksichtigung von ZNS-Komplikationen), die einer intensivmedizinische Therapie bedürfen.
Grad IVa	Versagen eines Organs.
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Komplikation, die zum Tode führt.
Suffix „d“	Wenn die Patient*innen zum Zeitpunkt der Entlassung unter postoperativen Komplikation leiden, wird der Suffix „d“ (engl. <i>disability</i>) zum jeweiligen Grad hinzugefügt. Diese Bezeichnung weist auf die Notwendigkeit einer Nachuntersuchung zur vollständigen Evaluation der Komplikation hin.

Tabelle 9: Klassifikation nach Clavien-Dindo zur Erfassung perioperativer Komplikationen (72).
*Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung, aber keine transient ischämischen Attacken.

2.2.4 Tumorprogressions- und Rezidivrisiko des NMIBC

In Tabelle 10 werden die Parameter und deren jeweiliger Punktwert für die Berechnung des Tumorprogressions- und Rezidivrisikos für das NMIBC dargestellt (44).

Parameter	Rezidiv-Score	Progression-Score
Anzahl der Tumore		
1	0	0
2-7	3	3
>7	3	6
Tumordurchmesser		
≤ 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Rezidivfrequenz		
Primärtumor	0	0
≤ 1 Rezidiv/Jahr	2	2
> 1 Rezidiv/ Jahr	4	2
pT-Kategorie		
Ta	0	0
T1	1	4
Begleitendes pTis		
Nein	0	0
Ja	1	6
Tumorgrad (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Gesamt-Score	0-14	0-26

Tabelle 10: Berechnung des Risiko- und Rezidiv-Scores nach Sylvester et al. (44).

Basierend auf dem individuellen Rezidiv- und Progressions-Score erfolgt die Einteilung der Patient*innen in die verschiedenen Risikogruppen (Tabellen 11 und 12) (44). Zur Bestimmung des Rezidivrisikos wurde in dieser Studie der gemäß den EAU-Leitlinien empfohlene Online-Rechner verwendet (<https://www.omnicalculator.com/health/eortc-bladder-cancer>). Zur Definition neuer Risikogruppen und zur Aktualisierung des Progressionsrisikos wurde das EAU-NMIBC-2021-Risikomodell herangezogen. Neben dem WHO 1973 Klassifikationssystem nutzt der aktualisierte Risikorechner auch Informationen des WHO 2004/2016 Systems.

Risikogruppen für ein Rezidiv des NMIBC	Rezidiv-Score	Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr		Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren	
		%	(95 % CI)	%	(95 % CI)
Low-Risk	0	15	10-19	31	24-37
Intermediate-Risk	1-4	24	21-26	46	42-49
High-Risk	5-9	38	35-41	62	58-65
Very High-Risk	10-17	61	55-67	78	73-84

Tabelle 11: Rezidivwahrscheinlichkeit des NMIBC nach 1 Jahr und 5 Jahren entsprechend dem jeweiligen Rezidiv-Score inklusive der Einordnung in Risikogruppen (44).

Die Berechnung des Progressionsrisikos wurde ebenfalls nach EAU-Leitlinien mit dem entsprechenden Risikorechner durchgeführt (<https://nmibc.net>).

Risikogruppen für eine Progression des NMIBC	Progressions-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr		Progressions-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren		Progressions-Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren	
	%	(95 % CI)	%	(95 % CI)	%	(95 % CI)
Low-Risk	0,12	0,02-0,82	0,57	0,21-1,5	3,0	1,5-6,3
Intermediate-Risk	0,65	0,36-1,2	3,6	2,7-4,9	7,4	5,5-10
High-Risk	3,8	2,6-5,7	11	8,1-14	14	10-19
Very High-Risk	20	12-32	44	30-61	59	39-79

Tabelle 12: Progressionswahrscheinlichkeit des NMIBC nach 1 Jahr und 5 Jahren entsprechend dem jeweiligen Progressions-Score inklusive der entsprechenden Risikogruppen (44).

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels *Statistical Package für Social Sciences* (SPSS, IBM SPSS Statistics 29). Die Daten wurden, wie bereits in Kapitel 2.2 beschrieben in prä-, intra- und postoperative Informationen gegliedert und in der Folge separiert primär deskriptiv zusammengetragen. Die Parameter Durchführung einer präoperativen Zystoskopie, makroskopischer Befund während der TUR-B, ambulante Feststellung der OP-Indikation, Makrohämaturie als Symptom in der Anamnese, Durchführung einer PDD, Urothelkarzinom in der Patient*innen-

Vorgeschichte, Anästhesieform, Tumoranzahl, Tumorgroße, OP-Dauer, Komplikationen nach Clavien-Dindo, Applikation einer SI und eine Korrelation von prä- und intraoperativem Befund wurden in Abhängigkeit der Tumorphistologie (Malignität vs. keine Malignität) dargestellt. Zuletzt wurde eine multivariate binäre logistische Regressionsanalyse zur Überprüfung unabhängiger Prädiktoren für eine Tumormalignität durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf P-Wert < 0,05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt standen 217 Patient*innen für die Analyse zur Verfügung. Die Grundmerkmale des Gesamtkollektivs sind in Tabelle 13 dargestellt. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung wurden 164 (76 %) Männer und 53 (24 %) Frauen berücksichtigt. Das mittlere Alter lag bei 70,5 (\pm 12) Jahren und der mittlere BMI bei 27,2 (\pm 5) kg/m². Im Gesamtkollektiv gaben 65 Patient*innen einen positiven aktuellen Raucherstatus an. Die Raucher*innen wiesen im Mittel 18,2 (\pm 29,9) Packyears auf. Von den 217 Patient*innen hatten 13 (6,0 %) einen ASA-Wert von 1, 70 (32,3 %) Patient*innen einen von 2, 99 (45,6 %) Patient*innen einen von 3 und 33 (15,2 %) Patient*innen einen ASA-Wert von 4. Die Auswertung des CCI ergab einen Mittelwert von 5 (\pm 2).

Grundmerkmal	n (%)
Gesamt	217 (100)
Geschlecht (n (%))	
Männlich	164 (76)
Weiblich	53 (24)
Alter (Mittelwert \pm SD) [Jahren]	70,5 (\pm 12)
BMI (Mittelwert \pm SD) [kg/m ²]	27,2 (\pm 5)
Raucher (n (%))	65 (30)
Packyears (Mittelwert \pm SD)	18,2 (\pm 29,9)

Grundmerkmal	n (%)
ASA-Klassifikation (n (%))	
1	13 (6)
2	70 (32,3)
3	99 (45,6)
4	33 (15,2)
CCI (Mittelwert \pm SD)	5 (2)

Tabelle 13: Grundmerkmale des Gesamtkollektivs (n = Anzahl, SD = Standardabweichung (engl. *standard deviation*), ASA = Amerikanische Fachgesellschaft für Anästhesiologen (engl. *American Society for Anesthesiologists*), CCI = Charlson-Komorbiditätsindex (engl. *Charlson Comorbidity Index*)).

3.2 Präoperative Parameter

In Tabelle 14 werden die präoperativen Parameter zusammengefasst. Eine Makrohämaturie wurde von 98 (45,2 %) und eine Mikrohämaturie von 32 (14,7 %) Patient*innen in der Anamnese angegeben. 17 (7,8 %) Patient*innen gaben LUTS an und weitere 8 (3,7 %) waren asymptomatisch. 6 (2,8 %) Patient*innen wiesen eine positive Urinzytologie bei der ambulanten Erstkonsultation auf. Bei 55 (25,3 %) Patient*innen konnte den Dokumenten keine nähere Beschreibung der Symptome entnommen werden.

Im Folgenden werden die durchgeführten diagnostischen Methoden beschrieben, die als Grundlage der BC-Verdachtsdiagnose dienten. Bei einer Mehrzahl der Patient*innen (161, 74,2 %) wurde eine Zystoskopie durchgeführt. Zu weiteren präoperativen diagnostischen Methoden zählten Zytologie (21, 9,7 %), Computertomografie (17, 7,8 %) und Sonografie (9, 4,1 %). Bei 9 (4,1 %) Patient*innen konnte dem ambulanten Arztbrief keine Information bezüglich der diagnostischen Methode entnommen werden. Als weitere präoperative Merkmale wurden unter Betrachtung der Krankheitsgeschichte relevante onkologische Vorerkrankungen bzw. urotheliale Karzinome erfasst. 100 (46,1 %) Patient*innen wiesen eine onkologische Erkrankung in ihrer Krankengeschichte auf und bei 64 (29,5 %) von diesen wurden bereits zuvor eine maligne urotheliale Neoplasie diagnostiziert. Die Indikationsstellung erfolgte in einer Mehrzahl der Fälle ambulant (163, 75,1 %).

Präoperativer Parameter	n (%)
Symptomatik bei Indikationsstellung	
Mikrohämaturie	32 (14,7)
Makrohämaturie	98 (45,2)
Positive Urinzytologie	6 (2,8)
LUTS	17 (7,8)
Flankenschmerzen	1 (0,5)
Asymptomatisch	8 (3,7)
Keine Angabe	55 (25,3)
Präoperative Diagnostik	
Sonografie	9 (4,1)
Zytologie	21 (9,7)
Zystoskopie	161 (74,2)
CT	17 (7,8)
Keine Angabe	9 (4,1)
Rezidiv	
Ja	64 (29,5)
Nein	153 (70,5)
Onkologische Vorerkrankung	
Ja	100 (46,1)
Nein	117 (53,9)
Onkologische Voroperation	
Ja	88 (40,6)
Nein	129 (59,4)
Ort der Indikationsstellung	
Ambulant	163 (75,1)
Stationär	54 (24,9)

Tabelle 14: Relevante präoperative Parameter des Gesamtkollektivs (CT = Computertomographie, n = Anzahl, LUTS = Symptome des unteren Harntraktes (engl. *lower urinary tract symptoms*)).

3.3 Intraoperative Parameter

Im Rahmen der TUR-B erhielten 54 (24,9 %) Patient*innen eine Spinalanästhesie und 163 (75,1 %) eine Allgemeinnarkose. Der Anteil an Personen, bei denen zusätzlich zur WLC eine PDD durchgeführt wurde, lag bei 5,5 % (12). Im Mittel

wurden 1,9 Tumore ($\pm 1,7$) nachgewiesen, welche eine Größe von 1,6 ($\pm 1,4$) cm hatten. Die mittlere OP-Dauer betrug 40 (± 45) min. Bei 175 (80,6 %) Patient*innen stimmte die Verdachtsdiagnose mit dem intraoperativen Befund überein. Im Rahmen der Untersuchung zu intraoperativen Komplikationen wurde bei 6 (2,8 %) Patient*innen ein Obturatoriusreflex festgestellt, während bei weiteren 6 (2,8 %) Personen die Blasenwand perforiert wurde. Bei einer (0,5 %) Person wurde ein katecholaminpflichtiges HerzKreislaufversagen beschrieben.

Intraoperativer Parameter	n (%)
Anästhesieform	
Spinalanästhesie	54 (24,9)
Allgemeinnarkose	163 (75,1)
Durchführung einer PDD	
Ja	12 (5,5)
Nein	205 (94,5)
Tumoranzahl (Mittelwert \pm SD)	1,9 \pm 1,7
Tumorgröße (Mittelwert \pm SD) [cm]	1,6 \pm 1,4
OP-Dauer (Mittelwert \pm SD) [min]	40 \pm 45
Intraoperativer Befund übereinstimmend mit dem Befund der Einweisung	
Ja	175 (80,6)
Nein	42 (19,4)
Intraoperativer Verlauf	
Unkompliziert	204 (94,0)
Obturatoriusreflex	6 (2,8)
Blasenperforation	6 (2,8)
Lebensbedrohliche Komplikation	1 (0,5)

Tabelle 15: Relevante intraoperative Parameter des Gesamtkollektivs (n = Anzahl, PDD = Photodynamische Diagnostik, SD = Standardabweichung (engl. *standard deviation*)).

3.4 Postoperative Parameter

Postoperative Komplikationen wurden bei insgesamt 21 (9,7 %) Patient*innen erfasst, wobei 18 (8,3 %) Fälle als Grad-I-Komplikationen gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation eingestuft wurden. Eine SI mit MMC wurde bei 62 (28,2 %) Patient*innen appliziert. Von den 217 untersuchten Patienten*innen wiesen 77 (35,5 %) eine benigne und 140 (64,5 %) eine maligne Histologie auf. Die intra- und postoperativen Parameter sind in Tabelle 16 dargestellt.

Postoperativer Parameter	n (%)
Komplikation nach Clavien-Dindo	
1	18 (8,3)
2	1 (0,5)
3b	2 (0,9)
SI	
Appliziert	62 (28,2)
Nicht appliziert	155 (71,8)
Tumorhistologie	
Benigne	77 (35,5)
Maligne	140 (64,5)

Tabelle 16: Relevante postoperative Parameter des Gesamtkollektivs (n = Anzahl, SI = Frühinstillationstherapie (engl. *single instillation*)).

3.5 Tumorcharakteristika

In Tabelle 17 sind die Tumorcharakteristika der Gruppe mit Malignität (140, 64,5 %) zusammengefasst. Bei 4 (2,9 %) Patient*innen wurde ein CIS als Primärtumor diagnostiziert (pTis). 109 (77,9 %) Personen wiesen ein NMIBC und 27 (19,3 %) ein MIBC auf. Innerhalb der NMIBC-Gruppe hatten 82 (58,6 %) Patient*innen ein pTa-Tumor, wovon 26 (18,6 %) LG und 56 (40,0 %) HG waren. Ein pT1 konnte bei 27 (19,3 %) Patient*innen diagnostiziert werden. Ebenfalls bei 27 (19,3 %) Patient*innen ergab die histologische Untersuchung das Vorliegen eines MIBC. Von diesen hatten 26 (18,6 %) einen pT2 und einer/eine (0,7 %) einen pT3 Tumor. Außerdem wurde bei 20 (14,3 %) Patient*innen zusätzlich zum Primärtumor ein CIS diagnostiziert.

Beschreibung	Anzahl (n)	Anteil (%)
pTis	4	2,9
NMIBC	109	77,9
<u>pTa</u>	82	58,6
LG	26	18,6
HG	56	40
<u>pT1 (alle HG)</u>	27	19,3
MIBC	27	19,3
<u>pT2</u>	26	18,6
<u>pT3</u>	1	0,7
Zusätzliches CIS	20	14,3

Tabelle 17: Tumorcharakteristika der Gruppe mit Malignität (NMIBC = nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom (engl. *non-muscle-invasive bladder cancer*), MIBC = muskelinvasives Harnblasenkarzinom (*muscle-invasive bladder cancer*), LG = niedriggradig (engl. *low-grade*), HG = hochgradig (engl. *high-grade*), CIS = Carcinoma in situ).

3.6 Rezidiv- und Progressionsrisikogruppen

In den Tabellen 18 und 19 wurden basierend auf den in Kapitel 2.2.4 dargestellten Tabellen 11 und 12 die Patient*innen den jeweiligen Progressions- und Rezidivrisikogruppen zugeteilt. Die zugrunde liegenden Scores beziehen sich ausschließlich auf das NMIBC, weshalb lediglich Personen mit einem nicht-muskelinvasivem Tumorstadium (109, 77,9 %) den entsprechenden Risikogruppen zugewiesen wurden. Hinsichtlich des Rezidivrisikos hatten 8 (7,3 %) Patient*innen ein niedriges, 53 (48,6 %) ein intermediäres, 41 (37,6 %) ein hohes und 7 (6,4 %) ein sehr hohes Risikoprofil.

Rezidivrisikogruppe	Anzahl (n)	Anteil (%)
Low-Risk	8	7,3
Intermediate-Risk	53	48,6
High-Risk	41	37,6
Very High-Risk	7	6,4

Tabelle 18: Anzahl und Anteil der unterschiedlichen Rezidivrisikogruppen.

Bezüglich des Progressionsrisikos wiesen 8 (7,3 %) Personen ein niedriges, 60 (55,0 %) ein intermediäres, 34 (31,2 %) ein hohes und 7 (6,4 %) ein sehr hohes Risikoprofil auf.

Progressionsrisikogruppe	Anzahl (n)	Anteil (%)
Low-Risk	8	7,3
Intermediate-Risk	60	55,0
High-Risk	34	31,2
Very High-Risk	7	6,4

Tabelle 19: Anzahl und Anteil der unterschiedlichen Progressionsrisikogruppen.

3.7 Korrelation der Parameter mit der Histologie

Das Gesamtkollektiv wurde anhand der histologischen Befunde in zwei Gruppen unterteilt: Patient*innen mit und ohne Malignität. Maligne Befunde wurden bei 140 (64,5 %) Patientinnen nachgewiesen, während 77 (35,5 %) keine Malignität im TUR-B Material aufwiesen. In Tabelle 20 werden vergleichend die relevanten präoperativen Parameter in Abhängigkeit des histologischen Befundes dargestellt. Beim Vorliegen einer Makrohämaturie in der Anamnese wurde signifikant häufiger eine maligne Histologie diagnostiziert ($p = 0,002$). Eine PDD wurde häufiger in der Gruppe mit benignen histologischen Befunden durchgeführt als in der Gruppe mit Malignität (10 bzw. 13 % vs. 2 bzw. 1,4 %). Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Durchführung einer präoperativen Zystoskopie, eine ambulante Diagnosestellung oder ein bereits bekanntes Urothelkarzinom einen Einfluss auf den histologischen Befund hatten. Die statistische Analyse zeigte bei diesen präoperativen Parametern keinen Hinweis auf Signifikanz ($p > 0,05$).

Präoperativer Parameter	Gesamtkollektiv (n = 217)	Keine Malignität (n = 77)	Malignität (n = 140)	p-Wert
Präoperative Zystoskopie (n (%))	161 (74,2)	57 (74,0)	104 (74,3)	0,97
Ambulante OP-Indikation (n (%))	163 (75,1)	57 (74)	106 (75,7)	0,78
Makrohämaturie als Symptom (n (%))	98 (45,2)	25 (32,5)	73 (52,1)	0,002

Präoperativer Parameter	Gesamtkollektiv (n = 217)	Keine Malignität (n = 77)	Malignität (n = 140)	p-Wert
Photodynamische Diagnostik (n (%))	12 (5,5)	10 (13)	2 (1,4)	< 0,001
Vorgeschichte Urothelkarzinom (n (%))	64 (29,4)	26 (33,8)	38 (27,1)	0,31

Tabelle 20: Indikative präoperativ Parameter für das Auftreten von Malignität (n = Anzahl).

In Tabelle 21 werden vergleichend die relevanten intra- bzw. postoperativen Parameter der beiden Untersuchungsgruppen (Malignität vs. keine Malignität) aufgezeigt. Bezüglich der Anästhesieform und den Komplikationen nach Calvien-Dindo wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erfasst. Hinsichtlich der Tumoranzahl und -größe sowie der OP-Dauer konnte jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Bei der Gruppe mit Malignitätsnachweis wurde im Rahmen der TUR-B im Mittel 2,1 (\pm 1,8) Tumore detektiert, mit einer mittleren Tumorgöße von 2,0 (\pm 1,4) cm. Bei der Gruppe ohne Malignität wurden im Mittel 1,4 (\pm 1,4) Tumore beschrieben, mit einer mittleren Tumorgöße von 0,9 (\pm 1,1) cm. Außerdem hatte der makroskopische TUR-B-Befund einen ebenfalls signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der pathologischen Untersuchung. Wenn kein papillärer Befund in der TUR-B beschrieben wurde, lag häufiger kein maligner histologischer Befund vor ($p < 0,001$). Die OP-Dauer war beim Vorliegen einer malignen Neoplasie signifikant länger (46,7 (\pm 49,3) min vs. 27,7 (\pm 31) min). Bei der Gruppe mit nachgewiesener Malignität erfolgt eine SI signifikant häufiger ($p < 0,001$). Zudem zeigte sich in dieser Gruppe häufiger eine Übereinstimmung von prä- und intraoperativem Befund ($p < 0,001$).

Intra- bzw. postoperativer Parameter	Anzahl (n = 217)	Keine Malignität (n = 77)	Malignität (n = 140)	p-Wert
Anästhesieform (n (%))				
Spinalanästhesie	54 (24,9)	16 (20,8)	38 (27,1)	0,3
Allgemeinnarkose	163 (75,1)	61 (79,2)	102 (72,1)	
Tumoranzahl (Mittelwert ± SD)	1,9 (± 1,7)	1,4 (± 1,4)	2,1 (± 1,8)	< 0,001
Tumorgröße (Mittelwert ± SD) [cm]	1,6 (± 1,4)	0,9 (± 1,1)	2,0 (± 1,4)	< 0,001
Kein papillärer Befund (n (%))	66 (30,4)	46 (59,7)	20 (14,3)	< 0,001
OP-Dauer (Mittelwert ± SD) [min]	40 (± 45)	27,7 (± 31)	46,7 (± 49,3)	< 0,001
Komplikationen nach Clavien-Dindo (n (%))				
1	18 (8,3)	3 (3,9)	15 (10,7)	0,24
2	1 (0,5)	0	1 (0,7)	
3b	2 (0,9)	0	2 (1,4)	
Applikation SI (n (%))	62 (28,2)	6 (7,8)	56 (40)	< 0,001
Korrelation prä- und intraoperativer Befund (n (%))	175 (80,6)	36 (46,8)	139 (99,3)	< 0,001

Tabelle 21: Indikative intra- und postoperative Parameter für das Auftreten von malignen Befunden (n = Anzahl, SD = Standardabweichung (engl. *standard deviation*), SI = Frühinstillationstherapie (engl. *single instillation*)).

3.8 Binäre logistische Regressionsanalyse

In Tabelle 22 sind die Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalyse aufgeführt. Hierbei wurde der Einfluss der unabhängigen Variablen Alter, intraoperativer papillärer Befund, Tumoranzahl und -größe sowie eine Korrelation von initialem und intraoperativen Befund auf die abhängige Variable Malignität untersucht. Das Alter der Patient*innen, die intraoperative Diagnose eines

papillären Befundes, die Tumorgöße sowie die Übereinstimmung von prä- und intraoperativem Befund erwiesen sich als signifikante Faktoren für die Wahrscheinlichkeit einer malignen Diagnose.

Unabhängige Variable	p-Wert	Odds-Ratio
Alter	0,002	1,046
Papillärer Befund	< 0,001	5,6
Tumoranzahl	0,297	1,13
Tumorgöße	< 0,001	1,9
Korrelation prä- und intraoperativer Befund	< 0,001	99,3

Tabelle 22: Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalyse der unabhängigen Variablen Alter, papillärer Befund, Tumoranzahl und -größe, Korrelation von prä- und intraoperativem Befund sowie der abhängigen Variable Malignität.

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit erfolgte eine Analyse der Tumorhistologien, die im Zeitraum von Januar bis Juni 2023 im Zuge einer primär elektiven TUR-B gewonnen wurden. Hintergrund war die Beobachtung, dass das histopathologische Ergebnis häufig benigne Befunde zeigte, was u. a. gerade in Anbetracht eingeschränkter OP-Kapazitäten von Relevanz sein könnte, die Belastung für die Patient*innen durch einen Tumorverdacht inbegriffen. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse sollen auf der Grundlage eines nicht-systematischen Literaturreviews Pfade zur optimierten Indikationsstellung herausgearbeitet werden.

4.1 Nachweis relevanter Tumorhistologien und optimierte Indikationsstellung durch „second look“

Bei insgesamt 217 Patient*innen wurden 140 (64,5 %) maligne und 77 (35,5 %) benigne Befunde erhoben. Ein Anteil von über einem Drittel an benignen Histologien ist zwar für die Betroffenen erfreulich, wirft jedoch Fragen hinsichtlich der aktuellen und standortspezifischen Indikationsstellung auf. Im Unterkapitel 3.7 wurde beschrieben, dass in der Gruppe mit Malignitätsnachweis signifikant häufiger eine Übereinstimmung von prä- und intraoperativem Befund vorlag ($p < 0,001$). Inwiefern diese Übereinstimmung bei malignen Läsionen mit dem diagnostischen Algorithmus

bzw. einzelnen diagnostischen Methoden zusammenhängt, wird im Folgenden unter Berücksichtigung relevanter Studien diskutiert.

In einer prospektiven Arbeit von Ströck et al. wurden die Histologien von 581 Patient*innen untersucht, bei denen die Verdachtsdiagnose eines BC gestellt wurde und die in der Folge eine TUR-B erhielten. Der Anteil an benignen Befunden lag dabei bei 22 % (73). Mitropoulos et al. verglichen die Beurteilung einer urothelialen Läsion im Rahmen einer WLC (n = 146) von Spezialist*innen mit dem histologischen Ergebnis und stellten fest, dass in 89,7 % (n = 131) der Fälle korrekt diagnostiziert wurde (29). In einer weiteren prospektiven Studie aus dem Jahr 2001 korrelierten zwar die Aussagen der Ärzt*innen mit den histologischen Ergebnissen, jedoch konnten sie nicht zuverlässig zwischen LG- und HG-NMIBC differenzieren oder die Invasivität der BC beurteilen (30). Dekalo et al. konzentrierten sich auf die exakte Beschreibung des Tumorstadiums und -grades von urothelialen Läsionen im Rahmen einer WLC. Die Forscher kamen zu dem Schluss, dass Urolog*innen in 63,5 % der Fälle zwar das Stadium und den Grad des BC akkurat bestimmen konnten, sich die Genauigkeit dieser Aussage jedoch erhöhte, wenn mehrere erfahrene Spezialist*innen dieselben Fotos untersuchten und folglich einen Mehrheitskonsens erzielten (31).

Der Vergleich mit aktueller Literatur hebt die starke Untersucher*innen-Abhängigkeit der WLC hervor. In Kapitel 1.7.3.1 wurde zudem die im Verhältnis zur PDD oder NBI geringere Sensitivität der WLC thematisiert. Eine Mehrfachbeurteilung von urothelialen Läsionen erhöht die Aussagekraft der konsekutiven Diagnose. Die Arbeit von Dekalo et al. hebt diesen Vorteil eines „2. Blicks“ nochmals hervor. Die signifikant häufigere Übereinstimmung von prä- und intraoperativem Befund in dieser Arbeit kann in einem vergleichbaren Zusammenhang betrachtet werden. Die zystoskopischen Befunde werden in der Regel von zwei verschiedenen Spezialisten erhoben und der präoperative Befund wird im Rahmen der TUR-B durch die erneute visuelle Bewertung der Läsion wie einer „*second-look*“-Zystoskopie validiert. Die Übereinstimmung der Befunde erhöht dementsprechend die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Malignität.

Im Anschluss werden weitere prädiktive Parameter zur Optimierung der Indikationsstellung diskutiert.

4.2 Potenzial weiterer prädiktiver Parameter

Als weitere signifikante prädiktive Parameter neben der Übereinstimmung von prä- und intraoperativem Befund ($p < 0,001$) wurden das Vorhandensein einer Makrohämaturie in der Anamnese ($p = 0,002$) und ein papillärer Befund ($p < 0,001$) im Rahmen der initialen Zystoskopie herausgearbeitet. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass ein größerer Tumorbefund ($p < 0,001$) mit einem erhöhten Malignitätsrisiko einhergeht. Im Folgenden wird unter Berücksichtigung aktueller Literatur der Zusammenhang zwischen Makrohämaturie, Tumorgöße sowie der makroskopischen Erscheinungsform und dem Auftreten eines BC diskutiert.

Zur Quantifizierung des Karzinomrisikos von BC-typischen Symptomen sprachen auch Schmidt-Hansen et al. der Makrohämaturie einen prädiktiven Charakter zu (PPV: 5,1 %). Als relevante Faktoren, die zu einer Erhöhung des PPV führten, zählten außerdem männliches Geschlecht und höheres Alter (18). Neben dem männlichen Geschlecht definierten Rai et al. einen positiven Raucherstatus als einen weiteren Risikofaktor für das Auftreten von Nierenzellkarzinomen, UTUCs und BCs (74). Ngo et al. führten ein systematisches Review und eine retrospektive monozentrische Studie durch, um Einflussfaktoren für die Dauer und Genauigkeit des diagnostischen Prozesses nach Makrohämaturie zu definieren. Während ein höheres Alter der Patient*innen sowie die Einnahme von Antikoagulantien sich positiv auswirkten, hatte hier ein positiver Raucherstatus den gegenteiligen Effekt. Auch für Frauen zeigten sich Nachteile: längeres Zeitintervall zwischen Auftreten der Symptome und Überweisung zum Urologen; seltener Durchführung von Bildgebung inkl. Zystoskopie (75,76).

Zusammenfassend bestätigt die aktuelle Literatur eine hohe prädiktive Qualität der Makrohämaturie für ein BC. Relevante Risikofaktoren für das Vorhandensein von BC bei Patient*innen, die sich mit einer Makrohämaturie präsentierten, sind höheres Alter, männliches Geschlecht und ein positiver Raucherstatus.

Yanagisawa et al. untersuchten den Einfluss unterschiedlicher zystoskopischer Befunde auf die onkologischen Ergebnisse bei Patient*innen mit NMIBC. Die Tumorgöße (≤ 3 cm), Multifokalität sowie die makroskopische Erscheinung der Karzinome (solide vs. papillär) hatten einen hohen prädiktiven Wert für das Auftreten von NMIBC. Die Tumorgöße (≤ 3 cm), sowie eine Multifokalität wirkten sich zudem negativ auf RFS und PFS aus. Auch solide Tumore waren mit einem

schlechteren RFS und PFS assoziiert (77). Aufgrund der prädiktiven Qualität wurden unter anderem Tumorgröße, -anzahl und Aussehen von Sylvester et al. in die entsprechenden NMIBC-Scoringssysteme zur Berechnung des Progressions- und Rezidivrisikos implementiert (44).

4.3 Weitere Ansätze für eine optimierte Indikationsstellung

Ansätze für eine optimierte Indikationsstellung können an unterschiedlichen Stellen des diagnostischen Algorithmus ansetzen.

Im Rahmen der Erstvorstellung der Patient*innen sollte ein standardisiertes und leitliniengerechtes Diagnoseschema befolgt werden (s. exemplarisch Abb. 1). Entsprechend der EAU-Leitlinie sollten im Rahmen der Anamnese insbesondere akute Symptome erhoben werden. Hinweisgebend sind hierbei das Vorhandensein einer Makrohämaturie und LUTS. Eine sonografische Untersuchung des harnbildenden und harnableitenden Systems kann zur Darstellung intraluminaler Massen in der Harnblase beitragen und etwaige Komplikationen obliterierender Prozesse nachweisen (4). Eine weitere Diagnosemethode, welche bereits in der ambulanten Konsultation von Patient*innen durchgeführt werden kann, ist die Urinzytologie. Diese hat zwar eine niedrige Sensitivität für LG/G1-Tumore und CIS, erweist sich aber als zuverlässiges Instrument zur Diagnostik von HG/G3-Tumoren (9). Problematisch ist die hohe interindividuelle Variabilität in der Interpretation der Testergebnisse. Zur Standardisierung der Befunde wurde das TPS eingeführt. Das Protokoll gliedert die möglichen Befunde folgendermaßen (23):

- Keine adäquate Diagnose möglich (keine Diagnose);
- Negativ für BC (negativ);
- Atypische urotheliale Zellen (Atypie);
- Verdächtig auf HG BC (verdächtig);
- HG/G3 BC (maligne).

Pastorelle et al. evaluierten 2020 die erste Version des TPSs und stellten fest, dass mithilfe des Protokolls die Sensitivität und Risikostratifizierung der Zytologie verbessert werden konnte (78).

Blick et al. untersuchten anhand einer Studienkohorte von 778 Patient*innen die diagnostische Sensitivität der CT-Urographie bezüglich einer optimierten Indikationsstellung von BC im Vergleich zur flexiblen Zystoskopie und Zytologie. In

Abhängigkeit der CT-Urographie wurde beim Vorliegen eines positiven Befundes eine TUR-B und bei einem negativen Befund eine flexible Zystoskopie zur erneuten Evaluierung durchgeführt. Durch die Anwendung einer CT-Urographie konnte die Anzahl an flexiblen Zystoskopien um 17 % gesenkt werden (79).

Für die optimierte Indikationsstellung zur TUR-B könnten auch molekulare Marker eingesetzt werden. Im Rahmen der Diagnostik von Harnblasenkarzinomen konnten bereits eine Vielzahl an Biomarkern (z. B. VisioCyt® oder UroVysion Bladder Cancer Kit®) identifiziert werden. Insbesondere zur Früherkennung von LG/G1-Tumoren und CIS, welche weiterhin unzufriedenstellend sowohl zystoskopisch als auch mittels Spülzytologie diagnostiziert werden, würden sensitive Biomarker die Diagnostik verbessern. Laukhtina et al. untersuchten im Kontext eines systematischen Reviews unterschiedliche Biomarker-Systeme und publizierten vielversprechende Ergebnisse für die Nutzung im Rahmen der Nachsorge von NMIBC (Sensitivität bis zu 93 %, Spezifität von bis zu 84 %, PPV von bis zu 67 %, NPV von bis zu 99 %). Der Nutzen hinsichtlich der initialen Diagnostik eines BC konnte aufgrund einer mangelnden Datenlage nicht evaluiert werden (80). Herranz et al. publizierten den Einsatz von zellfreier DNA (engl. *cell-free* DNA, cfDNA) als vielversprechende Methode zur initialen Diagnostik und Nachsorge von BC (81). Soorojebally et al. führten ebenfalls ein systematisches Review über die verfügbaren Biomarker-Systeme (Zeitraum 2010-2021; VisioCyt®, Xpert®Bladder, BTA stat®, BTA TRAK™, NMP22 BC®, NMP22® BladderChek® Test, ImmunoCyt™/ uCyt1+™, UroVysion Bladder Cancer Kit®, Cxbladder, ADXBLADDER, Urodiag®) für das BC durch. Als primäre Endpunkte wurden die klinische Leistungsfähigkeit bei der primären Diagnostik, das Auftreten von Rezidiven bzw. ein Krankheitsprogress während des Überwachungszeitraums sowie der zusätzliche Nutzen im Vergleich zur Zytologie und/oder Zystoskopie festgelegt. Insgesamt stellte die Forschungsgruppe eine Überlegenheit der Biomarker hinsichtlich der Sensitivität sowie eine Unterlegenheit gegenüber der Zytologie bezüglich der Spezifität fest. Eine geringe Anzahl an falsch positiven Tests ist essenziell zur Vermeidung andernfalls notwendiger Zystoskopien. Dies wäre besonders im Hinblick auf eine Schonung klinischer Ressourcen relevant. Darüber hinaus konnten sie eine Erhöhung der Sensitivität bei steigendem Tumorstadium bzw. –grad feststellen (82).

Insgesamt wäre der Einsatz von Biomarkern hilfreich bei der weiteren Überwachung nach verdächtigen zytologischen Ergebnissen oder bei uneindeutigen Zystoskopie-Befunden. Für den klinischen Einsatz als potenzieller Ersatz etablierter diagnostischer Verfahren wie Zytologie oder Zystoskopie ist ein hoher negativer Vorhersagewert (engl. *negative predictive value*, NPV) von entscheidender Bedeutung, um insbesondere hochgradige Tumoren mit hoher Zuverlässigkeit ausschließen zu können. Aktuell (2024) erreichen die verfügbaren Biomarker-Tests noch nicht die diagnostische Leistung der Zystoskopie (v.a. hinsichtlich der Spezifität) und eignen sich primär als ergänzende Methoden sowie zur weiteren Überwachung von NMIBC, insbesondere in Fällen mit unklarer Zytologie (83). Zukünftig besteht die Hoffnung, dass durch die Etablierung von Biomarkern Diagnostik, AS und Nachsorge von Risikopatient*innen verbessert werden. Im nächsten Kapitel wird die Integration von künstlicher Intelligenz (KI) zur Diagnose von BC diskutiert.

4.4 Künstliche Intelligenz bei der Diagnose von BC

Neben der Etablierung neuer Methoden ist auch die Weiterentwicklung bereits in Anwendung befindlicher Techniken ein Bestandteil der aktuellen Forschung. Mithilfe der Kombination aus KI und digitaler Bildverarbeitung (VisioCyt-Test) konnte die Sensitivität der Zytologie zur Diagnostik von HG-Tumoren auf 92,6 % (84 % ohne KI, s. Kapitel 1.7.1.1) erhöht werden (84). Zur Verbesserung der Sensitivität und Spezifität der WLC kann KI ebenfalls sinnvoll eingesetzt werden. Shkolyar et al. veröffentlichten ein Programm (CystoNet), welches basierend auf faltbaren neuronalen Netzen Zystoskopie-Aufnahmen analysiert. Dadurch konnten die Sensitivität und Spezifität der Methode auf 90,9 % bzw. 98,6 % erhöht werden (85). Wu et al. publizierten in ihrer Arbeit die Anwendung eines Diagnosesystems (CAIDS), welches unter Verwendung von KI in kürzester Zeit vor allem häufig fehldiagnostizierte flache Läsionen wie CIS verlässlich erkennt (86). Als weitere Arbeitsgruppe veröffentlichten Yoo et al. eine Plattform, auf welcher mithilfe von den Spektralfarben rot, grün und blau unterschiedliche Tumorggrade zuverlässiger als mit der konventionellen Zystoskopie voneinander differenziert werden konnten (LG vs. HG bzw. chronische-unspezifische Zystitis vs. CIS) (87). Mutaguchi et al. trainierten anhand von 1790 Zystoskopie-Befunden ein System (Dilated U-net), welches zeitgleich zur Zystoskopie die aufgenommenen Bilder auswertet und diese

hinsichtlich noch verbliebener verdächtiger Läsionen analysiert (88). Neben der WLC sahen Ali et al. ebenfalls ein Entwicklungspotenzial in der bereits sensitiveren PDD mithilfe von KI. Die Plattform der Forschungsgruppe sagte anhand von PDD-Aufnahmen die Malignität von Harnblasenkarzinomen mit einer Sensitivität und Spezifität von 95,8 % bzw. 87,8 % vorher. Darüber hinaus konnte die Invasivität und der Tumorgrad zuverlässig prognostiziert werden (89). Ein limitierender Faktor solcher neuronalen Netzwerke ist in der Regel ihre Verfügbarkeit. Du et al. veröffentlichten aufgrund dessen eine Anwendung für Smartphones (EasyDL), welche mit einer Genauigkeit von 96,9 % BC detektiert und somit den Zugang zu dieser Technologie stark vereinfacht (90).

Eine weitere diagnostische Methode, welche von der KI-Integration profitieren kann, ist die CT. Durch die Verwendung von KI könnte zukünftig präoperativ der Tumorgrad und die Invasivität von Harnblasenkarzinomen bestimmt werden. Aufgrund einer derzeit noch zu geringen Sensitivität der zur Verfügung stehenden Programme und einer mangelnden Datenlage müssen weitere Forschungsergebnisse abgewartet werden (91).

Insgesamt kann die Etablierung von KI zu einer Verminderung der interindividuellen Variabilität beitragen und das Risiko von Fehldiagnosen vermindern. Dies würde sich im Hinblick auf die zugrunde liegende Arbeit positiv auf das Ressourcenmanagement von Kliniken auswirken und den Anteil an im Nachhinein überflüssigen Interventionen vermindern.

4.5 Umsetzung der Ergebnisse im Kontext der aktuellen Versorgungssituation

Eine zunehmend alternde Demografie stellt das Gesundheitssystem bereits heute vor große Herausforderungen. Eine bestmögliche Nutzung der vorhandenen Ressourcen ist damit unabdingbar und eine Grundlage für den zukünftigen Qualitätserhalt der medizinischen Versorgung. Mehr als ein Drittel der Patient*innen (35,5 %) in der durchgeführten Studie wiesen nach initial gestelltem Tumorverdacht einen benignen histologischen Befund auf. Dies ist zwar für die Betroffenen erfreulich, birgt jedoch ein enormes Potenzial für eine Optimierung der Indikationsstellung zur TUR-B. In den vorausgehenden Kapiteln wurden prädiktive

Parameter herausgearbeitet und Ansätze zur optimierten Indikationsstellung diskutiert.

Ein PDD wurde lediglich bei 12 Patient*innen (5,5 %) der untersuchten Kohorte durchgeführt. Eine Ausweitung optimierter Visualisierungsverfahren (PDD und NBI) in der Prädiagnostik verspricht unter Betrachtung der aktuellen Literatur sensitivere diagnostische Ergebnisse (36,37,39). Der Sensitivitätsvorteil basiert dabei auf der besseren Differenzierung von benignem und malignem Gewebe (40). Insbesondere die Detektion kleiner und flacher Malignome sowie die Unterscheidung dieser von flachen entzündlichen Läsionen ist mittels WLC nicht zuverlässig möglich (28).

Darüber hinaus sollte die BC-Diagnostik weiterhin ambulant erfolgen, um klinische Ressourcen nicht zusätzlich zu belasten. Durch die Integration eines Vier-Augen-Prinzips bzw. „2. Blicks“ im ambulanten Setting könnte die Untersucher*innen-Abhängigkeit verringert werden. Dies entspricht dem von Dekalo et al. beschriebenen Vorteil eines Mehrheitskonsenses (31).

Beim Vorliegen von widersprüchlichen oder unklaren Ergebnissen im Rahmen der initialen Zystoskopie (und Zytologie) könnte die Durchführung einer wiederholten Blasenspiegelung die Indikationsstellung zur TUR-B absichern und zur valideren Differenzierung von gutartigen und potenziell bösartigen Läsionen beitragen. Die Wahl eines geeigneten zeitlichen Abstandes muss in Anbetracht einer möglichen Krankheitsprogression adäquat gewählt werden. Die Datenlage diesbezüglich ist jedoch noch nicht ausreichend.

4.6 Limitationen

Die zentralen Limitationen der Arbeit resultieren aus der subjektiven, nicht standardisierten Beschreibung der prä- und intraoperativen Befunde und dem retrospektiven Charakter der Studie. Diesbezüglich konnte auf kein konsistentes Dokumentationsschema zurückgegriffen werden. Möglicherweise bestehen auch unvollständige Befunddokumentationen. Die subjektive Befundbeschreibung wirkt sich zudem negativ auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus.

Außerdem handelt es sich um eine monozentrische Studie, wodurch die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt wird. Eine Übertragung auf andere Gesundheitszentren ist aufgrund dessen nur eingeschränkt möglich. Weiterhin gibt die Studie keine Informationen zur ethischen oder sozialen Diversität der Patient*innen an, wodurch die Übertragbarkeit auf eine heterogene Population

eingeschränkt wird. Weitere Limitationen sind die Studienpopulation von 243 Patient*innen und die Studiendauer von 6 Monaten. Hierbei müssen die Repräsentativität auf die Gesamtbevölkerung und mögliche saisonale Einflussfaktoren kritisch hinterfragt werden.

Eine weitere Limitation ist die mangelnde Datenlage hinsichtlich vergleichbarer Studien zur Optimierung der Indikationsstellung des BC. Hinsichtlich der hohen Anzahl benigner Befunden konnte lediglich eine vergleichbare Studie gefunden werden. Bezüglich der Diagnostik des BC mittels Biomarkern oder die ergänzende Verwendung von KI gilt es zu erwähnen, dass die beschriebenen Studien teilweise auf eine mangelnde Datenlage sowie die Notwendigkeit weiterer Forschungsergebnisse hinweisen.

Perspektivisch wäre die Durchführung einer prospektiven Studie zur Validierung der Ergebnisse im Kontext der Reproduzierbarkeit interessant.

4.7 Zusammenfassung

Die Optimierung der Indikationsstellung zur Sicherung eines Harnblasenkarzinoms mittels TUR-B kann an unterschiedlichen Punkten des diagnostischen Algorithmus ansetzen, welche differenziert voneinander in der Diskussion beschrieben wurden. Zunächst wurden die gefundenen Raten benigner bzw. maligner Befunde mit anderen Studien verglichen sowie die Untersucher*innen-Abhängigkeit der Diagnostik mittels WLC oder anderen Visualisierungsverfahren (PDD und NBI) dargestellt. Im nächsten Schritt wurden die herausgearbeiteten prädiktiven Parameter im Kontext der vorhandenen Literatur diskutiert. Vor allem das Vorliegen einer Makrohämaturie in der Patient*innen-Anamnese erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines BC signifikant. Weitere prädiktive Parameter sind Tumoranzahl, -größe und eine papilläre makroskopische Erscheinung des Befundes. Die Verwendung von Biomarkern, die Durchführung einer CT-Urographie sowie die Integration von KI-Anwendungen mit bereits bewährten diagnostischen Methoden kann ebenfalls zu einer optimierten Indikationsstellung beitragen. Zuletzt könnte die Implementierung der PDD sowie ein Vier-Augen-Prinzip in der Prädiagnostik eine Verminderung der Rate benigner Befunde bewirken.

5. Literaturverzeichnis

1. Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *European Urology*. 2023 Aug;84(2):176–90.
2. STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 10.01.2025) und Todesursachenstatistik [Internet]. Anzahl maligner invasiver Tumoren inkl. DCO-Fälle. Jan 2025 [zitiert am 3 Mär 2025]. Verfügbar unter: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/krebserkrankungen>
3. Compérat E, Larré S, Roupert M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Archiv*. 2015 May 1;466(5):589–94.
4. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. EAU Guidelines on Non-muscle-Invasive Bladder Cancer [Internet]. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023 [zitiert am 28 Jul 2024]. ISBN 978-94-92671-19-6. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
5. Fuller TW, Acharya AP, Meyyappan T, Yu M, Bhaskar G, Little SR, et al. Comparison of Bladder Carcinogens in the Urine of E-cigarette Users Versus Non E-cigarette Using Controls. *Sci Rep*. 2018 Jan 11;8(1):507.
6. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, Dearing BA, Schatz D, Sherman S, et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. *European Urology Oncology*. 2021 Oct 1;4(5):766–83.
7. Brown KF, Rungay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *British Journal of Cancer*. 2018 Apr 1;118(8):1130–41.
8. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. EAU Guidelines on Muscle-Invasive and metastatic Bladder Cancer [Internet]. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023 [zitiert am 28 Jul 2024]. ISBN 978-94-92671-19-6. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0 [Internet]. 2020 [zitiert am 5 Aug 2024]. AWMF-Registrierungsnummer: 023/038OL. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLI_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf
10. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Aeddula NR. Bladder Cancer [Internet]. Update 2024 Aug 15. 2024 [zitiert am 5 Aug 2024]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536923/>
11. Svatek RS, Clinton TN, Wilson CA, Kamat AM, Grossman HB, Dinney CP, et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. *Urology*. 2014 Nov;84(5):1147–51.
12. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H, World Health Organization. Histological typing of urinary bladder tumours / F. K. Mostofi, in collaboration with L. H. Sobin, H. Torloni and pathologists in fourteen countries. 1973; Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/41533>
13. Compérat EM, Burger M, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, Rouprêt M, et al.

- Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016.” *European Urology Focus*. 2019 May;5(3):457–66.
14. Compérat E, Amin MB, Berney DM, Cree I, Menon S, Moch H, et al. What’s new in WHO fifth edition – urinary tract. *Histopathology*. 2022 Oct 1;81(4):439–46.
 15. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non–muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *European Urology*. 2021 Apr 1;79(4):480–8.
 16. Andersson M, Berger M, Zieger K, Malmström PU, Bläckberg M. The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. *Scandinavian Journal of Urology*. 2021 Jul 4;55(4):263–7.
 17. Lamm D, Herr H, Jakse G, Kuroda M, Mostofi FK, Okajima E, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 1998 Jul 1;4(4):130–8.
 18. Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W. The association between symptoms and bladder or renal tract cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2015 Nov;65(640):e769–75.
 19. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*. 2015 Oct;117(5):783–6.
 20. Girtner FA, Mayr R. Symptomatik. In: Merseburger AS, Gratzke C, Burger M, editors. *Referenz Urologie - Krankheitsbilder* [Internet]. 1. Auflage. Thieme; 2023 [zitiert am 28 Feb 2025]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_21727040#/ebook_cs_21727040_cs5436
 21. Girtner FA, Mayr R. Diagnostik. In: Merseburger AS, Gratzke C, Burger M, editors. *Referenz Urologie - Krankheitsbilder* [Internet]. 1. Auflage. Thieme; 2023 [zitiert am Feb 2025]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_21727040#/ebook_cs_21727040_cs5441
 22. A. Yafi F, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol*. 2015 Feb;33(2):66.e25-31.
 23. Wojcik EM, Kurtycz DFI, Rosenthal DL. *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*. [Internet]. 2nd ed. Springer; 2022 [zitiert am 28 Jan 2025]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-88686-8>
 24. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *European Urology*. 2018 Sep;74(3):294–306.
 25. Huang L, Kong Q, Liu Z, Wang J, Kang Z, Zhu Y. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2018 Feb;286(2):502–11.
 26. Ko WS, Kim SJ. Predictive Value of 18 F-FDG PET/CT for Assessment of Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer. *Clin Nucl Med*. 2023 Jul;48(7):574–80.
 27. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, Davies BJ, Hsieh MH, Konety BR. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU*

- Int . 2009 Aug;104(4):506–9.
28. Zhu CZ, Ting HN, Ng KH, Ong TA. A review on the accuracy of bladder cancer detection methods. *J Cancer*. 2019;10(17):4038–44.
 29. Mitropoulos D, Kiroudi-Voulgari A, Nikolopoulos P, Manousakas T, Zervas A. Accuracy of Cystoscopy in Predicting Histologic Features of Bladder Lesions. *Journal of Endourology*. 2005 Sep 1;19(7):861–4.
 30. Cina SJ, Epstein JI, Endrizzi JM, Harmon WJ, Seay TM, Schoenberg MP. Correlation of cystoscopic impression with histologic diagnosis of biopsy specimens of the bladder. *Human Pathology*. 2001 Jun 1;32(6):630–7.
 31. Dekalo S, Matzkin H, Mabjeesh NJ. Can urologists accurately stage and grade urothelial bladder cancer by assessing endoscopic photographs? *J Telemed Telecare*. 2018 Oct 1;24(9):603–7.
 32. Taoka R, Tsunemori H, Matsuoka Y, Kohashiguchi K, Miura T, Tohi Y, et al. Use of surgical checklist during transurethral resection increases detrusor muscle collection rate and improves recurrence-free survival in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol*. 2021 Mar 19;2(7):727–32.
 33. Krajewski W, Nowak Ł, Moschini M, Mari A, Di Trapani E, Xylinas E, et al. Systematic review and meta-analysis on bipolar versus monopolar transurethral resection of bladder tumors. *Transl Androl Urol*. 2021 Jan;10(1):37–48.
 34. Li H, Cao Y, Ma P, Ma Z, Li C, Yang W, et al. Novel Visualization Methods Assisted Transurethral Resection for Bladder Cancer: An Updated Survival-Based Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Jul 13;11:644341.
 35. WHITMORE Jr WF, BUSH IM, ESQUIVEL E. TETRACYCLINE ULTRAVIOLET FLUORESCENCE IN BLADDER CARCINOMA. *Cancer*. 1964 Dec;(17):1528–32.
 36. Russo GI, Shoklapper TN, Cocci A, Broggi G, Caltabiano R, Smith AB, et al. Performance of Narrow Band Imaging (NBI) and Photodynamic Diagnosis (PDD) Fluorescence Imaging Compared to White Light Cystoscopy (WLC) in Detecting Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Lesion-Level Diagnostic Meta-Analysis. *Cancers*. 2021 Aug 30;13(17):4378.
 37. Veeratterapillay R, Gravestock P, Nambiar A, Gupta A, Aboumarzouk O, Rai B, et al. Time to Turn on the Blue Lights: A Systematic Review and Meta-analysis of Photodynamic Diagnosis for Bladder Cancer. *European Urology Open Science*. 2021 Sep;31:17–27.
 38. Lai LY, Tafuri SM, Ginier EC, Herrel LA, Dahm P, Maisch P, et al. Narrow band imaging versus white light cystoscopy alone for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Urology Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2022 Apr 8 [zitiert am 27 Jun 2024];2022(5). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD014887.pub2>
 39. Fan Z, Shi H, Luo J, Guo X, Wang B, Liu Y, et al. Diagnostic and therapeutic effects of fluorescence cystoscopy and narrow-band imaging in bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2023 Oct;109(10):3169–77.
 40. Shen YJ, Zhu YP, Ye DW, Yao XD, Zhang SL, Dai B, et al. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of primary non-muscle invasive bladder cancer: a “second look” matters? *International Urology and Nephrology*. 2012 Apr 1;44(2):451–7.
 41. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et

- al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2018 Jun;73(6):925–33.
42. Yanagisawa T, Kawada T, Von Deimling M, Bekku K, Laukhtina E, Rajwa P, et al. Repeat Transurethral Resection for Non-muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-analysis in the Contemporary Era. *European Urology Focus.* 2024 Jan;10(1):41–56.
43. Baltacı S, Bozlu M, Yıldırım A, Gökçe Mİ, Tinay İ, Aslan G, et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *BJU Int.* 2015 Nov;116(5):721–6.
44. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 49(3):466–5.
45. Soloway MS, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small, recurrent, noninvasive papillary bladder tumors. *J Urol.* 2003 Aug;170(2 Pt 1):438–41.
46. Petrelli F, Giannatempo P, Maccagnano C, Contieri R, Hurle R. Active surveillance for non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and pooled-analysis. *Cancer Treatment and Research Communications.* 2021;27:100369.
47. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The Schedule and Duration of Intravesical Chemotherapy in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review of the Published Results of Randomized Clinical Trials. *European Urology.* 2008 Apr;53(4):709–19.
48. Laukhtina E, Gontero P, Babjuk M, Moschini M, Teoh JYC, Rouprêt M, et al. Adjuvant intravesical therapy in intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU International.* 2024 Oct 1;134(4):644–51.
49. Böhle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol.* 2003 Sep;170(3):964–9.
50. van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV, EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol.* 2003 Oct;44(4):429–34.
51. Macleod LC, Ngo TC, Gonzalgo ML. Complications of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *CUAJ.* 2014 Aug 11;8(7–8):540.
52. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006 Jan;7(1):43–51.
53. Cui J, Wang W, Chen S, Chen P, Yang Y, Guo Y, et al. Combination of Intravesical Chemotherapy and Bacillus Calmette–Guerin Versus Bacillus Calmette–Guerin Monotherapy in Intermediate- and High-risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine.* 2016 Jan;95(3):e2572.
54. Huang D, Jin YH, Weng H, Huang Q, Zeng XT, Wang XH. Combination of Intravesical Bacille Calmette-Guérin and Chemotherapy vs. Bacille Calmette-Guérin Alone in Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2019 Mar 1;9:121.

55. Steinberg RL, Thomas LJ, O'Donnell MA, Nepple KG. Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel for the Salvage Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2015 Apr 30;1(1):65–72.
56. McElree IM, Packiam VT, Steinberg RL, Mott SL, Gellhaus PT, Nepple KG, et al. Sequential Intravesical Valrubicin and Docetaxel for the Salvage Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. 2022 Nov;208(5):969–77.
57. Catto JWF, Tran B, Rouprêt M, Gschwend JE, Loriot Y, Nishiyama H, et al. Erdafitinib in BCG-treated high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Annals of Oncology*. 2024 Jan 1;35(1):98–106.
58. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié M, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2021 Jul 1;22(7):919–30.
59. Necchi A, Roumiguié M, Kamat AM, Shore ND, Boormans JL, Esen AA, et al. Pembrolizumab monotherapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer without carcinoma in situ and unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2024 Jun 1;25(6):720–30.
60. Black PC, Tangen CM, Singh P, McConkey DJ, Lucia MS, Lowrance WT, et al. Phase 2 Trial of Atezolizumab in Bacillus Calmette-Guérin–unresponsive High-risk Non–muscle-invasive Bladder Cancer: SWOG S1605. *European Urology*. 2023 Dec 1;84(6):536–44.
61. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb SJ, Van Der Heijden MS, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nature Medicine*. 2019 Nov 1;25(11):1706–14.
62. Necchi A, Anichini A, Raggi D, Briganti A, Massa S, Lucianò R, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *JCO*. 2018 Dec 1;36(34):3353–60.
63. P. Van Valenberg FJ, Van Der Heijden AG, Cutie CJ, Bhanvadia S, Keegan KA, Hampras S, et al. The Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of a Gemcitabine-releasing Intravesical System (TAR-200) in American Urological Association–defined Intermediate-risk Non–muscle-invasive Bladder Cancer Patients: A Phase 1b Study. *European Urology Open Science*. 2024 Apr;62:8–15.
64. Jaromin M, Konecki T, Kutwin P. Revolutionizing Treatment: Breakthrough Approaches for BCG-Unresponsive Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancers*. 2024 Mar 30;16(7):1366.
65. Zhang JH, Starr SL, Chamie K. Novel Delivery Mechanisms for Existing Systemic Agents and Emerging Therapies in Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2023 May 30;9(2):109–23.
66. Tyson MD, Morris D, Palou J, Rodriguez O, Mir MC, Dickstein RJ, et al. Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of TAR-200 in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Who Refused or Were Unfit for Curative-intent Therapy: A Phase 1 Study. *Journal of Urology*. 2023 May;209(5):890–900.
67. Clifford TG, Shah SH, Bazargani ST, Miranda G, Cai J, Wayne K, et al. Prospective Evaluation of Continence Following Radical Cystectomy and Orthotopic Urinary Diversion Using a Validated Questionnaire. *J Urol*. 2016 Dec;196(6):1685–91.

68. Statement on ASA Physical Status Classification System [Internet]. [zitiert 30 Aug 2024]. Verfügbar unter: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system>
69. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
70. Deyo R, Cherkin D, Ciol M. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992 Jun;45(6):613–9.
71. Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992 May;111(5):518–26.
72. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery.* 2004 Aug;240(2):205–13.
73. Ströck V, Holmäng S. A prospective study of the size, number and histopathology of new and recurrent bladder tumors. *Urology Practice.* 2015;2(5):260–4.
74. Rai BP, Luis Dominguez Escrig J, Vale L, Kuusk T, Capoun O, Soukup V, et al. Systematic Review of the Incidence of and Risk Factors for Urothelial Cancers and Renal Cell Carcinoma Among Patients with Haematuria. *European Urology.* 2022 Aug 1;82(2):182–92.
75. Ngo B, Papa N, Perera M, Bolton D, Sengupta S. Predictors of delay to cystoscopy and adequacy of investigations in patients with haematuria. *BJU International.* 2017 May 1;119(S5):19–25.
76. Ngo B, Perera M, Papa N, Bolton D, Sengupta S. Factors affecting the timeliness and adequacy of haematuria assessment in bladder cancer: a systematic review. *BJU International.* 2017 May 1;119(S5):10–8.
77. Yanagisawa T, Quhal F, Kawada T, Mostafaei H, Motlagh RS, Laukhtina E, et al. Oncological impact of cystoscopic findings in non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *BJU International.* 2023 Jun 1;131(6):643–59.
78. Pastorello RG, Barkan GA, Saieg M. Experience on the use of The Paris System for Reporting Urinary Cytopathology: review of the published literature. *J Am Soc Cytopathol.* 2021 Feb;10(1):79–87.
79. Blick CGT, Nazir SA, Mallett S, Turney BW, Onwu NN, Roberts ISD, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU International.* 2012 Jul 1;110(1):84–94.
80. Laukhtina E, Shim SR, Mori K, D’Andrea D, Soria F, Rajwa P, et al. Diagnostic Accuracy of Novel Urinary Biomarker Tests in Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European Urology Oncology.* 2021 Dec;4(6):927–42.
81. Herranz R, Oto J, Plana E, Fernández-Pardo Á, Cana F, Martínez-Sarmiento M, et al. Circulating Cell-Free DNA in Liquid Biopsies as Potential Biomarker for Bladder Cancer: A Systematic Review. *Cancers.* 2021 Mar 22;13(6):1448.
82. Soorojebally Y, Neuzillet Y, Roumiguié M, Lamy PJ, Allory Y, Descotes F, et al. Urinary biomarkers for bladder cancer diagnosis and NMIBC follow-up: a systematic review. *World J Urol.* 2023 Jan 2;41(2):345–59.
83. Heard JR, Mitra AP. Noninvasive Tests for Bladder Cancer Detection and Surveillance: A Systematic Review of Commercially Available Assays. *Bladder*

- Cancer. 2024 Mar 7;10(1):71–81.
84. Lebret T, Pignot G, Colombel M, Guy L, Rebillard X, Savareux L, et al. Artificial intelligence to improve cytology performances in bladder carcinoma detection: results of the VisioCyt test. 2022 Mar;129(3):356–63.
 85. Shkolyar E, Jia X, Chang TC, Trivedi D, Mach KE, Meng MQH, et al. Augmented Bladder Tumor Detection Using Deep Learning. *Phys Med Biol*. 2023 Aug 7;68(16):714–8.
 86. Wu S, Chen X, Pan J, Dong W, Diao X, Zhang R, et al. An Artificial Intelligence System for the Detection of Bladder Cancer via Cystoscopy: A Multicenter Diagnostic Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2022 Feb 7;114(2):220–7.
 87. Yoo JW, Koo KC, Chung BH, Baek SY, Lee SJ, Park KH, et al. Deep learning diagnostics for bladder tumor identification and grade prediction using RGB method. *Sci Rep*. 2022 Oct 21;12(1):17699.
 88. Mutaguchi J, Morooka K, Kobayashi S, Umehara A, Miyauchi S, Kinoshita F, et al. Artificial Intelligence for Segmentation of Bladder Tumor Cystoscopic Images Performed by U-Net with Dilated Convolution. *Journal of Endourology*. 2022 Jun 1;36(6):827–34.
 89. Ali N, Bolenz C, Todenhöfer T, Stenzel A, Deetmar P, Kriegmair M, et al. Deep learning-based classification of blue light cystoscopy imaging during transurethral resection of bladder tumors. *Sci Rep*. 2021 Jun 2;11(1):11629.
 90. Du Y, Yang R, Chen Z, Wang L, Weng X, Liu X. A deep learning network-assisted bladder tumour recognition under cystoscopy based on Caffe deep learning framework and EasyDL platform. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. 2021 Feb 1;17(1):e2169.
 91. Rossin G, Zorzi F, Ongaro L, Piasentin A, Vedovo F, Liguori G, et al. Artificial Intelligence in Bladder Cancer Diagnosis: Current Applications and Future Perspectives. *BioMedInformatics*. 2023 Feb 1;3(1):104–14.