

**Diplomarbeit**

**Analyse der histologischen Ergebnisse nach  
transurethraler Harnblasenresektion**

Ein Vergleich zwischen den WHO Klassifikationssystemen von  
1973 und 2004/2016 beim nicht-invasiven Harnblasenkarzinom

eingereicht von

**Christoph Schellander**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Urologie**

unter der Anleitung von

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

und

**Dr.med. univ. Maximilian Seles**

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 07.05.2019*

*Christoph Schellander eh*

## Danksagungen

Großer Dank gilt zu aller erst meinem Betreuer und direkten Ansprechpartner Dr. med. univ. Maximilian Seles, der mir über den ganzen Zeitraum der Bearbeitung dieses spannenden Themas beratend und unterstützend zur Seite gestanden hat. Seine Menschlichkeit, sein großes fachliches Wissen und die Geduld mit der er sich meiner Fragen und Probleme angenommen hat, haben mir sehr imponiert. Des Weiteren möchte ich auch Ao.Univ-Prof. Dr.med. univ. Richard Zigeuner danken, der es mir ermöglicht hat, im Rahmen dieser Diplomarbeit Einblick in die klinische Forschung und innereuropäische Zusammenarbeit innerhalb der Urologie zu gewinnen. Abschließend seien noch meine Eltern Anna und Lorenz, meine Geschwister Martin und Julia sowie alle Freunde und Wegbegleiter erwähnt, die mir während meiner Studienzeit immer den Rücken gestärkt haben, für mich da waren und ohne die die letzten Jahre nicht annähernd so schön gewesen wären. Danke.

# Zusammenfassung

## Einleitung und Zielsetzung

Das Blasenkarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des Urogenitalsystems. Ungefähr 75% der Erkrankten präsentieren sich im Stadium Ta und Cis (auf das Urothel beschränktes Karzinom) bzw. T1 (auf die Submukosa beschränktes Karzinom). Momentan stehen zwei verschiedene Klassifikationssysteme für das histologische Grading dieser Tumoren zur Verfügung: das ältere WHO 1973, das seit Jahrzehnten verwendet und anerkannt ist und das WHO 2004, welches bis jetzt nicht ausreichend validiert und dessen Überlegenheit bis jetzt auch nicht gezeigt werden konnte. Ziel dieser Studie ist es den prognostischen Wert dieser beider Systeme anhand von Patientencharakteristika zu bestimmen und via Rezidivverhalten, Progression/Zystektomie rate sowie Gesamtüberleben (OS) und Krankheitspezifischen-Überleben (DSS) zu beurteilen.

## Methoden

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden in einer retrospektiven Analyse im Rahmen einer europaweiten Multicenter-Studie die Daten von 212 PatientInnen der Grazer Universitätsklinik für Urologie analysiert. Alle erhielten im Rahmen einer transurethralen Resektion (TURB) zwischen Oktober 2003 und Juni 2017 die Diagnose eines Urothelkarzinoms der Harnblase im pathologischen Stadium Ta oder T1. Alle relevanten Daten wurden aus den elektronischen Krankenakten der PatientInnen aus openMEDOCS erhoben. Unter Berücksichtigung der statistischen Auswertung für alle PatientInnen, wird nur die Gruppe der Ta-Tumoren genauer beleuchtet.

## Ergebnisse

In die finale Analyse wurden 212 PatientInnen (mittleres Alter 70,5 Jahre ( $\pm$  11,5)) eingeschlossen. Es wurden 29 G1 (13,7%), 117 G2 (55,2%) und 66 G3 (31,1%) nach der WHO 1973 Klassifikation gefunden. Nach der neueren Einteilung von 2004 waren es 8 PUNLMP, das sind papilläre urotheliale Neoplasien mit niedrig malignem Potential, (3,8%), 93 Low-grade (LG) (43,9%) und 111 High-grade (HG) (53,4%). 153, also 72,2% wurden als Ta klassifiziert. Bei einem mittleren Follow-Up von 35 Monaten kam es bei 82 PatientInnen mit Ta-Tumor (53,6%) zu einem Rezidiv, 11 (7,2%) wurden progredient ( $\geq$  T2/N+M+), 3 (2,0%) wurden zystektomiert und 3 (2,0%) starben an ihrer Erkrankung. Keines der beiden Systeme konnte die Rezidivwahrscheinlichkeit adäquat vorhersagen.

Die Progressionswahrscheinlichkeit betrug 3,5% für G1, 6,2% für G2 und 14,8% für G3 nach WHO 1973 sowie 2,0% für PUNLMP/LG und 16,4% für HG nach WHO 2004. Kombiniert man beide Systeme ergeben sich 3,5% für G1/LMP-LG, 0% für G2/LG, 17,9% für G2/HG und 14,8% für G3/HG Tumoren.

### **Diskussion und Schlussfolgerungen**

Beide Klassifikationssysteme konnten die Progressionswahrscheinlichkeit vorhersagen. Bezüglich der Prognose der Rezidivwahrscheinlichkeit konnte jedoch kein Klassifikationssystem überzeugen. Durch Kombination der beiden Systeme konnte die Vorhersagegenauigkeit der Progression weiter verbessert werden. Daraus lässt sich, unter Berücksichtigung der retrospektiven Natur und der kleinen Fallzahl dieser Studie, schlussfolgern, dass die von den EAU-Guidelines ausgegebene Empfehlung beide Klassifikationssysteme zu verwenden, weiter Bestand haben dürfte. Um genauere Aussagen treffen zu können, müssen jedoch erst die Ergebnisse der Multicenterstudie mit deutlich größerer Fallzahl abgewartet und im Anschluss in einer prospektiven Studie validiert werden.

# Abstract

## Introduction and Objectives

Bladder cancer is the most common malignant disease of the genitourinary system. Approximately 75% of patients present at stages Ta and Cis (carcinoma limited to urothelium) or T1 (submucosal carcinoma). Currently, two different classification systems are available for the histological grading of these tumors: the older WHO 1973, which has been used and recognized for decades, and the WHO 2004, which has not yet been sufficiently validated and whose superiority has not been demonstrated so far. The aim of this study is to determine the prognostic value of these two systems on the basis of patient characteristics and to evaluate them via recurrence, progression/cystectomy-rate and overall survival (OS) as well as disease-specific survival (DSS).

## Methods

In the course of this diploma thesis, a retrospective analysis in the framework of a pan-European multicentre study of 212 patients at the Graz University Clinic for Urology was performed. All patients received a TURB between October 2003 and June 2017 and were diagnosed with urothelial carcinoma of the urinary bladder in pathological stage Ta or T1. All relevant data was collected from the patients' electronic medical records of openMEDOCS. Taking into account the statistical evaluation for all patients, only the group of Ta tumors is highlighted.

## Results

Final analysis included 212 patients (mean age was 70.5 years ( $\pm$  11.5)). According to the WHO 1973 classification, there were 29 G1 (13.7%), 117 G2 (55.2%) and 66 G3 (31.1%). According to the newer classification of 2004, there were 8 PUNLMP (3.8%), 93 LG (43.9%) and 111 HG (53.4%). 153 (72.2%) were staged as Ta. At a mean follow-up of 35 months, recurrence occurred in 82 patients with Ta-tumor (53.6%), 11 (7.2%) were progressive ( $\geq$  T2 / N + M +), 3 (2.0%) received radical cystectomy and 3 (2.0%) died of their disease. Neither system could predict recurrence adequately. The progression rates were, respectively the WHO 1973, 3.5% for G1, 6.2% for G2 and 14.8% for G3. Using the WHO 2004 classification progression rate reached 2.0% for PUNLMP/LG and 16.4% for HG. Combining both systems gives 3.5% for G1/LMP-LG, 0% for G2/LG, 17.9% for G2/HG and 14.8% for G3/HG tumors.

## **Discussion and Conclusions**

Both classification systems were able to predict progression. Regarding the prognosis of the recurrence probability, however, no classification system could convince. Above all, the combination of the two systems further improved the predictive accuracy of the progression. Taking into account the retrospective nature and the small number of cases of this study, it can be concluded, that the recommendation to use both classification systems issued by the EAU Guidelines should persist. To be able to make more precise statements, however, the results of the multicentre study, with a significantly larger number of cases, have to be awaited and validated in a prospective study.

# Inhaltsverzeichnis

## Inhalt

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Inhalt.....	vii
Glossar und Abkürzungen .....	viii
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie/Ätiologie/Pathologie .....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Ätiologie .....	1
1.1.3 Pathologie .....	2
1.2 Klassifikation .....	3
1.2.1 Definition des Nicht-Muskel-invasiven Blasenkarzinoms (NMIBC) .....	3
1.2.2 TNM .....	3
1.2.3 WHO Klassifikation 1973 und 2004/2016 für das NMIBC .....	5
1.3 Klinik und Diagnose .....	9
1.3.1 Anamnese .....	9
1.3.2 Symptome.....	9
1.3.3 Klinische Untersuchung .....	10
1.3.4 Bildgebung .....	10
1.3.5 Harnzytologie .....	13
1.3.6 Molekulare Marker .....	13
1.3.7 Zystoskopie.....	14
1.3.8 Transurethrale Resektion von Blasenkarzinomen (TURB).....	15
1.4 Prognose.....	16
1.4.1 Wiederauftreten und Progression des NMIBC .....	16
1.4.2 Prognose beim muskelinvasiven Blasenkarzinom .....	19
1.5 Krankheitsmanagement .....	20
1.5.1 Therapie des NMIBC.....	20
1.5.2 Therapie des lokalisierten MIBC.....	25
1.5.3 Therapie des metastasierten MIBC.....	29
1.6 Follow-Up .....	31
1.6.1 NMIBC .....	31
1.6.2 MIBC .....	32
2 Material und Methoden .....	34
3 Ergebnisse – Resultate.....	36
3.1 Allgemeine PatientInnencharakteristika .....	36
3.2 Einteilung der Tumore .....	36
3.3 Nachresektionsrate und Rezidive.....	37
3.4 Progression.....	38
4 Diskussion .....	43
5 Literaturverzeichnis .....	44



## Glossar und Abkürzungen

Cis	Carcinoma in situ
WHO	World Health Organisation
OS	Overall Survival
DSS	Disease specific survival
TURB	Transurethrale Resektion der Blase
PUNLMP	Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
LG	Low-grade (papillary urothelial carcinoma)
HG	High-grade (papillary urothelial carcinoma)
EAU	European Association of Urology
UICC	Union International Contre le Cancer
NMIBC	Nicht-Muskel-invasives Blasenkarzinom
MIBC	Muskel-invasives Blasenkarzinom
ISUP	International Society of Urological Pathology
MH	Makrohämaturie
PPV	Positive predictive value
UTUC	Upper tract urothelial carcinoma
CT	Computertomographie
US	Ultraschall
CTU	CT-Urographie
IVU	Intravenöse Urographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MRU	MR-Urographie
N-Staging	Lymphknoten-Staging
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> Fluor-Fluordeoxyglukose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
BTA	Bladder Tumor Antigen
NMP	Nukleäres Matrix Protein
WLC	Weißlicht-Zystoskopie
PDD	Photodynamic Diagnosis = Fluoreszenz Zystoskopie = Blaulicht-Zysto
ALA	5-Aminolävulinsäure
HAL	Hexylaminolävulinsäure
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
DM	Detrusormuskel
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
CUETO	Spanischer Club für urologische Onkologie
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
LK	Lymphknoten
RZ	Radikale Zystektomie
RT	Radiotherapie
UC	Urothelkarzinom
SI	Single Instillation
EMDA	Electromotive drug administration
Inf-a2b	Interferon-a2b
RARC	Roboter-assistierte radikale Zystektomie
ERAS	Enhanced recovery after surgery
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin
5-FU	Fluorouracil
NYHA	New York Heart Association

GFR	Glomeruäre Filtrationsrate
PS	Performance Status
DFS	Disease Free Survival
Gy	Gray: Einheit (Ionisierende Strahlung, pro Masse absorbierte Energie)
TMT	Trimodale Therapie
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
GC	Gemcitabine/Cisplatin
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor
PCG	Paclitaxel/Gemcitabine/Cisplatin
BSC	Best Supportive Care
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1
PD1-R	Programmed cell death protein 1 - Rezeptor
R-Biopsien	Random (Zufalls) Biopsien

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Vergleich des WHO 1973 und WHO 2004/2016 Grading systems (19) .....	7
Abbildung 3.: Management des metastasierten MIBC (91) .....	30

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.: 2009 TNM Klassifikation des Harnblasenkarzinoms (15).....	4
Tabelle 2.: WHO Grading in 1973 und 2004(1).....	7
Tabelle 3.: WHO 2004 Klassifikation für flache Läsionen(1) .....	9
Tabelle 4.: Berechnung der Wahrscheinlichkeit für Rezidivverhalten und Progression (1)17	
Tabelle 5.: Rezidivwahrscheinlichkeit anhand des Gesamtscores (1).....	17
Tabelle 6.: Wahrscheinlichkeit der Progression anhand des Gesamtscores (1) .....	17
Tabelle 7.: Risikogruppen (1).....	19
Tabelle 8.: Faktoren die Progression in MIBC begünstigen (75).....	24
Tabelle 9.: Harnableitungen nach Radikaler Zystektomie (7).....	25
Tabelle 10.: Ausgewählte Palliativmaßnahmen (6).....	31
Tabelle 11.: Follow-Up Empfehlungen der EAU (1).....	32
Tabelle 12.: Empfehlungen zum Zeitplan des Follow-Up nach RZ bei MIBC (94).....	33
Tabelle 13.: Empfehlungen zum Follow-Up inklusive Maßnahmen (94).....	34
Tabelle 14.: Klinisch-pathologische Parameter des Patientenkollektivs (n=212).....	39

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie/Ätiologie/Pathologie

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Blasenkarzinom liegt weltweit auf Platz elf der am häufigsten diagnostizierten Krebsentitäten, betrachtet man nur die Männer, liegt es sogar auf Platz sieben (1). Des Weiteren ist das Blasenkarzinom die häufigste maligne Erkrankung des Urogenitalsystems und findet sich bei den Todesfällen durch Krebserkrankungen auf Platz 14 wieder (2,3). Die Mortalitätsrate liegt bei männlichen Patienten bei 3,2 und bei weiblichen Patientinnen bei 0,9 (pro 100.000 Personen/Jahr) (1). Laut den Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) beträgt die weltweite altersstandardisierte-Inzidenzrate (pro 100.000 Personen/Jahr) für Männer 9,0 und 2,2 für Frauen (1). In der EU ist diese mit 19,1 für Männer und 4,0 für Frauen sogar noch höher (1). Global gesehen gehört Europa zu den Spitzenreitern was Inzidenzraten angeht (4). Generell ist zu sagen, dass das Blasenkarzinom in Industrieländern häufiger vorkommt (5). Jedoch sei nicht außer Acht gelassen, dass, wie in den EAU Guidelines beschrieben, Inzidenz- und Mortalitätsraten zwischen einzelnen Ländern aufgrund verschiedener Risikofaktoren unterschiedlicher Nachweis- und Diagnosemethoden sowie Vorhandensein adäquater Therapieformen variieren (6). Das Blasenkarzinom ist typischerweise eine Erkrankung des alten Menschen (2). Männer sind beim Diagnosezeitpunkt im Median 69 und Frauen 73 Jahre alt (2). Ungefähr 75% der Erkrankten präsentieren sich im Stadium Ta und Cis (auf das Urothel beschränktes Karzinom) bzw. T1 (auf die Submukosa beschränktes Karzinom), bei Jüngeren (<40) ist die Zahl sogar noch höher (5,6). Aufgrund des Langzeitüberlebens bei TaT1 und Cis, hat diese Patientengruppe eine hohe Prävalenz und, verglichen mit T2-T4 Tumoren, eine niedrigere Karzinom-spezifische Mortalitätsrate (6).

### 1.1.2 Ätiologie

Noch immer ist die Ätiologie von 80% der Harnblasenneoplasien unbekannt (7). Es muss mehrheitlich durch das Zusammenwirken von verschiedenen initiierenden und promovierenden Karzinogenen von einem multifaktoriellen Geschehen im Sinne einer Plurikanzerogenese ausgegangen werden (7). Tabakrauch ist hierbei wohl der wichtigste sowie der am besten validierte Risikofaktor für die Entstehung des Blasenkarzinoms (5,8,9). Burger M. et al schätzen, dass Rauchen für 50% der Blasenkarzinome ursächlich ist (5). Des Weiteren haben Brennan P. et al beobachtet, dass sich das Risiko mit der Dauer

des Tabakkonsums und der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag erhöht (8). Tabakrauch enthält unter anderem aromatische Amine und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe welche renal ausgeschieden werden und so kanzerogen auf die ableitenden Harnwege wirken (5). Auf Platz zwei der Risikofaktoren finden sich die berufsbedingte Exposition mit aromatischen Aminen, polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und chlorierten Kohlenwasserstoffen, vor allem bei der industriellen Produktion von Farb-, Haarfärbe-, Metall- und Petroleumprodukten (1,5,6). Auch Ernährungsgewohnheiten und Trinkverhalten werden in der Entstehung des Blasenkarzinoms diskutiert, jedoch konnte bis jetzt keine eindeutige Assoziation hergestellt werden (1,5,6). Als gesicherte Ursache gilt jedoch die chronische Arsenexposition vor allem über das Trinkwasser (5,10,11). Burger M. et al sehen auch die Chlorung von Trinkwasser, und darin enthaltene Trihalomethane als relevante Karzinogene (5). Auch prädisponiert der gesundheitliche Zustand PatientInnen direkt oder indirekt, z.B. als Nebeneffekt bei der Strahlentherapie beim Prostatakarzinom oder bei gynäkologischen Malignomen sowie durch den Einsatz von Cyclophosphamid in der Lymphom- und Leukämiebehandlung und möglicherweise des Antidiabetikums Pioglitazon, zur Entwicklung eines Malignoms der Blase (1,5,6,10). Als weitere direkte Ursachen sind vor allem die Schistosomiasis/Bilharziose, eine endemische chronische Zystitis durch parasitäre Trematoden (*Schistosoma haematobium*) die ausschließlich für das Plattenepithelkarzinom verantwortlich ist, der chronische Harnverhalt und chronische Harnwegsinfektionen zu nennen (1,5,6,10). Es scheint, dass der Familienanamnese nur geringe Bedeutung zugeschrieben werden kann (12), jedoch hat die genetische Prädisposition über die Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber anderer Risikofaktoren Einfluss auf die Inzidenz des Blasenkarzinoms (1,5).

### **1.1.3 Pathologie**

90% der malignen Tumoren der ableitenden Harnwege sind histologisch und phänotypisch Urothelkarzinome, die entweder über die Hyperplasie papillär oder über die Dysplasie des Urothels und in weiterer Folge über das Cis solide entarten (13). Die restlichen 10% teilen sich in Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome auf (13). Ein besonderes Merkmal des histologisch dominanten Urothelkarzinoms ist die Multizentrität, d.h, dass mehrere Tumoren synchron oder metachron (= zu verschiedenen Zeiten) in der Harnblase oder in den weiter proximal gelegenen Ureteren oder Nierenbecken auftreten (13). Seiten- und Hinterwand-, sowie der Trigonumbereich sind als Prädilektionsstellen zu nennen (7).

## **1.2 Klassifikation**

### **1.2.1 Definition des Nicht-Muskel-invasiven Blasenkarzinoms (NMIBC)**

Zu den nicht-invasiven Blasenkarzinomen zählen auf die Mukosa begrenzte papilläre Karzinome und solche, die das subepitheliale Bindegewebe, das auch Lamina propria genannt wird (14), infiltrieren. Diese werden innerhalb des TNM Systems als Ta und respektive als T1 Tumoren klassifiziert (15). Flache Tumoren der Mukosa werden als Cis (Tis) geführt (15). Diese sind oft multifokal, wie T1 Tumoren immer als high-grade zu klassifizieren und können in der Zystoskopie übersehen oder als entzündliche Läsionen missinterpretiert werden (1). Laut den EAU Guidelines für das Nicht-Muskel-invasive Blasenkarzinom können diese 3 Subgruppen mit transurethraler Resektion der Blase (TURB), unter Umständen in Kombination mit intravesikaler Instillation von spezifischen Therapeutika, therapiert werden und sind deshalb als NMIBC zusammengefasst (1). Des Weiteren weisen die Guidelines aber darauf hin, dass dieser Überbegriff, genauso wie die Beschreibung „oberflächliches Blasenkarzinom“ aufgrund von Unterschieden im Entartungspotential suboptimal ist (1). So sind etwa viele T1 Tumoren high grade und haben vor allem bei gleichzeitig vorkommenden Cis, Multifokalität und mit zunehmender Größe ein höheres Potential sich lokal auszubreiten und außerhalb der Harnblase zu streuen als beispielweise Ta Läsionen (1,14,16). Innerhalb der Gruppe der high-grade T1 Tumoren gibt es wiederum unterschiedliche Aggressivitätslevel, die sich in Progressionsraten von 12-54% niederschlagen (17). Deswegen machen sich Orsola A. et al für ein zusätzliches Mikro staging anhand der Invasionstiefe in die Lamina propria in T1a/b/c stark, um eben dieses besser einschätzen zu können und so das Patientenmanagement zu verbessern (17). Die EAU Guidelines verweisen diesbezüglich auf die neueste 2016 WHO Klassifikation, die ein Substaging von T1 Tumoren nahelegt (1). Abschließend sei auch erwähnt, dass das Cis ebenfalls ein deutlich höheres malignes Potential als Ta Tumoren aufweist (1).

### **1.2.2 TNM**

Für die Stadieneinteilung (Staging) von Tumoren wird heutzutage am häufigsten die TNM Klassifikation verwendet (13). Diese berücksichtigt die lokale Ausbreitung des Primärtumors (T), die Metastasierung in regionäre Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) (13). Der wohl wichtigste prognostische Faktor für die Progression eines Blasentumors ist die Invasionstiefe, die die Basis für die T Kategorie bildet (17). Da es laut den EAU Guidelines im Update von 2017 (8.Edition)

keine Neuerung der 2009 UICC (Union International Contre le Cancer) TNM Klassifikation für Blasenkarzinome gibt, bleibt die alte Einteilung gültig (Tabelle 1.) (1).

**Tabelle 1.: 2009 TNM Klassifikation des Harnblasenkarzinoms (15)**

<b>T-Primary tumor</b>	
<b>TX</b> Primary tumour cannot be assessed	
<b>T0</b> No evidence of primary tumour	
<b>Ta</b> Non-invasive papillary carcinoma	} <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">NMIBC</span>
<b>Tis</b> Carcinoma in situ: 'flat tumour'	
<b>T1</b> Tumour invades subepithelial connective tissue	
<b>T2</b> Tumour invades muscle	
<b>T2a</b> Tumour invades superficial muscle (inner half)	
<b>T2b</b> Tumour invades deep muscle (outer half)	
<b>T3</b> Tumour invades perivesical tissue:	
<b>T3a</b> microscopically	
<b>T3b</b> macroscopically (extravesical mass)	
<b>T4</b> Tumour invades any of the following: prostate stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall	
<b>T4a</b> Tumour invades prostate stroma, seminal vesicles, uterus, or vagina	
<b>T4b</b> Tumour invades pelvic wall or abdominal wall	
<b>N-Regional lymph nodes</b>	
<b>NX</b> Regional lymph nodes cannot be assessed	
<b>N0</b> No regional lymph node metastasis	
<b>N1</b> Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)	
<b>N2</b> Metastasis in multiple lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)	
<b>N3</b> Metastasis in a common iliac lymph node(s)	
<b>M-Distant metastasis</b>	
<b>M0</b> No distant metastasis	
<b>M1</b> Distant metastasis	



### **1.2.3 WHO Klassifikation 1973 und 2004/2016 für das NMIBC**

Momentan stehen zwei verschiedene Klassifikationssysteme für das histologische Grading von NMIBC zur Verfügung: das ältere WHO 1973, das seit Jahrzehnten verwendet und anerkannt ist und das WHO 2004, das eingeführt wurde um eben dieses zu ersetzen (18,19). Da bei 70% der NMIBC-PatientInnen die Erkrankung wiederkehrt und es bei 10-15% zur Tumorprogression in ein Muskel-invasives Blasenkarzinom (MIBC) kommt, ist es wichtig dies bestmöglich vorherzusagen um eine geeignete Therapie und das passende Follow-Up für den Einzelnen zu wählen (20). Hierbei soll die histopathologische Graduierung als Prädiktor für die Tumorprogression helfen (20).

#### **1.2.3.1 WHO 1973**

1965 wurde erstmals ein Gradingssystem für das Urothelkarzinom von Bergkvist et al. eingeführt und später dann von Mostofi et al. zur WHO 1973 Klassifikation weiterentwickelt (16). Viele PathologInnen halten immer noch alleinig an dieser fest (18), obwohl die EAU Guidelines die Verwendung beider Gradingssysteme empfehlen (1). Durch die weite Verbreitung und den langjährigen Gebrauch wird das System nicht nur von ihnen sondern auch von den KlinikerInnen gut verstanden und ermöglicht so, PatientInnen eine maßgefertigte, Grad-abhängige Therapie anbieten zu können (19). In der histopathologischen Klassifikation von 1973 werden papilläre urotheliale Neoplasien in 4 Kategorien unterteilt: Papillom und Karzinom Grad 1, 2 und 3 (Abb.1, Tabelle 2.) (19). Die Einteilung in die drei Grade für das Urothelkarzinom der Harnblase basieren auf dem Grad der zellulären Anaplasie, wobei Grad 1 Tumoren die geringste und Grad 3 Tumoren die höchsten Abweichungen vom normalen Urothel aufweisen (19,21). MacLennan G. et al. erklären weiter, dass Anaplasie in der WHO 1973 Klassifikation durch erhöhte Zellzahl, „nuclear crowding“, Störung der Zellpolarität, fehlerhafte Differenzierung von basal nach luminal, Polymorphismen, Irregularität der Zellgröße, Variationen im Aussehen und im Chromatingehalt der Zellkerne, abnormale mitotische Figuren und Riesenzellen definiert wird (19). Kritik erntet die Klassifikation für fehlende Cut-off Punkte zwischen den einzelnen Graden und einen dadurch entstehenden großen Unterschied in der Häufigkeit der Diagnose von Grad 2 (19). Durch die Verwendung eines dreiteiligen Gradingsystems tendieren PathologInnen dazu einen Großteil der Tumoren in die mittlere Kategorie (G2) zu klassifizieren, welche durch die ungenaue Definierung und Abgrenzung zu G1 und G3 „default diagnosis“ genannt wird (20). MacLennan G. et al. sprechen von Inzidenzraten von 13-69%, was dem Klassifikationssystem wiederum fehlende Reproduzierbarkeit anheftet, die Bedenken über die Angemessenheit bestimmter

Behandlungsregime bei unsicherer histologischer Diagnose aufwirft (19). Deswegen hat man sich bemüht ein neues, verlässlicheres Gradingssystem zu etablieren (21).

### **1.2.3.2 WHO 2004/2016**

1998 schlugen mehrere Mitglieder der International Society of Urological Pathology (ISUP) ein neues Gradingssystem vor, das als 1998 WHO/ISUP System bekannt ist (18–20,22). 2004 wurde dann ein zu diesem identisches Klassifikationssystem in *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (WHO Blue Book)* aufgenommen um das WHO 1973 Schema abzulösen (18,19). Man versuchte mit einer auf detaillierten histologischen Kriterien beruhender Einteilung, die Inter- und Intraobservervariabilität zu senken und die Reproduzierbarkeit zu erhöhen (20). Das neu eingeführte WHO 2004 System wollte außerdem die Klassifikation und das Grading von urothelialen Neoplasien standardisieren und eine einheitliche Terminologie für PathologInnen sowie UrologInnen schaffen (20). Des Weiteren sollte die neue Klassifikation unter dem Aspekt des Fortschrittes der Molekularpathologie, genetische Unterschiede zwischen den Tumorgruppen darstellen, da diese einen deutlich unterschiedlichen klinischen Verlauf haben könnten (23). Nunmehr wird das NMIBC daher in vier Kategorien unterteilt: Papillom, PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential), papilläres Urothelkarzinom low-grade (LG) und papilläres Urothelkarzinom high-grade (HG) (Abb. 1., Tabelle 2.) (19,20,22,23). Die Definition des Papilloms hat sich im Hinblick auf die WHO 1973 Klassifikation nicht geändert (19) und wird im Folgenden auch nicht weiter behandelt. PUNLMPS werden als papilläre urotheliale Tumoren definiert, die dem exophytischen urothelialen Papillom ähneln, jedoch eine erhöhte, die normale Dicke des Urothels überschreitende, zelluläre Proliferation aufweisen (19,23). Zytologische Atypien und zelluläre Architekturstörungen sind minimal oder fehlen gar, die biologische Aggressivität ist limitiert (19). Tumoren in dieser Gruppe tragen nicht die Aufschrift „Krebs“ oder „Karzinom“ (23), um psychosoziale und finanziellen Implikationen bzw. Stigmata zu vermeiden, und die Belastungen der PatientInnen die mit solch einer Diagnose einhergehen zu minimieren (19). Jedoch kommen MacLennan G. et al zur Erkenntnis, dass die Diagnose „PUNLMP“ sehr wohl auch eine reale und signifikante Chance für ein ungünstiges klinisches Outcome bietet und sich diese Entität nicht großartig von low-grade nicht-invasiven urothelialen Karzinomen unterscheidet (kein Benefit auf dem Gebiet der Zytopathologie nachweisbar) (19). Des Weiteren sei es unbestätigt, dass die Benennung PUNLMP ein geringeres Stigma als die

Karzinom-Diagnose mit sich bringe (19). Das LG zeigt im Gegensatz zum HG, das eine prädominante Unordnung vorweist, kleinere zelluläre Architekturstörungen sowie geringgradigere zytologische Atypien als das LG und lässt sich so von diesem abgrenzen (23). Auffallend ist, dass die beiden Gradingssysteme nicht direkt ineinander überleitbar sind (Abb.1.) (19). Manche G1 Läsionen finden sich nun in der Gruppe der PUNLMPS wieder, andere werden als LG klassifiziert (19,20). G2 Tumoren sind nun entweder in der LG oder HG Gruppe und vormals als G3 klassifizierte Tumoren werden nun als HG gruppiert (19,20). Erst 2016 wurde die 2004 WHO Klassifikation einem Update unterzogen, wobei dieses ohne substantielle Änderungen ausgekommen ist und deswegen die 2004 WHO Klassifikation jetzt als 2016 WHO Klassifikation geführt wird (20).

**Abbildung 1: Vergleich des WHO 1973 und WHO 2004/2016 Gradingystems (19)**

PUNLMP	Low grade	High grade	2004
Grade 1	Grade 2	Grade 3	1973

### Histologisches Spektrum des Urothelkarzinoms

**Tabelle 2.: WHO Grading in 1973 und 2004(1)**

<p><b>1973 WHO Grading</b>          Grad 1: gut differenziert          Grad 2: mäßig differenziert          Grad 3: schlecht differenziert</p>
<p><b>2004 WHO Grading System (papilläre Läsionen)</b>          Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)          Low-grade (LG) papillary urothelial carcinoma          High-grade (HG) papillary urothelial carcinoma</p>

### 1.2.3.3 Vergleich WHO 1973 und WHO 2004/2016

Gleich vorweg sei gesagt, dass beide zur Verfügung stehenden Klassifikationssysteme nicht optimal sind (20). Jedoch zeigen Soukup V. et al. in ihrem Review das beide Klassifikationen PatientInnen mit dem Risiko für Tumorprogression und Tumorrezidiv, welches sich signifikant mit steigendem Grad erhöht, identifizieren (19). Für die Grade der

WHO 1973 (G1/G2/G3) liegt das Risiko eines Krankheitsfortschritts (jede Erhöhung des Krankheitsstadiums) bei: 3%/ 8%/ 27% und für die Grade der WHO 2004/2016 (PUNLMP/LG/HG) bei: 2%/ 4%/ 22% (19). Analog dazu finden sich auch Zahlen für das Wiederauftreten der Erkrankung: Für die WHO 1973 33%/ 42%/ 63% und für die WHO 2004/2016 28%/ 43%/ 58% (20). Soukup V. et al können somit nicht bestätigen, dass die neue Klassifikation in dieser Hinsicht die Alte übertrifft (20). Sie zeigen aber auf, dass in jeder Risikogruppe der WHO 1973 Klassifikation das Risiko höher als in der korrespondierenden der WHO 2004/2016 Klassifikation ist (20). Betrachtet man weiter die Interbeobachtervariabilität, so muss man enttäuschender Weise feststellen, dass beide Systeme schlechte Ergebnisse liefern (20,22). Jedoch scheint die neue Klassifikation in diesem Punkt leichte Vorteile zu bieten (20,22), wobei aber MacLennan G. et al konträr dazu meinen, keinen Unterschied festmachen zu können (19). Was die generell gute Intraobserverwiederholbarkeit angeht sehen Soukup V. et al die WHO 2004/2016 leicht vorne, jedoch standen ihnen nur zwei Studien zur Untersuchung zur Verfügung (20).

In beiden Klassifikationen konnten Problemgruppen festgestellt werden: Dazu gehört die G2 Kategorie, in die aufgrund des Fehlens von klaren Definitionen für diese Gruppe eine hohe Prozentzahl der NMIBC klassifiziert werden, sowie auch die HG Kategorie, die durch Einschluss einiger G2 Tumoren signifikant vergrößert wird und dadurch zu „Overtreatment“ innerhalb dieser Gruppe führt (20). Eine weitere Problemgruppe ist die PUNLMP Kategorie, deren Problematik schon weiter oben besprochen wurde. Zu guter Letzt gibt es da noch die T1 Tumoren die sehr selten als LG klassifiziert werden und so in der neuen Klassifikation innerhalb der HG Gruppe nicht weiter subklassifiziert werden können (20). Abschließend meinen MacLennan G. et al, dass die neue WHO 2004 Klassifikation durch ein eventuelles Ausweiten und die klare Definierung von morphologischen Kriterien als positive Initiative zur Standardisierung des Gradings anzusehen ist, aber die neue Terminologie von fraglicher Validität und Nützlichkeit sei (19). Die Forschungsgruppe um Soukup V. et al. hält prospektive internationale Multicenterstudien und „individual patient data“ Analysen für dringend notwendig um den wahren prognostischen Wert der WHO 1973 und der WHO 2004/2016 besser abschätzen zu können (20).

#### **1.2.3.4 Klassifikation des Carcinoma in situ (Cis)**

Laut den EAU Guidelines für das NMIBC lässt sich das Cis dem klinischen Typ entsprechend einteilen: isolierte Cis werden als „primary“ geführt, im Follow-Up entdeckte als „secondary“ und Cis in Anwesenheit eines anderen urothelialen Tumors der Blase als

„concurrent“ Cis (1). Außerdem kann man den Guidelines die histologische WHO 2004 Klassifikation für flache Läsionen entnehmen (Tabelle 3.) (1).

**Tabelle 3.: WHO 2004 Klassifikation für flache Läsionen(1)**

• Urotheliale Proliferation von unsicherem malignem Potential (flache Läsion ohne Atypie oder papillärem Aspekt)
• Reaktive Atypie (flache Läsion mit Atypie)
• Atypie von unbekannter Bedeutung
• Urotheliale Dysplasie
• Urotheliales Cis ist immer high-grade

Auch beim muskel-invasiven Blasenkarzinom kündigen sich Neuerungen betreffend der Klassifikation an: Woonyoung Choi et al plädieren beim MIBC aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften auf molekularer Ebene für eine weitere Subklassifikation in basal, luminal und p53-like (24). Der biologischen Heterogenität der Tumoren könnte der variable klinische Verlauf und das unterschiedliche Ansprechen auf konventionelle Chemotherapeutika zu Grunde liegen und muss in Zukunft sicherlich auch berücksichtigt werden (24).

### **1.3 Klinik und Diagnose**

#### **1.3.1 Anamnese**

Natürlich spielt eine korrekte und ausführliche Erhebung der Patientengeschichte eine große und äußerst wichtige Rolle innerhalb des Diagnoseprozesses und ist bei allen PatientInnen obligat durchzuführen. Vorrangig sollte hier auf Punkte, die bereits weiter oben unter „Ätiologie“ behandelt wurden eingegangen werden.

#### **1.3.2 Symptome**

Die schmerzlose Makrohämaturie (MH), die meist in allen Urinportionen nachweisbar ist (totale Makrohämaturie), stellt das typische Leitsymptom dar (7,25–27), wobei keine Korrelation zwischen Größe des Tumors und Zeitpunkt des Auftretens der MH besteht (7). Schmidt-Hansen M. et al sagen, dass die Prävalenz für MH bei PatientInnen über 40 Jahren bei 64% liegt und mit dem Alter weiter zunimmt (28). Alleinige Mikrohämaturie ist auch möglich (27), klassischerweise zeigt sich diese im Intervall ohne MH (7). Des Weiteren haben Ramirez et al in ihrer Kohorten-Studie herausgefunden, dass die Art der Hämaturie zwar keinen Einfluss auf den Grad der Erkrankung hat, jedoch sei eine MH mit einem weiter fortgeschrittenen pathologischen Staging assoziiert (29). Zu massiver MH kommt es bei Gefäßarrosionen, die einen Hinweis auf einen malignen Prozess liefert (7). Auch

dysurische Miktionsbeschwerden, vor allem bei nicht Ansprechen auf eine Antibiotika-Therapie, müssen Anlass geben, an einen Blasentumor zu denken (7,26,27), gerade auch weil diese den einzigen Hinweis auf ein Cis oder primär intramural wachsenden Tumor geben können (7). Bei fortgeschrittener Erkrankung findet man eine tumorbedingte Abnahme der Blasenkapazität, suprapubische Schmerzen (perivesikale Tumordinfiltration), Flanken- und Rückenschmerzen (Hydronephrose durch Lymphknotenmetastasen oder Ureter-Ostium Infiltration) sowie allgemeine Zeichen für Tumorerkrankungen wie z.B. Anämie, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust (7,26,27). Abschließend ist noch zu sagen, dass die PPV (positive predictive value, positiver Vorhersagewert) für ein Blasenkarzinom steigt, wenn neben dem Leitsymptom Hämaturie noch ein weiteres Symptom vorliegt (28).

### **1.3.3 Klinische Untersuchung**

Allenfalls bei fortgeschrittenem Tumorstadium, z.B. bei Infiltration der Prostata, pathologischer Fixierung der Blase oder bei Metastasierung (z.B. Leber, Lymphknoten), kann die körperliche Untersuchung Hinweise auf ein Blasenkarzinom geben (7). Dennoch sollte die rektale Palpation der Prostata sowie der Ampulla recti beim Mann, und die vaginale Untersuchung bei der Frau Teil des Diagnoseprozesses sein (7). Außerdem empfehlen die Guidelines der EAU vor und nach jeder transurethralen Resektion der Blase (TURB) eine bimanuelle Untersuchung in Narkose an der entleerten Blase durchzuführen (6), um festzustellen, ob die Blase an der Beckenwand fixiert ist (6,7). Diese synchrone rektoabdominale bzw. vaginoabdominale Palpation ist einerseits für die Operationsplanung interessant (Beweglichkeit bzw. Fixation der Blase), andererseits birgt sie durch Einflussfaktoren wie Voroperationen, Adipositas, Lokalisation des Tumors und dem Untersucher selbst, auch die Gefahr eines klinischen Über- oder Unterstaging (6,7). Mehrsai et al haben in einer Studie die Effizienz dieser Untersuchungstechnik näher beleuchtet und sind jedoch zu dem Ergebnis gekommen, dass diese keine adäquate Sensitivität (46%) zur Bestimmung einer extravasikalen Beteiligung besitzt (30). Die Spezifität wurde mit 82% beziffert, der positive prädikative Wert lag bei 70%, der negative bei 63% (30). Deswegen sollte die Interpretation der bimanuellen Untersuchung in Narkose mit Vorsicht erfolgen (6).

### **1.3.4 Bildgebung**

Obwohl der Erfolg der transabdominellen Ultraschall-Untersuchung von der Größe und Lokalisation der Neoplasie abhängt (Cave: <0,5cm; Blasenhalss und Blasendach), spielt die Sonographie bei der Hämaturie-Abklärung aufgrund der einfachen Handhabung und

Sicherheit für die PatientInnen eine wichtige Rolle (31). Essentiell für diese Untersuchungsmodalität ist die gefüllte Harnblase (31,32) sowie fehlende Luftüberlagerungen (32), sodass sich der Blasenkrebs als nicht-bewegende intraluminale Masse oder als fokale Blasenwandverdickung darstellen kann (31). Um die dargestellte Masse von Blutkoageln oder Sludge abzugrenzen, sollte ein Doppler Flow über den suspekten Bereich gelegt werden (31). Totaro et al weisen aber darauf hin, dass die Charakteristika der Vaskularisation beim farbkodierten Doppler nicht auf den Grad und das Stadium der Tumorerkrankung hinweisen (31). Des Weiteren wird die Sonografie in der Hämaturieabklärung dazu eingesetzt, Veränderungen des Nierenparenchyms (solide Raumforderungen, Zysten) und vor allem im Zusammenhang mit Tumoren der Blase interessant, einen Harnstau zu erkennen (7). Auch können das kleine Becken und die Leber grob orientierend auf Metastasen untersucht werden (7). Die EAU Guidelines weisen jedoch darauf hin, dass UTUCs (upper tract urothelial carcinoma) durch die Ultraschalluntersuchung nicht detektiert werden können und deshalb die CT-Urographie durch diese Modalität nicht ersetzt werden kann (1). Weitere Limitation ergeben sich durch die Ungenauigkeit in der Bestimmung der Invasionstiefe in die Blasenwand sowie der extravasikalen Extension (31). Totaro et al hoffen aber, dass neue Entwicklungen wie der dreidimensionale US die sonografische Abklärung des Blasenkarzinoms weiter verbessern (31). Die intravenöse Urographie wurde vom CT, vor allem aber von der bereits oben erwähnten CT-Urographie (CTU) bei der Abklärung eines suspekten urothelialen Tumors abgelöst (31,33). Nur 60% bekannter Blasentumoren, die sich im Urogramm als gestielte, strahlendurchlässige Füllungsdefekte oder fokale Irregularitäten der Blasenwand darstellen, werden mit der IVU erkannt (31). Die CTU, bei der ein CT-Scan des Abdomen mit und ohne Kontrastmittel (Cave: adäquate Nierenfunktion notwendig (33)) mit verzögerter/exkretorischer Phase (33) über Füllungsdefekte oder Hydronephrose auf papilläre Tumoren im Harntrakt hinweist (1), identifiziert mit einer Sensitivität von 79% bis 95% und einer Spezifität von 83% bis 99% die Ursache einer Hämaturie (33). Des Weiteren ist sie schneller durchführbar als die IVU und erlaubt außerdem eine detailliertere Evaluierung von Obstruktionen sowie des Nierenparenchyms und des perirenenalen Gewebes (31), versagt jedoch auch in der verlässlichen Wiedergabe der Invasionstiefe (Unterscheidung nur zwischen T3a und höheren Stadien möglich(31)) und kann Läsionen <1cm sowie ein Cis übersehen (33). Die IVU bleibt aber bei nicht verfügbarem CT weiter eine Alternative (1), und kann auch zur Darstellung der genauen Anatomie des Nierenbeckenkelchsystems sowie der Ureteren eingesetzt werden (31). Da die

Wahrscheinlichkeit für ein vorhandenes UTUC bei bereits detektiertem Blasen-tumor gering ist, ist die Notwendigkeit einer Baseline CTU oder IVU jedoch fraglich (6). Alternativ zum CT, das eine hohe räumliche Auflösung besitzt, schneller durchführbar und weniger anfällig für variable Patientenfaktoren ist, jedoch auch eine hohe Strahlenbelastung mit sich bringt, kann auch das MRT, das mit besserem Weichteil-contrast glänzt, zum Staging bei lokal fortgeschrittener Erkrankung bei PatientInnen mit in Betracht gezogener radikaler Zystektomie eingesetzt werden (6). Vorsicht ist bei der Beurteilung der Bildgebung nach TURB geboten, da die Genauigkeit des Stagings aufgrund von postoperativer Entzündung, die das Vorhandensein einer Tumorf infiltration in der Bildgebung nachahmt, sinkt (34). Hier sollen ultraschnelle, dynamische MRI Sequenzen besser geeignet sein, um einen etwaigen Residualtumor von inflammatorischen Bezirken abzugrenzen (34). Auch Totaro et al sind zwar der Meinung, dass das MRT gegenüber dem CT bezüglich der Evaluierung der lokalen Tumorausbreitung vorteilhafter ist (31), jedoch kann man den EAU Guidelines entnehmen, dass beide Modalitäten bezüglich der Diagnose der lokalen sowie auch fernmetastasierten Erkrankung generell gleichwertig sein soll (6). Bagheri et al kommen wie auch die EAU zum Schluss, dass das MRU gegenüber dem CTU in der UTUC Diagnostik keine verbesserten Möglichkeiten zum Nachweis der lokalen Invasionstiefe liefert (6,33). Auch die Kosten des CTU sind bei höherer Patientenakzeptanz geringer und deshalb dem MRU vor zu ziehen (6). Bei PatientInnen mit dokumentiertem MIBC werden die Computertomographie sowie die Magnetresonanztomographie auch zur Suche von Metastasen, die meist spät im klinischen Verlauf und vor allem bei einem Rezidiv der Erkrankung in Leber, Lunge, Gehirn und Knochen auftreten (31), eingesetzt (34). Es muss jedoch gesagt werden, dass routinemäßig nur nach Lungen- und Lebermetastasen gesucht wird, Knochen- und Gehirnabsiedelungen werden nur bei entsprechender Symptomatik abgeklärt (6). Auch ein N-Staging wird mit CT und MRT durchgeführt (34). Jedoch ergeben sich Limitierungen durch die Unfähigkeit der Identifizierung von Metastasen in normal-großen oder nur minimal vergrößerten abdominalen oder pelvinen Lymphknoten durch die beiden bildgebenden Verfahren (6). Deshalb bleibt die pelvine Lymphadenektomie weiterhin die bevorzugte Methode für ein genaues N-Stagings (34). Der Routinegebrauch eines PET-CTs mit verschiedensten Tracern (18F-FDG, 18F/11C-Cholin, 11C-Acetate) zur Abklärung des Lymphknotenstatus sowie zum Staging des Blasenkarzinoms wird derzeit durch wissenschaftliche Beweise nicht gestützt und deshalb nicht empfohlen (35). Hier müssen weitere Studienergebnisse abgewartet werden (6). Der Grund für das Heranziehen von bildgebenden Verfahren zum



Staging des MIBC liegt in der Abschätzung der Prognose und Hilfestellung bei der Auswahl des richtigen Therapieregimes (6). Abschließend sei generell noch darauf hingewiesen, dass jede Masse der Harnblase, die durch diagnostische Bildgebung entdeckt wurde, durch eine Zystoskopie, Biopsie und/oder Resektion für eine histopathologische Diagnose sowie für ein histopathologisches Staging, weiter abgeklärt werden sollte (6).

### **1.3.5 Harnzytologie**

Die Zytologie ist die am weitesten verbreitete nicht-invasive Methode zum Nachweis von urothelialen Tumoren (36). Die Untersuchung des Harns, vor allem des zweiten spontan-gewonnenen Morgenharns, auf abgeschieferte Tumorzellen und der Proben einer Blasenspülung, die bei einer vorausgegangenen Zystoskopie bei Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom gewonnen wurden, weist eine hohe Sensitivität zur Erkennung von G3 und HG Tumoren auf, jedoch eine niedrige Sensitivität bei G1 und LG Tumoren (1,37,38). Zusätzlich ist die Spezifität bei High Grade/G3 Tumoren mit etwa 90-95% hoch (7,38). Das macht die zytologische Untersuchung, als Zusatz zur Zystoskopie (Die Zytologie kann die Zystoskopie nicht ersetzen (1)), zu einem nützlichen Indikator bei HG Malignomen, also auch beim Cis (1,6), das endoskopisch oft schlecht identifizierbar ist (7). Die Qualität dieser Untersuchungsmodalität ist jedoch stark von der Expertise der ZytopathologInnen abhängig (39). Bei geübter BefunderIn übersteigt die Spezifität 90%, da die Evaluation z.B. durch Infektionen, Steine oder intravesikale Instillationen beeinträchtigt werden kann (39). Eingeteilt wird heute nach einem im Jahr 2016 von der Pariser Arbeitsgruppe publizierten standardisierten Reporting-System, dass die Diagnosekategorien neu definiert (1). Laut den EAU Guidelines soll bei suspektem Ergebnis eine erneute Zytologie durchgeführt werden (1). Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass ein positiver Befund zwar hinweisend für einen Tumor irgendwo im Harntrakt ist, aber ein negatives Untersuchungsergebnis einen solchen keinesfalls ausschließt (1,6).

### **1.3.6 Molekulare Marker**

Grundsätzlich sollte ein Tumormarker einige wesentliche Eigenschaften aufweisen: Er sollte möglichst organspezifisch, leicht zu interpretieren, schnell verfügbar, kostengünstig sowie technisch einfach durchführbar sein (7). Auch Sensitivität und Spezifität, die klarerweise hoch sein sollten, spielen wie die Intra-Assay-Varianz (Soll= <10%) eine Rolle (7). Aufgrund der niedrigen Sensitivität der Harnzytologie, und der Tatsache das der

Goldstandard Zystoskopie invasiv und relativ teuer ist (36), entwickelte man verschiedenste weitere nicht invasive Harntests (36,38,40). Auch das Begehren nach Monitorisierung von Tumorrezidiven und der Angabe genauerer Prognosen hat dazu beigetragen, dass dieses Gebiet ausgiebig beforscht wurde und wird (41). Zu diesen nicht-invasiven Testverfahren gehören z.B. der UroVision (FISH), der laut dem Review von Flezar noch der Vielversprechendste sei (38), der ImmunoCyt/uCyt (Fluoreszenztest der drei monoklonale Antikörper verwendet), der BTA-stat (Bladder Tumor Antigen) und BTA-TRAK, das NMP 22 (Nukleäres Matrixprotein), die Mikrosatelitenanalyse oder der Telomerasenachweis im Urin (1,7,36,38,40–42). Zwar erreichen heute viele neue Tests eine höhere Sensitivität als die Zytologie (36,38), jedoch kommt im Durchschnitt kein molekularer Marker über 80%, was in klinischer Unbrauchbarkeit resultiert egal wie kostengünstig oder schnell dieser auch angewandt werden kann (42). Außerdem hängen sie bei der Spezifität gegenüber der Harnzytologie oft hinterher (36,38). Des Weiteren gibt es keinen spezifischen Marker für die Diagnose eines MIBC (40). Für das Blasenkarzinom gibt es deswegen nach heutiger Datenlage, keinen geeigneten Marker der die Zystoskopie in der Primärdiagnostik sowie in der Surveillance von NMIBC ersetzen könnte (1). Der Einsatz zusätzlich zur endoskopischen Untersuchung zur Detektion nicht sichtbarer Tumoren (vor allem von CIS) ist jedoch möglich (1).

### **1.3.7 Zystoskopie**

Die Zystoskopie dient jeder Blasentumordiagnostik als Basis und wird initial ambulant durchgeführt (7). Da die Diagnose von eben dieser und der histologischen Beurteilung des resezierten Gewebes abhängt (6), sollte bei jeder rezidivierenden Hämaturie, jeder Hämaturie bei der ein entzündlicher Prozess als Ursache unwahrscheinlich ist und in allen Zweifelsfällen eine endoskopische Abklärung erfolgen (7). Initial wird dazu meist ein flexibles, alternativ ein starres Zystoskop verwendet (43). Dabei sollte am besten unter Verwendung eines Blasendiagramms, eine genaue Beschreibung bezüglich Lokalisation, Größe, Anzahl und Erscheinung (papillär oder solide) etwaiger Tumoren sowie auch die Beschreibung jeglicher anderer Schleimhautabnormitäten erfolgen (6). Sollte sich der Tumorverdacht erhärten wird eine TURB durchgeführt (43). Generell haben beide Modalitäten, die flexible und die starre Zystoskopie, die gleiche diagnostische Aussagekraft (7), wobei Aaronson et al jedoch in ihrer Metaanalyse darauf hinweisen, dass mit der Verwendung eines flexiblen Instruments unter intra-urethraler Instillation von anästhetisch wirksamen Gleitmittel vor allem bei Männern eine bessere Compliance erzielt

werden kann (44). Was die Visualisierungstechnik angeht, ist die bereits weiter oben erwähnte Weißlicht-Zystoskopie die am weitesten verbreitetste (44). Da mit dieser Methode kleine und flache Läsionen (auch Cis) übersehen werden können, hat man, um die Sensitivität der Diagnosestellung bei eben diesen Läsionen zu erhöhen und das Wiederauftreten zu verhindern, neue, verbesserte Techniken entwickelt (44). Dazu gehören die Fluoreszenz-Zystoskopie (PDD) und das Narrow band imaging.(44) Das Prinzip der „Photodynamic Diagnosis (PDD)“ oder Blaulicht-Zystoskopie beruht auf der Interaktion zwischen einem intravesikal instilliertem photosensitiven Agens, meist 5-ALA (5-Aminolävulinsäure) oder deren Ester HAL (Hexylaminolävulinsäure), das Tumorzellen selektiv verstärkt aufnimmt und Licht, das vom instillierten Stoff absorbiert wird und unter Bestrahlung mit Blaulicht, Licht mit anderer Wellenlänge re-emittiert, sodass das Tumorgewebe in der Zystoskopie dann pink erscheint (43,45). Kausch et al sagen in ihrem systematischen Review, dass diese Technik vor allem zur Detektion von Cis eine höhere Sensitivität aufweist als konventionelle Methoden (46). Mowatt et al heften der PDD unterstützt durch die EAU Guidelines, die falsch positive Ergebnisse auf Entzündungen, rezente TURB oder BCG innerhalb der letzten drei Monate zurückführen, jedoch eine geringere Spezifität als der WLC an (1,43). Das Narrow band imaging, bei dem keine Instillation eines optischen Agens notwendig ist, verbessert die Visualisierung von hypervaskulärem Tumorgewebe durch verstärkte Absorption von Licht bei einer Wellenlänge von 415 und 540nm durch Hämoglobin (45). Eine erhöhte Detektionsrate scheint laut der EAU möglich, reduzierte Rezidiv-Raten finden sich momentan nur bei low-risk Tumoren (kein Cis, pTaLG, <3cm) (1).

### **1.3.8 Transurethrale Resektion von Blasenkarzinomen (TURB)**

Bei Primärmanifestation eines Blasentumors dient die transurethrale Resektion als Diagnostikum mit kurativer Zielsetzung (7). Es soll der makroskopisch sichtbare Tumor entfernt, der Tumortyp sowie dessen Grad festgestellt und auch ein genaues pathologisches Staging ermöglicht werden, um dann durch die intraoperativen und feingeweblichen Befunde Informationen bezüglich der Prognose, der Notwendigkeit weiterer Interventionen und der passenden Surveillance Strategie zu erhalten (47). Kleine Tumoren (<1cm) und bei entsprechender Expertise auch größere können *en bloc* reseziert werden, wobei der komplette Tumor sowie Teile der darunterliegenden Blasenwand (mit Detrusormuskel-Anteilen) endoskopisch im Ganzen entfernt wird (6). Hier können monopolarer oder bipolarer Strom, Thulium-YAG oder auch ein Holmium-YAG -Laser verwendet werden

(1). Größere Läsionen müssen *fraktioniert* abgetragen werden, d.h., dass zuerst der exophytische Anteil, dann die darunter liegende Blasenwand inklusive Muskulatur und abschließend die Resektionsränder gesondert abgetragen werden(6), dies wird notwendig, da im Randbereich Cis und Dysplasien nicht selten anzutreffen sind und auch Zellen am Tumorgrund oft eine ungünstigere Differenzierung aufweisen als die im exophytischen Anteil (7). So erhält man laut Richterstetter et al eine gute Aussage über die horizontale und vertikale Tumorausbreitung (48). Da das Fehlen von Detrusormuskulatur (DM) in den Proben nach TURB mit signifikant höherem Risiko für Residualtumorgewebe, früherer Rezidivierung und Tumor-Understaging einhergeht, ist dessen Vorhandensein für die Qualität der TURB ausschlaggebend (47) und ist deshalb außer bei Ta G1/LG Tumoren zwingend erforderlich (1). Die Guidelines empfehlen die Durchführung einer Nachresektion bei allen T1-Tumoren, Fehlen von DM in der Probe und bei jeder (bereits verdächtigter) inkompletten primären TURB (1). Auch Miladi et al stützen die Empfehlungen des EAU Guidelines Panels und sehen in einer neuerlichen Resektion bei richtiger Indikation Vorteile wie die Korrektur von Staging-Fehlern (9-49% Unterstaging bei primärer TURB) oder Detektion von Residualtumorgewebe (abhängig vom T-Stadium 4-78%) (49). Die meisten AutorInnen sind sich laut Miladi et al einig, dass die Nachresektion nach Abklingen der Entzündung zwei bis sechs Wochen nach primärer TURB an gleicher Stelle durchgeführt werden sollte (49). Des Weiteren sollte abnormal erscheinendes Urothel biopsiert werden und in bestimmten Fällen (positive Zytologie, high-risk Tumoren) empfehlen die EAU Guidelines für NMIBC auch die Probenentnahme aus unauffälligen Mukosaarealen (falls möglich mit PDD) (1). Auch Biopsien der prostatichen Urethra sind bei Cis, Blasenhalstumoren, positiver Zytologie und sichtbaren Abnormitäten in der Urethra angezeigt (1).

## **1.4 Prognose**

### **1.4.1 Wiederauftreten und Progression des NMIBC**

Um UrologInnen die Möglichkeit zu geben, das Kurz- und Langzeitrisiko für Rezidiv und Progression bei NMIBC 1- und 5 Jahre nach TURB leicht berechnen zu können, hat die Genito-Urinary Cancer Group der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) anhand einer Individual Patient Data Study mit 2596 Patienten mit diagnostiziertem TaT1 Urothelkarzinom, von denen die meisten eine intravesikale Chemotherapie erhielten, jedoch keine Nachresektion oder BCG-Erhaltungstherapie, ein Scoring-System und Risiko Tabellen entwickelt (Tabelle 4., 5., 6.) (50). Diese sollen eine

Hilfestellung zur Einleitung der am besten geeigneten adjuvanten Therapie nach TURB bieten sowie auch bei Festlegung der Follow-Up Strategie unterstützen (50).

**Tabelle 4.: Berechnung der Wahrscheinlichkeit für Rezidivverhalten und Progression (1)**

<b>Faktor</b>	<b>Rezidiv</b>	<b>Progression</b>
<b>Tumoranzahl</b>		
1	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
<b>Tumordurchmesser</b>		
< 3cm	0	0
≥ 3cm	3	3
<b>Frühere Rezidivrate</b>		
Erstdiagnose	0	0
≤ 1 Rezidiv/Jahr	2	2
> 1 Rezidiv/Jahr	4	2
<b>T-Kategorie</b>		
Ta	0	0
T1	1	4
<b>Konkomitantes Cis</b>		
Nein	0	0
Ja	1	6
<b>Grad</b>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<b>Score</b>	<b>0-17</b>	<b>0-23</b>

**Tabelle 5.: Rezidivwahrscheinlichkeit anhand des Gesamtscores (1)**

<b>Rezidiv-Score</b>	<b>Rezidivwahrscheinlichkeit n. 1 Jahr</b>		<b>Rezidivwahrscheinlichkeit n. 5 Jahr</b>	
	<b>%</b>	<b>(95% KI)</b>	<b>%</b>	<b>(95% KI)</b>
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)

**Tabelle 6.: Wahrscheinlichkeit der Progression anhand des Gesamtscores (1)**

<b>Progressions-Score</b>	<b>Progressionswahrscheinlichkeit n. 1 Jahr</b>		<b>Progressionswahrscheinlichkeit n. 5 Jahr</b>	
	<b>%</b>	<b>(95% KI)</b>	<b>%</b>	<b>(95% KI)</b>
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

Da in der oben genannten Untersuchung der EORTC nur 171 PatientInnen (=knapp 7% des Kollektivs) mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) behandelt wurden, hat der Spanische

Club für urologische Onkologie (CUETO) ein eigenes Scoring Modell anhand von prognostischen Variablen wie Geschlecht, Alter, Tumoranzahl, T-Kategorie, gleichzeitig auftretendes Cis, Tumorgrad und früherer Rezidivierungsstatus für BCG behandelte PatientInnen publiziert (51). PatientInnen werden mit Punkten bewertet und dann in vier Gruppen unterteilt, für die dann die Wahrscheinlichkeiten für Rezidivierung und Progression nach 1- und 5 Jahren ablesbar sind (51). Diese sind für das Wiederauftreten der Erkrankung generell niedriger als bei den EORTC Risiko Tabellen, wohingegen in den CUETO Tabellen das Progressionsrisiko nur bei high-risk PatientInnen geringer ist (51). Dies lässt sich wahrscheinlich auf die BCG-Therapie zurückführen, die eine effektivere Instillationstherapie darstellt (1). Des Weiteren kann man den Guidelines entnehmen, dass bei PatientInnen unter BCG Behandlung ein früheres Wiederauftreten der Erkrankung und die Tumoranzahl die wichtigsten Prognosemarker für eine neuerliche Rezidivierung sind (1). Während das Tumorstadium und der Tumorgrad am wichtigsten für die Progressionswahrscheinlichkeit und das erkrankungsspezifische Überleben sind, beeinflusst das Patientenalter sowie der Tumorgrad am stärksten das Gesamtüberleben (1). Für das Cis gibt es leider keine verlässlichen prognostischen Faktoren zur Vorhersage des Krankheitsverlauf, jedoch sollte einem bewusst sein, dass unbehandelt mehr als die Hälfte der PatientInnen mit CIS eine Progression in ein muskelinvasives Krankheitsstadium aufweist (1). Vorsicht geboten ist laut Golijanin et al auch bei PatientInnen mit T1G3-Tumoren in Blasendivertikeln (52). Daten zum Krankheitsverlauf unbehandelter Urothelkarzinome fehlen, jedoch hat eine retrospektive Analyse von Rübber und Joham aus 1991 gezeigt, dass die 5-JÜR bei Ta-Tumoren bei 95% liegt, bei gut differenzierten T1-Tumoren bei 81% und bei schlecht differenzierten T1-Karzinomen bei etwa 64% (7). Des Weiteren korreliert die Fünfjahresüberlebensrate mit der Progressionsneigung und der Fernmetastasierung (7). Um nun Therapieempfehlungen zu erleichtern, hat das Guideline Panel anhand von vorhandenen Prognosefaktoren und aus Daten der EORTC Risiko-Tabellen für Rezidivneigung, aber vor allem aus den Daten für Progression, PatientInnen in drei Risikogruppen unterteilt, welche in Tabelle 7. aufgelistet sind (1). Unterteilt wird in Low-Risk Tumoren, High-Risk Tumoren mit der Subgruppe der Highest-Risk Tumoren und Tumoren, die weder in die eine noch die andere Gruppe passen, die sogenannten Intermediate-Risk Tumoren.

**Tabelle 7.: Risikogruppen (1)**

<b>Einteilung in Risikogruppen</b>	<b>Charakteristika</b>
Low-risk Tumoren	Primärtumor, solitär, TaG1 (PUNLMP, LG), < 3cm, kein Cis
Intermediate-risk Tumoren	Alle Tumoren die nicht in die beiden anderen Kategorien passen (zwischen Low- und High-risk Kategorie)
High-risk Tumoren	Eines der folgenden: -T1-Tumor -G3(HG)-Tumor -Cis -Multiple, rezidivierende und große (> 3cm) TaG1G2/LG-Tumoren (alle Features müssen vorhanden sein!)
	<b>Subgruppe der highest-risk Tumoren</b> -T1G3/HG assoziiert mit konkomitantem Cis, -multipler und/oder großer T1G3/HG und/oder rezidivierender T1G3/HG -T1G3/HG mit Cis in der prostatishen Harnröhre, -lymphovaskuläre Invasion -einige Formen von „variant-histology UC“

### 1.4.2 Prognose beim muskelinvasiven Blasenkarzinom

Die Therapie und die Prognose beim MIBC hängen vor allem vom Tumorstadium und vom Lymphknotenbefall ab (6). Auch Stein et al zeigen in einer Studie, bei der 1054 PatientInnen nach radikaler Zystektomie (RZ) auf eine Assoziation zwischen primärem Tumorstadium sowie regionärem Lymphknotenstatus und klinischem Langzeit-Outcome untersucht wurden, dass je höher das T-Stadium und die Anzahl der befallenen Lymphknoten sind, sowohl die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit als auch die Rezidivfreiheit nach 5 und 10 Jahren sinkt (53). Für pT2 ergibt sich aus den Daten von Stein et al eine 5-JÜR von 77% ohne- und 52% mit LK-Befall, für pT3a respektive 64% und 40%, für pT3b beläuft sich die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 49% bzw. 24% und bei pT4 ist mit einer 5JÜR von 44% bei N0 und von 26% bei positiven regionären LK zu rechnen (53). Sollte der Tumor bereits fernmetastasiert haben, besteht leider nur sehr selten die Chance auf Heilung: Dies kann vielleicht dadurch erklärt werden, dass das Target heutiger Therapieformen vor allem ausdifferenzierte Tumorzellen und nicht die Krebsstammzellen selbst sind (54). Zusätzlich scheint auch die Tumorlokalisierung eine Berechtigung als prognostischer Marker zu haben: So konnten Svatek et al zeigen, dass Tumore am Trigonum vesicae mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für LK-Metastasen sowie einer verringerten Überlebensrate assoziiert sind (55). Des Weiteren haben Untersuchungen von Rochon et al gezeigt, dass die Evaluation von Komorbiditäten einen besseren Indikator für die Lebenserwartung darstellt als das Alter an sich (56). Deswegen empfehlen die EAU Guidelines die Verwendung eines validierten Scores z.B. des *age-adjusted Charlson Comorbidity Index (CCI)* zur Feststellung etwaiger weiterer Erkrankungen, auf dessen Grundlage dann, gemeinsam mit dem vorliegenden Tumorstadium, eine Entscheidung für

oder gegen die RZ bei älteren/geriatrischen PatientInnen getroffen werden kann (6). Auch spielen weitere Risikofaktoren für Morbidität nach RZ wie Voroperationen, radikale Prostatektomie, extravasikale Erkrankung oder vorangegangene Radiotherapie RT eine entscheidende Rolle für den weiteren Krankheitsverlauf und somit für die Prognose der PatientInnen (57). Derzeit existiert leider noch kein immunhistochemischer Tumormarker, welcher eine verlässliche prognostische Aussage bezüglich des klinischen Verhaltens bzw. des weiteren Verlaufs erlaubt oder welcher bei der Therapieentscheidung hilfreich ist (58).

## **1.5 Krankheitsmanagement**

### **1.5.1 Therapie des NMIBC**

#### **1.5.1.1 Beratung zur Raucherentwöhnung**

Rauchen ist unabhängig vom Geschlecht der am besten etablierte Risikofaktor für das Urothelkarzinom der Blase (59). Lammers et al konnten zeigen, dass Rauchen das Risiko für das Wiederauftreten von Blasentumoren erhöht und es zugleich auch zu einem Anstieg der Progressionswahrscheinlichkeit kommt (60). Obwohl gezeigt wurde, dass die Raucherentwöhnung die Prognose der PatientInnen verbessert und der Genuss von Tabakrauch sich in vielen Studien (nicht einheitlich!) negativ auf den Outcome der PatientInnen ausgewirkt hat, fehlt es momentan an ausreichender Evidenz wodurch eine prospektive Evaluation, auch in den verschiedenen demographischen und klinischen Subgruppen des UC, notwendig wird (59). Dennoch empfehlen Babjuk et al dringend, auch aufgrund der generellen Risiken die mit dem Rauchen verbunden sind, den PatientInnen einen Rauchstopp nahe zu legen (1).

#### **1.5.1.2 TURB**

Die Transurethrale Resektion von Blasenkarzinomen (TURB), die ein Diagnostikum mit kurativer Zielsetzung darstellt (7), wurde bereits weiter oben bei den Modalitäten zur Diagnostik des Harnblasenkarzinoms detailliert besprochen und ist dort weiterführend erläutert und einsehbar.

#### **1.5.1.3 Adjuvante Therapie**

Obwohl die transurethrale Resektion TaT1 Tumore der Harnblase komplett entfernen kann, ist es notwendig bei allen PatientInnen eine adjuvante Therapie basierend auf der Einteilung in Risikogruppen zu erwägen, da Rezidive nicht selten sind und auch das Fortschreiten der Erkrankung jederzeit möglich ist (1).



### ***1.5.1.3.1 Intravesikale Chemotherapie***

#### *Einmalige postoperative Instillation:*

Die Wirksamkeit der sofortigen intravesikalen Instillation eines Chemotherapeutikums (SI) nach TURB, das postoperativ idealerweise innerhalb von zwei Stunden gegeben werden sollte, beruht einerseits auf der Fähigkeit zirkulierende Tumorzellen zerstören zu können und andererseits auf dem ablativen Effekt gegenüber Residualtumorzellen an der Resektionsstelle und kleinen übersehenen Tumoren (61,62). Mitomycin C, Epirubicin und Pirarubicin haben sowohl auf das relative Rezidivrisiko, das um 35% gesenkt werden konnte, als auch auf die 5-Jahres-Rezidivraten eine vorteilhafte Wirkung im Vergleich zu alleiniger TURB gezeigt (62). Hier konnte eine Reduktion um 14% von 59% auf 45% erzielt werden, wobei signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapeutika nicht nachgewiesen werden konnte (62). Erwartungsgemäß zeigte sich kein positiver Einfluss auf das Progressionsrisiko sowie das Langzeitüberleben der PatientInnen (62). Die Entscheidung über eine frühzeitige Instillation sollte zum Zeitpunkt der TURB anhand der vorherigen Rezidivrate sowie anhand der Tumorzahl und Tumorgöße fallen (62). Die EAU Guidelines für NMIBC empfehlen die Durchführung einer solchen SI über eine Dauer von ein bis zwei Stunden bei PatientInnen aus der Low-Risk und Intermediate-Risk Gruppe, die eine geringe vorherige Rezidivrate ( $\leq 1$ /Jahr) und einen EORTC Rezidiv-Score  $< 5$  aufweisen und bei denen es bei der TURB nicht zur Perforation, Blutung oder extensiven Resektion gekommen ist (1). Bei Low-Risk Tumoren ist die sofortige intravesikale Instillation eines Chemotherapeutikums Therapie der Wahl und bis zum Auftreten eines Rezidivs auch alleinig ausreichend (63).

#### *Weiterführende intravesikale Therapie:*

Für PatientInnen aus der Intermediate-Risk Gruppe ist eine weitere adjuvante intravesikale Therapie notwendig (62). In einem Review von Sylvester et al aus 2008 zeigte sich, dass die besten Ergebnisse bei an SI angeschlossener intravesikaler Chemotherapie erzielt wurden, jedoch bleibt die optimale Dauer und Intensität des Ablaufes einer weiterführenden Behandlung aufgrund von Konflikten in den Daten noch immer undefiniert (64). Babjuk und das Guideline Panel sind jedoch der Meinung, dass die Therapiedauer ein Jahr nicht überschreiten sollte (1). Wichtig ist auch, dass die Instillation bei optimiertem pH und optimierter Konzentration des Therapeutikums in der Blase z.B. durch Verringerung des Urinvolumens durchgeführt werden sollte (64). Hyperthermie oder der Gebrauch von EMDA (Electromotive drug administration) könnte die intravesikale Chemotherapie in Zukunft noch effektiver machen, jedoch fehlt es hier noch an Evidenz

und weiterer Bestätigung durch Studien (1). Sollte es nach einer intravesikalen Chemotherapie zu einem NMIBC-Rezidiv kommen, können PatientInnen von einer BCG-Therapie profitieren, da die vorangegangene lokale Therapie die Wirksamkeit der Immuntherapie nicht beeinträchtigt (1,65).

#### ***1.5.1.3.2 Intravesikale Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Immuntherapie***

BCG ist ein lebender, in seiner Virulenz abgeschwächter Stamm des *Mycobacterium bovis*, der durch Bindung an das Urothel eine Kaskade an immunologischen Ereignissen z.B. die Freisetzung von pro-inflammatorischen Mediatoren und Zytokinen zur Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und T-Zellen bewirkt (66). Im Detail sind die dahinter stehenden Wirkungsmechanismen jedoch noch nicht abschließend geklärt und bedürfen weiterer Untersuchungen (7). Indiziert ist diese Form der Therapie bei intermediate-risk und high-risk Tumoren, wobei sich Unterschiede in der Therapiedauer ergeben: Während PatientInnen aus der mittleren Risikogruppe nur über ein Jahr mit full-dose BCG therapiert werden (sollen) erhalten PatientInnen mit höherem Risiko unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen, eine Erhaltungstherapie mit full-dose BCG von bis zu drei Jahren (1). Malmström et al konnten in ihrer Meta-Analyse zeigen, dass BCG (vor allem im Sinne einer Langzeitprophylaxe (67)) effektiv ist und der Therapie mit Mitomycin C bezüglich des Rezidivrisikos überlegen bleibt (65). Auch die Progressionswahrscheinlichkeit zum MIBC soll laut Sylvester et al signifikant reduziert werden (68). Hierbei ergeben sich sowohl zwischen papillären TaT1 Tumoren und flachen Cis, das durch TURB alleine nicht geheilt werden kann (1) und für welche die BCG Immuntherapie die beste Option darstellt (68), als auch innerhalb der verschiedenen BCG-Stämmen kaum Unterschiede (68). Des Weiteren konnten Untersuchungen der EORTC Genito-Urinary Group auch zeigen, dass es unter Immuntherapie mit BCG, im Vergleich zur intravesikalen Chemotherapie mit Epirubicin, zu signifikant weniger Fernmetastasen gekommen ist und auch das Gesamtüberleben, sowie das krankheitsspezifische Überleben gesenkt werden konnte (67). Böhle und Bock weisen weiter darauf hin, dass eine BCG Erhaltungstherapie für optimale Wirksamkeit essentiell ist (69). Deswegen wird heute, zusätzlich zu der von Morales et al 1976 beschriebenen Induktionstherapie, die 6 Instillationen im Abstand von je einer Woche vorsieht (70), vor allem das Erhaltungsschema von Lamm et al angewandt, das nach 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten nach Einleitungszyklus je 3 Instillationen im wöchentlichen Intervall vorschlägt (71). Kontraindikationen für die Instillationstherapie mit BCG sind einerseits

symptomatische Harnwegsinfektionen und Makrohämaturie (72), sowie auch traumatischer Katheterismus und Therapiebeginn innerhalb der ersten zwei Wochen nach TURB (1). Leukozyturie, asymptomatische Bakteriurie und Mikrohämaturie sind jedoch keine Einschränkung für eine geplante Instillation (1). Die Immuntherapie mit BCG weist neben ihrer guten Wirksamkeit jedoch auch mehr Nebenwirkungen als die intravesikale Chemotherapie auf (68), wobei sich die Hauptkomplikationen durch systemische Absorption des Medikaments ergeben (1). Des Weiteren ist es wichtig zu wissen, dass ungewünschte Effekte vor allem während der Induktion oder innerhalb der ersten 6 Monate der Erhaltungstherapie auftreten und sich im weiteren Verlauf Nebenwirkungen nicht häufen (73). Als lokale Nebenwirkungen sind vor allem Symptome einer Zystitis (bis 80%) und Hämaturie (bis 90%) zu nennen, seltener kommt es im Rahmen einer BCG-Therapie zu einer symptomatischen granulomatösen Prostatitis oder einer Epididymo-Orchitis (73). Generelles Unwohlsein und leichtes Fieber sind nach intravesikaler Instillation zwar bei etwas mehr als 30% der PatientInnen zu erwarten, jedoch sind diese meist innerhalb von 48 Stunden, mit oder ohne Therapie, wieder verschwunden. (73) Schwere systemische (und auch lokale) Nebenwirkungen wie persistierendes hohes Fieber, BCG-Sepsis bis hin zum Multiorganversagen oder auch allergische Reaktionen mit Hautausschlägen und Arthralgien treten selten auf, erfordern jedoch, wie auch die Makrohämaturie und der symptomatische HWI, ein Aufschieben bzw. den Abbruch der BCG-Immuntherapie und die Behandlung der aufgetretenen unerwünschten Effekte (73). Sollte es nach BCG Therapie zur Progression in ein MIBC oder zum Auftreten eines high-risk Rezidivs kommen, spricht man von BCG-Versagen (1). Kommt es zu schweren Nebenwirkungen unter Immuntherapie, bevor die Behandlung abgeschlossen werden konnte, spricht man von BCG-Intoleranz (1,74). Therapieoptionen bei BCG-Versagen oder Intoleranz sind limitiert und beinhalten, wenn wieder möglich, eine Wiederholung der BCG-Therapie, alternative Immuntherapie wie z.B. Kombinationstherapien mit BCG und Inf-a2b, Vicinium oder mykobakterielle Zellwandkomplexe, Chemotherapie, Device-assisted Therapie oder die radikale Zystektomie (1,74), wobei letztere laut Soloway et al die optimale Therapieform für BCG-Versagen sein dürfte (74). Auch die EAU Guidelines für NMIBC sind der Meinung, dass alle anderen Therapieformen, ausgenommen bei non high-risk Rezidiven bei primärem intermediate-risk Tumor (=kein BCG-Versagen), zur Zeit eine kleinere und onkologisch untergeordnete Rolle spielen (1).

### 1.5.1.4 Radikale Zystektomie bei NMIBC

Die RZ kann, falls indiziert, vor Progression zum MIBC, entweder als „frühe RZ“ nach Versagen der intravesikalen Therapie, wo dieses Vorgehen auch deutlich empfohlen wird (siehe oben) oder „sofort“ nach Diagnosestellung erfolgen (1). Da natürlich nicht alle PatientInnen von einer solchen Operation profitieren würden, aber ungefähr 20% der high-risk NMIBC bei RZ up-gestaged werden (Nachweis einer Muskelinvasion), gilt es anhand von individuellen Risikofaktoren für Krankheitsprogression diejenigen heraus zu filtern, die durch diesen radikalen Ansatz einen Vorteil erhalten (75). Zehnder et al teilen die Meinung des EAU Guideline Panels und propagieren, dass bei PatientInnen mit Tumoren aus der highest-risk Subgruppe (1.4.1, Tabelle 7.) eine RZ in Anbetracht des OP-Risikos, der Morbidität und der Lebensqualität in Erwägung gezogen werden sollte (1,75). In Tabelle 8. sind sowohl klinische als auch pathologische Faktoren aufgelistet, die für eine hohe Progressionswahrscheinlichkeit sprechen (75).

**Tabelle 8.: Faktoren die Progression in MIBC begünstigen (75)**

Multiple und/oder große (>3cm) T1G3 Tumoren
T1G3 + Cis (Blase oder prostatistische Urethra)
High-Grade (G3) Residualtumor bei Re-TURB
Frührezidiv bei klinischer Evaluation nach 3 Monaten
T1G3-Rezidiv
Beteiligung tiefer Anteile der Lamina propria
Tumoren in Blasendivertikeln
Mikropapilläre Differenzierung
Lymphovaskuläre Invasion
BCG-Versager (auch Versager alternativer intravesikaler Blasenerhaltungsstrategien)
Weibliches Geschlecht
Alter

Des Weiteren kann die RZ auch bei PatientInnen mit ausgedehnten papillären Ta-Tumoren, die endoskopisch nicht ausreichend therapiert werden können oder bei schweren funktionalen Blasenstörungen eine Option darstellen (75). Natürlich sollten immer auch die PatientInnen in die Entscheidung im Sinne eines „shared decision-making process“ mit einbezogen werden (1). De Berardinis et al weisen aber darauf hin, dass die RZ, auch bei oben genannten Risikofaktoren, einen zu aggressiven Zugang darstellen könnte, da das Gesamtüberleben bei vergleichbarem krankheitsspezifischem Überleben in der Gruppe der Radikaloperierten in ihren Untersuchungen geringer ist, und zeigen deswegen die Notwendigkeit neuer biologischer Marker zur Vorhersage des Tumorverhaltens auf, die im Entscheidungsprozess hilfreich sein könnten (76).

## 1.5.2 Therapie des lokalisierten MIBC

### 1.5.2.1 Radikale Zystektomie und Harnableitung

Die Methode der Wahl mit kurativer Zielsetzung ist beim lokalisiertem MIBC (T2-T4a/N0-Nx/M0) noch immer die offene radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie (innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung (6)), die, trotz Debatte über das genaue Ausmaß der Dissektion und deren therapeutischen und diagnostischen Nutzen, zumindest bis zur Kreuzung der Ureteren mit den Arteriae iliacae communes zu erfolgen hat (77,78). Beim Mann erfolgt die RZ unter Mitnahme der Prostata und der Samenblasen (Vesiculae seminales), bei weiblichen Patientinnen werden zusätzlich zur Blase auch der Uterus, die Tuben, die Eierstöcke und Anteile der Vagina über eine infraumbilikale Laparotomie chirurgisch entfernt (77,78). Natürlich hat der Performance-Status, das Alter und Komorbiditäten Einfluss auf die Entscheidung zur RZ als primäre Therapie: So ist dieses Vorgehen vor allem bei jüngeren PatientInnen, ohne Begleiterkrankungen und gutem Performance-Status sehr zu begrüßen (6). Auch minimal invasive OP-Techniken, wie die laparoskopische- oder die roboter-assistierte RZ (RARC), kommen immer öfter zum Einsatz und zeigen zumindest bis jetzt vergleichbare Ergebnisse bei vergleichsweise kürzerem Krankenhausaufenthalt und schnellerer Genesung (78). Sancho et al verweisen dabei auf den reduzierten intraoperativen Blutverlust und den geringeren Analgetika-Bedarf (78). Die große Euphorie wird von Witjes und dem Guideline Panel jedoch gebremst indem sie aufzeigen, dass die OP-Dauer um 1-1,5h länger ist, die Kosten um ein vielfaches höher sind und das letztlich vor allem die Erfahrung der ChirurgInnen und die Anzahl der durchgeführten RZs am Institut entscheidend für den Outcome und die Lebensqualität der PatientInnen sind (6). Daran angeschlossen kommen unterschiedliche Methoden zur Harnableitung zum Einsatz (7) Dazu siehe Tabelle 9.:

**Tabelle 9.: Harnableitungen nach Radikaler Zystektomie (7)**

<b>1) Kontinente Harnableitungen</b>
Entleerung über intermittierenden Selbstkatheterismus (suprapubisch, kontinentes Stoma): <b>Kock-Pouch, Indiana-Pouch, Mainz Pouch I</b>
Entleerung über abdominelle Druckerhöhung bei orthotopen Darmersatzblasen: <b>Ileumneoblase (Hautmann oder Studer)</b>
Harnableitung in detubularisiertes stuhlführendes Rektosigmoid: <b>Mainz Pouch II</b>
<b>2) „Nasse“ Harnableitungen</b>
Ableitungen mit feuchtem Stoma: <b>Ureterokutaneostomie, Ileum Conduit (Bricker-Blase), Colon-Conduit</b>

Trotz vorhandener Protokolle für ERAS (enhanced recovery after surgery) und verbesserter chirurgischer Techniken wie die Nerven-schonende RZ oder auch die Prostata-schonende RZ bei ausgewählten PatientInnen, die laut EAU Guidelines für MIBC bei gleichem onkologischem Outcome die Sexualfunktion besser erhalten können (6), bringt dieser aggressive Therapieansatz leider auch ein hohe Morbidität mit sich: Komplikationsraten belaufen sich laut Park et al auf 30-64% (79). Die perioperative Mortalität beträgt heute zu Tage 3-7% und die 5-JÜR (Overall survival) liegt nach alleiniger radikaler Zystektomie bei 59-66%, wobei diese bei Tumor-positiven Lymphknoten auf 26% abstürzt (77). Obwohl heute mit dem radikalen chirurgischen Vorgehen exzellente lokale Kontrolle erzielt werden kann, haben ForscherInnen aufgrund der Tatsache, dass sich viele PatientInnen bei Diagnose in einem klinisch fortgeschrittenen Stadium und mit Mikrometastasen präsentieren, begonnen, neoadjuvante und adjuvante Therapieformen und Alternativen zu untersuchen, um das Outcome eben dieser Gruppe zu verbessern (77).

## **1.5.2.2 Chemotherapie**

### ***1.5.2.2.1 Neoadjuvante Chemotherapie***

Grossmann et al haben bei PatientInnen mit nicht-metastasiertem MIBC in ihrer Studie die Therapie mit alleiniger RZ und die RZ mit neoadjuvanter Chemotherapie über eine Periode von elf Jahren miteinander verglichen. Es hat sich gezeigt, dass jene Gruppe, die drei 28 Tage-Zyklen MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin) vor der Operation erhielt, ein um 31 Monate längeres medianes Überleben aufweisen konnte (46 versus 77 Monate) und auch signifikant weniger Residualtumoren in der Gruppe mit präoperativer Chemotherapie gefunden werden konnten (15% versus 38% ohne Resttumor,  $p < 0,001$ ) (80). Sherif et al haben im „Nordic Cystectomy Trial 2“ Cisplatin/Methotrexat verwendet und konnten nach 5 Jahren einen absoluten Überlebensvorteil von 8% aufzeigen (81). Auch für andere Kombinationsregime wie z.B. Cisplatin/5-FU, Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin oder auch modernere Varianten wie Gemcitabine/Cisplatin haben sich Vorteile gegenüber alleiniger RZ zeigen lassen (6). Deswegen wird für MIBC bei T2-T4a/cN0M0 Blasenkarzinom eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie bei für Cisplatin fitten PatientInnen (Cave KI: Herzinsuffizienz (NYHA III), Niereninsuffizienz ( $GFR \leq 60$  mL/min), Hörverlust/Schwerhörigkeit (Grad  $\geq 2$ ) und schlechter Performance-Status ( $PS > 1$ ) (79)) empfohlen (6). Natürlich muss Vorsicht geboten sein und immer die potentielle Toxizität durch Chemotherapeutika in die Therapieüberlegungen miteinbezogen werden, da es zum jetzigen Zeitpunkt noch keine

Methode oder Marker gibt, um Responder, die natürlich am meisten profitieren, von Non-Respondern, die möglicherweise alternativen Therapieregimen zugeführt werden könnten, zu unterscheiden (77).

#### ***1.5.2.2 Adjuvante Chemotherapie***

Leow et al bestätigen in ihrer Metaanalyse den positiven Effekt von Cisplatin-basierter adjuvanter Chemotherapie auf das overall survival (OS) und das disease free survival (DFS) und bestätigen damit frühere Metaanalysen mit höherer statistischer Power (82). Park et al weisen aber darauf hin, dass in vielen Studien und Metaanalysen ( z.B. Studer et al 1994 oder Skinner et al 1991) aufgrund von methodischen Mängeln oder zu kleinem Patientenkollektiv kein klinischer Vorteil durch den Einsatz von postoperativer Chemotherapie gezeigt werden konnte (79). Jedoch teilen auch sie die Meinung, dass bei PatientInnen mit high-risk Features wie T3/4 oder N+, die vor der RZ keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, eine medikamentöse Weiterbehandlung mit Zytostatika durchaus zu empfehlen ist (79). Auch die EAU Guidelines sprechen bei PatientInnen mit pT3/4 und/oder pN+ ihre Empfehlung für die adjuvante Chemotherapie aus, sofern eben keine neoadjuvante Chemotherapie verabreicht wurde, wobei dafür generell ein niedriger Evidenzlevel vorliegt (6). Des Weiteren ist auch nicht klar, ob die sofortige adjuvante Applikation von Chemotherapeutika einen Vorteil gegenüber einem Therapiestart bei Wiederauftreten der Erkrankung hat, oder ob die beiden Zugangsweisen in Bezug auf das OS äquivalent sind (6). Natürlich muss auch hier der Einsatz solch potenter Medikamente unter dem Aspekt des potentiellen Overtreatments und der Toxizität genauestens geprüft werden, sofern die Verträglichkeit vor RZ besser ist und Nebenwirkungen wie Leukopenie, Mukositis, Übelkeit und Erbrechen, beim MVAC Therapieschema nicht selten auftreten und sogar eine Therapie bedingte Mortalität von 4% gezeigt werden konnte (77).

#### **1.5.2.3 Prä- und postoperative Radiotherapie bei lokalisiertem MIBC**

Dall'Era et al weisen vorneweg schon darauf hin, dass die Toxizität und die potentiellen Nebenwirkungen der Bestrahlung in jede Therapieentscheidungen und Überlegung miteinbezogen werden müssen und dass aufgrund der heutigen Datenlage die Strahlentherapie weder als Monotherapie, noch als neoadjuvante Therapie eine entscheidende Rolle beim MIBC spielt (77). Jedoch konnten Bayoumi et al in ihrer Arbeit zeigen, dass PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem Blasenkarzinom (T3-4/N0-1/M0) von einer postoperativen Bestrahlung (mean dose 49±6 Gy) insofern profitieren, dass die

Rate an Lokalrezidiven (43% versus 30%) und das DFS (65%±13% versus 40%±9%) gesenkt werden konnte (83). Bezüglich des Overall Survivals konnte jedoch kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden (83). Weitere und vor allem größere Studien wären notwendig, um diese potentiellen Vorteile zu bestätigen (83). Bezüglich der bereits oben kurz angesprochenen präoperativen Radiotherapie rät das EAU Guideline Panel aufgrund der Tatsache, dass bei einer Dosis von 45-50 Gy, fraktioniert in 1,8-2 Gy Einzeldosen, nach vier bis sechs Wochen ein Downstaging erreicht werden kann, beim operablen MIBC dessen Anwendung zumindest in Erwägung zu ziehen (6). Generell ist die Evidenz dafür aber mehr als schwach, sodass keine Empfehlung abgegeben werden kann (6).

#### **1.5.2.4 Blasen-schonende Therapiemöglichkeiten (lokalisiertes MIBC)**

Sollte sich herausstellen, dass PatientInnen für die radikale Zystektomie nicht in Frage kommen, weil sie nicht fit genug sind oder weil ein chirurgisches Vorgehen schlichtweg abgelehnt wird, besteht bei ausgewählten PatientInnen die Möglichkeit eine Trimodale Therapie (TMT), als Versuch die Blase zu erhalten, an zu bieten (84). Nach Ploussard et al besteht die TMT aus aggressiver, aber sicherer TURB, gefolgt von Chemotherapie (Cisplatin (85), Mitomycin C + 5-FU (86) oder Gemcitabine(87)) und Radiotherapie (full dose 65Gy, evtl Induktion mit 40Gy bei Split Course), immer mit der Möglichkeit einer Salvage-Zystektomie bei Nicht-Ansprechen der Therapie (84). Nach Beendigung der TMT sollte eine Zystoskopie mit Biopsien von der ursprünglichen Tumorlokalisierung und eine zytologische Untersuchung durchgeführt werden (Continuous Course), kann aber in manchen Fällen auch schon früh nach TMT-Induktion und vor deren Konsolidierung erfolgen (Split Course) (84).

Park et al weisen darauf hin, dass bei dieser Therapieform die Patientenselektion eine Schlüsselrolle einnimmt und daher nicht jeder für diesen Ansatz geeignet ist (79). Daraus ergeben sich klarerweise (relative) Kontraindikationen, wie z.B. extensives Cis oder lokal fortgeschrittene Erkrankung  $\geq T3b$ , schlechte Blasenfunktion und geringe Blasenkapazität, tumorbedingte Hydronephrose, CED, sichtbar nicht-komplette TURB oder die Unfähigkeit eine Radiochemotherapie zu tolerieren (79). Auch eine enge multidisziplinäre Co-Operation und ein hohes Maß an Patienten-Compliance sind für diese Art der Behandlung essentiell (6), denn auch nach erfolgreichem kompletten Ansprechen sind regelmäßige Kontrollen über einen langen Zeitraum notwendig, um etwaige invasive und auch nicht-invasive Rezidive schnellst möglich und effektiv zu behandeln (79). TURB, Radiotherapie



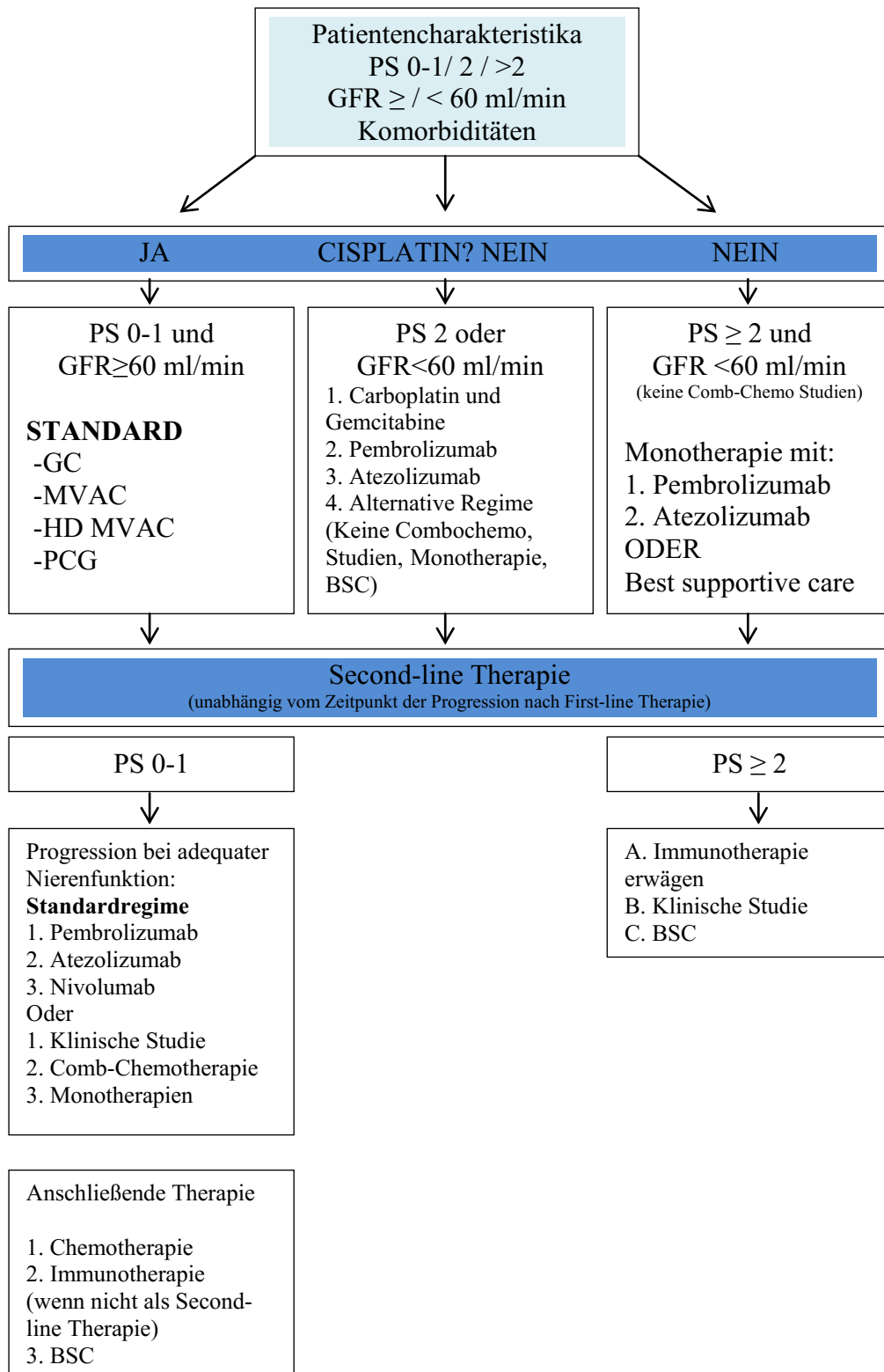
und Chemotherapie allein spielen beim lokalisierten MIBC (T2-T4a/N0M0) keine Rolle und sollen nicht als kurative Therapie angeboten werden (6).

### **1.5.3 Therapie des metastasierten MIBC**

#### **1.5.3.1 Chemotherapie**

Bei Diagnosestellung hat die Erkrankung bereits bei 15% der PatientInnen gestreut, außerdem sind 30%-40% mit MIBC im Laufe ihrer Erkrankung auch mit Fernmetastasen konfrontiert (88). Seit mehr als 20 Jahren sind nun Cisplatin-basierte Kombinationsregime Standard first-line Chemotherapie bei Cisplatin-fitten Patientinnen (siehe 1.5.2.1.1) (88). Die EAU Guidelines für das MIBC empfehlen die Verwendung von GC, MVAC (bevorzugt mit G-CSF wegen der besserer Verträglichkeit), HD-MVAC (High-Dose MVAC) oder PCG (Paclitaxel/Gemcitabine/Cisplatin), wobei die beiden ersteren eine Verlängerung des Überlebens von sechs bis neun Monaten bei Monotherapie oder älteren Kombinationen auf 13,8 bzw. 14,8 Monaten aufweisen (6). Die beiden Regime sind gleichwertig einsetzbar (Responseraten von 49% und 46% (6)), wobei der Vorteil von GC gegenüber MVAC laut de Santis et al in der geringeren Toxizität liegt (89). Laut Galsky et al sind über 50% aufgrund ihrer Nierenfunktion, PS etc. nicht in der Lage, diese Therapieregime zu tolerieren (90). Bei diesen PatientInnen hat sich die Kombination von Gemcitabine und Carboplatin als vernünftig erwiesen, wobei ob der hohen Rate der schweren akuten Toxizität auch eine Monotherapie oder Best Supportive Care (BSC) in Frage kommen (90). Seit kurzem sind innerhalb dieses Patientenkollektivs auch die Immunmodulatoren Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) und Atezolizumab (PD-L1 Inhibitor) zugelassen und werden in der klinischen Routine verwendet (91). Sollte es während oder nach Cisplatin-basierter Therapie zur Progression der Erkrankung kommen, sollte eine Immuntherapie mit oben genannten Checkpoint-Inhibitoren bzw. seit 2017 auch mit Nivolumab, einem weiteren PD-1/PD-L1 Inhibitor, eingeleitet werden oder die Teilnahme an einer klinischen Studie in Erwägung gezogen werden (91). Das Vincaalkaloid Vinflunine spielt als second-line Therapie nur noch eine untergeordnete Rolle und wird ausschließlich verwendet, wenn die Immuntherapie oder einer erneuter Versuch mit einer kombinierten Chemotherapie nicht möglich ist (91). In Abbildung 4. ist die Strategie zum Management des metastasierten Urothelkarzinoms der Blase grafisch genau veranschaulicht.

Abbildung 2.: Management des metastasierten MIBC (91)



BSC = best supportive care; GC = gemcitabine plus cisplatin; GFR = glomerular filtration rate; HD MVAC = (high-dose) methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin; PCG = paclitaxel, cisplatin, gemcitabine; PS = performance status.

### 1.5.3.2 Palliativmaßnahmen und Best Supportive Care

Darunter versteht man Maßnahmen, die die Lebensqualität des Erkrankten / der Erkrankten durch Antizipation, Prävention und Therapie von körperlichem, sozialem und emotionalem Leid, ab Diagnose einer lebenslimitierenden Erkrankung und während des Prozess des Sterbens, erhöhen (92). Beim nicht-heilbaren oder metastasierten Blasenkarzinom kommt es durch Miktionsprobleme, Blutungen und Schmerzen zu Einschränkungen des Sozial- und Sexuallebens, was wiederum die Lebensqualität stark beeinträchtigt (93). In Tabelle 10. (6) sind ausgewählte Palliativmaßnahmen im Sinne der BSC aufgelistet.

**Tabelle 10.: Ausgewählte Palliativmaßnahmen (6)**

Blutung	UUT-Obstruktion	Schmerzen	Knochenmetastasen
Gerinnungsstörung? Antikoagulation?	Unilat. Nephrostomie Bilaterale Nephrostomie	Dem WHO- Stufenschema angepasste und adäquate Schmerzmedikation	Denosumab
Transurethrale (Laser) Koagulation	Ureterstent		Zoledronat
Spülung mit: -1% Silbernitrat -1 bis 2% Alaunlösung -2,5 bis 4% Formalin	Harnableitung ohne RZ	Bestrahlung	Vitamin D
Bestrahlung			Calcium
Embolisation der blutungsverursachenden Arterien im kl. Becken			
Ultima Ratio: Palliative radikale Zystektomie und Harnableitung			

## 1.6 Follow-Up

### 1.6.1 NMIBC

Aufgrund der Rezidiv und Progressionswahrscheinlichkeit spielt das Follow-Up bei TaT1-Tumoren und Cis eine entscheidende Rolle (94). Die Methode der Wahl bleibt die regelmäßige Zystoskopie, wobei vor allem die erste Untersuchung nach drei Monaten einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt (95). Ergänzend zur Surveillance-Zystoskopie, die auch als PDD oder Narrow band imaging durchgeführt werden kann (siehe 1.3.7), kommt bei high-risk Tumoren auch die Zytologie zur Anwendung (94). Laut van der Aa et al hat eine positive Urinzytologie einen positiven Einfluss auf die Qualität der Follow-Up Zystoskopie und die Detektionsrate von Rezidivtumoren (96). Sollte diese nun positiv sein, so sind laut den EAU Guidelines für NMIBC, auch wenn kein Tumor in

der Zystoskopie detektierbar ist, R-Biopsien oder PDD-geführte Biopsien zu entnehmen (gilt auch für suspekta Areale) und des Weiteren eine extravasikale Lokalisation mittels CTU und Biopsie der prostatistischen Harnröhre aus zu schließen (1). Auch nach intravesikaler Therapie bei Cis, sollten Biopsien in Erwägung gezogen werden, um deren Wirksamkeit zu bestätigen (97). Molekulare Marker sowie auch die transabdominale Sonographie, CT, CTU, virtuelle CT-Zystoskopie, virtuelle MRI-Zystoskopie und virtuelle ultrasonographische Zystoskopie können zum jetzigen Zeitpunkt die endoskopische Untersuchung der Blase in der Nachsorge noch nicht ersetzen, jedoch sollte bei high-risk Tumoren (inklusive Cis) wegen des höheren Risikos für UTUCs einmal jährlich eine CTU durchgeführt werden, bei intermediate-risk Tumoren kann diese im Intervall von 2 Jahren in Erwägung gezogen werden (94). Natürlich muss der Bedarf der Untersuchungen und das Timing individuell an die klinische Situation angepasst werden, so ist z.B. die prompte und rechtzeitige Erkennung von muskelinvasiven oder high-grade Rezidiven äußerst wichtig, da diese das Leben der PatientInnen gefährden können, wohingegen bei kleinen low-grade Rezidiven eine Früherkennung nicht essentiell ist, da keine akute Bedrohung besteht (94). Als Basis für die Entscheidung für eine passende Follow-Up Strategie nach TURB dienen die Risk-Scores der EORTC und des CUETO, die eine Einschätzung der kurzzeitigen und längerfristigen Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit sowie auch eine Einteilung in Risikogruppen ermöglichen (siehe 1.4.1) (94). In Tabelle 11. sind die Empfehlungen der EAU für die unterschiedlichen Risikogruppen zusammengefasst.

**Tabelle 11.: Follow-Up Empfehlungen der EAU (1)**

low-risk	intermediate-risk	high-risk
1) Zystoskopie (ZS) 3 Monate nach TURB (Re-TURB), wenn negativ:		
Nach 9 Monaten erneut ZS	Individuelles Follow-Up	Immer + Zytologie
Danach jährlich für 5a		ZS alle 3 Monate für 2a
		Danach alle 6 Monate bis 5a
		Danach 1/a lebenslang
/	Alle 2a CTU od. IVU (94)	1/a CT-Urographie od. IVU

### 1.6.2 MIBC

Das Follow-Up nach RZ muss zwei Aufgaben erfüllen: Einerseits sollte jedes Lokalrezidiv (5%-16,5% innerhalb 5 Jahre nach OP, mit medianem Überleben von vier bis acht Monaten trotz Therapie) und auch jede Krankheitsprogression im Sinne einer Fernmetastasierung (vor allem Knochen, Leber, Lunge) verlässlich und so früh als möglich

detektiert werden (94). Andererseits müssen auch Komplikationen die sich aus Operation oder der angeschlossenen Harnableitung ergeben, wie z.B. Vitamin B12 Mangel, metabolische Azidose, progrediente Niereninsuffizienz, Infektionen, Urolithiasis, Stenosen im Bereich uretero-intestinaler Anastomosen oder Probleme mit dem Stoma, entdeckt und adäquat behandelt werden (94). In Tabelle 12. sind die dazu notwendigen Untersuchungen sowie deren Zeitpunkt aufgelistet.

**Tabelle 12.: Empfehlungen zum Zeitplan des Follow-Up nach RZ bei MIBC (94)**

Zeit nach Zystektomie (Monate)												
pT2 NO	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	dann jährlich
Labor	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urinkultur	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Zytologie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Restharnvolumen <sup>°</sup>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urethral-washing <sup>°°</sup>			x		x		x		x		x	
Vitamin B12							x		x		x	
Ultraschall	x											x
Thoraxröntgen		x	x	x	x		x		x		x	
Knochen-Szintigrafie			x									
CT-Urographie		x	x	x	x		x		x		x	x <sup>°°°</sup>
° bei orthotoper Blase												
°° bei Ileumkonduit, Zystektomie bei MIBC, Prostata bzw. Blasenhalsteilnahme, anamnestisch rez. NMIBC												
°°° bei neu-diagnostizierter Hydronephrose oder bei positiver Zytologie												
Zeit nach Zystektomie (Monate)												
≥pT3 oder pN+	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	dann jährlich
Labor	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urinkultur	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Zytologie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Restharnvolumen <sup>°</sup>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urethral-washing <sup>°°</sup>		x	x	x	x	x	x	x	x		x	x
Vitamin B12							x		x		x	x
Ultraschall												x
Thoraxröntgen	x	x	x	x	x	x	x		x		x	
Knochen-Szintigrafie			x	x	x							
CT-Urographie	x	x	x	x	x	x	x		x		x	x <sup>°°°</sup>
° bei orthotoper Blase												
°° bei Ileumkonduit, Zystektomie bei MIBC, Prostata bzw. Blasenhalsteilnahme, anamnestisch rez. NMIBC												
°°° bei neu-diagnostizierter Hydronephrose oder bei positiver Zytologie												

In Tabelle 13. sind die potenziellen onkologischen und funktionellen Komplikationen aufgelistet, sowie die empfehlenswerten zu ergreifenden Maßnahmen.

**Tabelle 13.: Empfehlungen zum Follow-Up inklusive Maßnahmen (94)**

Diagnose	Empfehlung	Kommentar
<b>Tumorrezidiv</b>		
Rezidiv (lokal und syst.)	Keine empfohlene Follow Up Strategie	Vorher festgelegtes Follow-Up Schema erlaubt frühe Therapie und bietet evtl. Überlebensvorteil; In den ersten 5 Jahren nach RZ intensiviert
Rezidiv-Urethra	Keine empfohlene Follow Up Strategie	
Rezidiv-Obere Harnwege	Keine empfohlene Follow Up Strategie	
<b>Functional-Outcome</b>		
Vit. B12 Mangel	Lebenslange parenterale Substitution (PatientInnen mit Serum Level <200 pg/ml 3a post OP – Resektion terminales Ileum)	Neuropathie aufgrund von Vit. B12 Mangel ist irreversibel
Metabolische Azidose	Laborkontrolle alle 3 Monate im ersten Jahr nach RZ, danach alle 6-12 Monate	Erhöhtes Risiko bei Ileo-Neoblase, eingeschränkter Nierenfunktion, postmiktio-nellem Restharnvolumen, Harnwegsinfektion
Harnableitung assoziierte Komplikationen	Risiko für Komplikationen nimmt im Laufe der Zeit zu; Kontrolle auf Lithiasis, gutartige Strikturen sowie Hydronephrose - > lebenslänglich	45% der PatientInnen entwickeln innerhalb der ersten 5 Jahren Komplikationen; Anzahl erhöht sich auf 50%, 54% und 94% bei PatientInnen die 10, 15 bzw. >15 Jahre überleben

Mit schlechter Prognose behaftet sind nicht nur Lokalrezidive, bei denen man laut den EAU Guidelines entweder Bestrahlung, Chemotherapie oder die Operation in Kombination oder allein als Therapie anbieten sollte, sondern auch Metastasen, bei denen Witjes et al Chemotherapie als erste Option und Metastasektomie bei einzelnen Tochtergeschwülsten vorschlagen (6). Bei sekundärem urethralen Tumor sollte Staging und Behandlung gleich wie bei Primärem erfolgen: Lokales konservatives Vorgehen bei nicht-invasivem Tumor, bei isoliert invasiver Erkrankung der Urethra kann eine Urethrektomie in Erwägung gezogen werden (6).

## 2 Material und Methoden

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden in einer retrospektiven Analyse im Rahmen einer europaweiten Multicenter-Studie unter Schirmherrschaft der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) 212 PatientInnen mit Erstdiagnose TaT1 Urothelkarzinom der Harnblase +/- Cis bei TURB an der Grazer Universitätsklinik für Urologie zwischen Oktober 2003 und Juni 2017 untersucht. Weitere Einschlusskriterien waren neben der Erstdiagnose TaT1-Tumor auch ein Mindest-Follow-Up von 3 Monaten, in welchem keine radikale Zystektomie durchgeführt werden durfte und auch die Behandlung (z.B. re-TUR oder

intravesikale Therapie) bzw. ein Follow-Up im Ermessen des behandelnden Arztes. Ausgeschlossen wurden PatientInnen mit MIBC in der Vorgeschichte, gleichzeitig vorhandenen Urothelkarzinom der oberen Harnwege, sofortiger radikaler Zystektomie bei NMIBC und einem Follow-Up von weniger als 3 Monaten. Ebenfalls ausgeschlossen wurden PatientInnen, deren histopathologischer Befund nicht von Prof. Mannweiler (Abteilung für Pathologie – Medizinische Universität Graz) befundet wurden. Erfasst wurden Alter, Geschlecht, Datum der primären TURB, Tumorzahl, Tumorgröße, höchstes T-Stadium, die Graduierung nach WHO 1973 bzw. WHO 2004 Klassifikation, das Vorhandensein von Detrusormuskel im TURB-Präparat und ein etwaiges Auftreten eines konkomitanten Cis. Des Weiteren wurde erhoben ob es, und falls ja, warum es zu einer re-TURB gekommen ist, das T-Stadium bei re-TURB und ob eine Single Shot Chemotherapie durchgeführt wurde. Auch eine weiterführende Therapie im Sinne einer Chemo- bzw. BCG-Therapie wurde genau untersucht sowie ein eventuelles Rezidiv bzw. eine Erkrankungsprogression dokumentiert. Zu guter Letzt wurde noch beleuchtet, ob es im Follow-Up, bei dem das Datum der letzten Konsultation bzw. der Überlebensstatus überprüft wurde, zu einer Zystektomie gekommen ist. Auch das Staging bei eventueller RZ, das Vorhandensein eines zusätzlichen Cis und das Lymphknotenstadium waren von Interesse. Alle relevanten Daten wurden aus den elektronischen Krankenakten der PatientInnen aus openMEDOCS erhoben. Die erhobenen Daten zu den 212 PatientInnen wurden dann an die EAU weitergeleitet (Stichtag 31.12.2017). Ziel der Multicenter-Studie der EAU ist es den prognostischen Wert der WHO 1973 und 2014 Klassifikationssysteme anhand von Patientencharakteristika (Ta, T1/ einzelner, multiple Tumoren/ kleine vs. große Tumoren/ Anwesenheit von Cis) und intravesikaler Therapie (Chemotherapie, BCG) zu bestimmen und via Rezidivierung, Progression/Zystektomierate sowie Gesamtüberleben (OS) und Krankheitsspezifischen-Überleben (DSS) zu beurteilen. Des Weiteren wird die Erstellung eines EORTC Risiko Scores für Rezidivwahrscheinlichkeit und Progression bei PatientInnen mit primärem NMIBC anhand beider Klassifikationssysteme (WHO 1973 und WHO 2004) angestrebt. Abschließend sollen auch Daten zur re-TURB und intravesikalen Therapie (SI/ weiterführend MMC/ BCG) bei primären NMIBC entsprechend der Risiko-Gruppen zur Verfügung gestellt werden. Im Rahmen der Diplomarbeit wird im Folgenden, natürlich unter Berücksichtigung der statistischen Auswertung für alle PatientInnen, nur die Gruppe der Ta-Tumoren genauer beleuchtet, da T1-Tumoren fast immer high grade sind, weshalb bei Fokussierung auf den Tumorgrad hier keine sinnvolle Differenzierung möglich ist.

## **3 Ergebnisse – Resultate**

### **3.1 Allgemeine PatientInnencharakteristika**

In die Studie wurden 212 PatientInnen der Grazer Universitätsklinik für Urologie eingeschlossen. Darunter befanden sich 167 Männer (78,8%) und 46 Frauen, (21,2%). Diese waren im Mittel, 70,5 Jahre alt (Standardabweichung (SD)  $\pm$  11,5 Jahren) wobei der jüngste Patient 37 und der Älteste 97 Jahre alt war. Die durchschnittliche Dauer des Follow-Ups betrug 35 Monate/1060 Tage (SD  $\pm$  34 Monate bzw. 1048d). Bei Abschluss der Datenerhebung waren von den 212 PatientInnen noch 194 am Leben (91,5%). Von den 18 PatientInnen, die im Durchschnitt nach 41 Monaten (SD  $\pm$  36 Monate) im Laufe des Follow-Up verstorben sind, erlagen 3 (16,7%) ihrem Harnblasenkarzinom, 2 (11,1%) starben an einer anderen malignen Erkrankung und bei den restlichen 13 (72,2%) lag eine andere Todesursache vor. Der erste Todesfall war bereits nach etwas mehr als 3 Monaten zu beklagen, 111 Monate dauerte es bis zum Letzten innerhalb des Follow-Up. Alle PatientInnen, die später an Blasenkrebs verstorben sind, wurden primär mit Ta diagnostiziert. Davon waren zwei HG bzw. G3 und einer lediglich LG bzw. G1.

### **3.2 Einteilung der Tumore**

Bei 140 Erkrankten, also knapp zwei Drittel des Kollektivs, lag ein einzelner Tumor vor, bei den restlichen war bei primärer TURB zumindest noch ein weiteres Gewächs vorhanden. Lediglich in 4 Fällen wurden noch mehr als 8 Urothelkarzinome abgetragen. Die meisten (65,6%) waren kleiner als 3cm, in 2,8% war die Tumorgröße nicht dokumentiert und bei den restlichen Tumoren handelte es sich um Strukturen, die zumindest 3cm im Durchmesser maßen.

Die Tumoren von 153 PatientInnen (72,2%) wurden als Ta diagnostiziert und werden in Folge ausführlich behandelt. Bei den restlichen 59 (27,9%) handelte es sich um T1-Tumoren. In 6 von 212 Fällen wurde zusätzlich noch ein Cis histologisch bestätigt. Wirft man einen vergleichenden Blick auf die pathologischen Klassifikationssysteme der WHO von 1973 und 2004 ergibt sich folgende Verteilung:

Gesamtkollektiv (n=212): Insgesamt wurden 29 Tumoren (13,7%) als G1 eingestuft. Von diesen werden respektive der neueren Klassifikation 4/29 (13,8%) als PUNLMP, 25/29 (86,2%) als Low-grade und keiner als HG kategorisiert. Mit 117 Fällen (55,2%) bildeten nach der WHO 1973 Klassifikation die G2-Tumoren die größte Gruppe. Diese teilen sich nach WHO 2004 in 4 PUNLMP (3,4%), 68 Low-grade (58,1%) und 45 High-grade (38,5%) Tumore auf. Ein knappes Drittel, nämlich 31,1% bzw. 66 Tumoren wurden nach



der älteren Klassifikation als G3 eingestuft. Diese 66 sind in der WHO 2004 alle als High-grade deklariert.

Ta-Tumore (n=153): Auch hier finden sich wieder die 29 Tumoren, die vom Pathologen als G1 eingestuft wurden, was innerhalb der Ta-Tumoren 19% entspricht. Es fanden sich 4 PUNLMP, 25 Low-grade Tumore (16,3%) und ebenso kein HG-Tumor. Auch in der Gruppe der Ta Tumore (n=153) wurden am häufigsten G2 Tumore diagnostiziert (n=97, 63,4%). In der WHO Klassifikation von 2004 sind von diesen 97, 4 (4,1%) als PUNLMP, 65 (67%) als Low-grade und 28 (28,9%) als High-grade kategorisiert. 27 Tumoren (17,7%) der Ta-Tumoren wurden als G3 eingestuft. Auch diese sind laut der neueren Klassifikation von 2004 alle als High-grade eingestuft worden.

T1-Tumore (n=59): In der Gruppe der T1-Tumoren fand sich kein G1. 20 Tumore (33,9%) wurden als G2 eingestuft. In der Klassifikation von 2004 waren davon 3 (15%) Low-grade und 17 (85%) High-grade. Die restlichen 39 Tumoren (66,1%) waren in der Gruppe der G3 Tumoren zu finden. Von diesen waren nach WHO 2004 definitionsgemäß alle als High-grade klassifiziert.

### **3.3 Nachresektionsrate und Rezidive**

In 77,8%, also in 165 Fällen wurde nach primärer TURB im Krankheitsverlauf zumindest ein weiteres Mal transurethral in die Blase eingegangen, um nochmals eine Resektion vor zu nehmen. Dabei ließ sich in 89 OP-Präparaten (54%) kein Residualtumor nachweisen. Insgesamt wurden jedoch 62 Ta- (37,6%) und 14 T1- Tumoren (8,5%) detektiert. Bei 176 PatientInnen, das sind 83%, wurde eine einzelne, postoperative intravesikale Instillation mit Mitomycin C angewendet, 34 (16%) erhielten keine, in 2 Fällen (1%) lag keine Dokumentation vor. Im Laufe des Beobachtungszeitraumes kam es im kompletten Kollektiv bei 106 Personen (50%) zu einem Rezidiv. In der Gruppe der 153 Ta-Tumoren kam es in 53,6% zu einem Rezidiv. Betrachtet man dieses Kollektiv nun unter Berücksichtigung der WHO Klassifikationen von 1973 und 2004 ergeben sich für die einzelnen Subkategorien folgende Zahlen: Von den 29 G1/LMP-LG rezidierten 18, das sind 62,1%. In der G2/LG Gruppe, die mit 69 Tumoren die größte Gruppe unter den Ta-Tumoren bildet, kehrte das Harnblasenkarzinom in 53,6% wieder. Fast idente Ergebnisse findet man in der G2/HG Gruppe. Hier erreicht die Tumorrezidivrate 53,6%. Von den 27 G3/HG Tumoren rezidierten 12, also 44,4% der Neoplasien. Das erste Rezidiv trat bereits nach 2,6 Monaten auf, das späteste nach 126,1 Monaten. Die Zeit bis zum Rezidiv betrug im Durchschnitt 21 Monate.

### **3.4 Progression**

Eine Progression wird als eine erneute klinische oder pathologische Diagnose eines Tumors  $\geq T2/N+M+$  definiert. Von den 212 PatientInnen kam es bei 19 (9%) zum Krankheitsfortschritt in ein MIBC ( $\geq T2$ ). Davon waren 11 (61,1%) primär als Ta Tumore klassifiziert worden (7,2%). Im Vergleich dazu wurden 13,6% der T1-Tumoren progredient. Betrachtet man nun auch die Progression der Ta-Tumoren, wieder unter Berücksichtigung der beiden WHO-Klassifikationen, ergibt sich folgendes Bild: 1 von 29 G1-Tumoren wurde im Verlauf muskelinvasiv, was 3,5% entspricht. Bei den G2-Tumoren waren es 6 von 97 (6,2%). Die Progressionsrate war bei den G3-Tumoren bei 4 von 27 mit 14,8% am höchsten. In der neueren Klassifikation von 2004 fällt das Ergebnis ähnlich aus. In der LMP-LG Gruppe kam es in 2 von 98 Fällen (2%) zur Progression. In der HG Gruppe infiltrierte 9 von 55 schließlich auch den Muskel (16,4%). Besonders interessant ist die Betrachtung der G2-Gruppe der WHO 1973-Klassifikation, die in jener von 2004 sowohl als LG als auch als HG eingeteilt wird. Von den G2/LG Tumoren (n=65) wurde keiner progredient. In der G2/HG-Gruppe wurden 5 der 28 progredient (17,9%). Die erste Tumorprogression wurde bereits nach 4,6 Monaten beobachtet, die im Follow-Up am spätesten Aufgetretene nach 79,4 Monaten. Die Zeit bis zur Progression betrug im Durchschnitt 30,1 Monate. 6 PatientInnen (2,8%) wurden im Follow-Up bei Tumorprogression zystektomiert. 3 primär als Ta klassifizierte Tumore (2% der Ta-Tumoren) und 3 T1-Tumoren (5,1% der T1-Tumoren). Betrachtet man die Ta-Gruppe unter Berücksichtigung der WHO 1973 und WHO 2004 Klassifikation genauer zeigt sich, dass nur Tumoren, die bei primärer TURB als G2/HG (2 von 28, 7,1%) oder G3/HG (1 von 27, 3,7%) kategorisiert wurden schließlich aufgrund von Progression zystektomiert wurden. Von den initialen Ta G1/LMP-LG bzw. G2/LG Tumoren wurde keiner einer radikalen Zysto(prosta)tektomie unterzogen. Falls es zur Operation kam, dauerte dies im Follow-Up durchschnittlich 40,3 Monate. Frühestens wurde nach 17,6 Monaten chirurgisch interveniert, spätestens nach 90,3 Monaten. Die restlichen 13 Patienten (81,25%) mit Progression wurden nicht zystektomiert, erhielten jedoch eine der alternativen Therapieoptionen.

**Tabelle 14.: Klinisch-pathologische Parameter des Patientenkollektivs (n=212)**

<b>Parameter</b>	<b>Anzahl (%)</b>
<b>Tumoranzahl</b>	
Einzelner Tumor	140 (66)
Mehrere, unbekante Anzahl	19 (9)
Mehrere, <8	49 (23,1)
Mehrere, ≥8	4 (1,9)
<b>Tumorgröße</b>	
< 3cm	139 (65,6)
≥ 3cm	67 (31,6)
Unbekannt	6 (2,8)
<b>Tumorstadium</b>	
Ta	153 (72,2)
T1	59 (27,8)
<b>Konkomitantes Cis</b>	
Nein	199 (93,9)
Ja	13 (6,1)
<b>WHO Grad 1973</b>	
G1	29 (13,7)
G2	117 (55,2)
G3	66 (31,1)
<b>WHO Grad 2004</b>	
LMP	8 (3,8)
Low-grade	93 (43,9)
High-grade	111 (52,4)
<b>WHO 1973/WHO 2004</b>	
G1/LMP	4 (1,9)
G1/LG	25 (11,8)
G2/LMP	4 (1,9)
G2/LG	68 (32,1)
G2/HG	45 (21,2)
G3/HG	66 (31,1)
<b>WHO Grad 1973 für Ta (n=153)</b>	
G1	29 (19)
G2	97 (63,4)
G3	27 (17,7)
<b>WHO Grad 2004 für Ta (n=153)</b>	
LMP	8 (5,2)
Low-grade	90 (58,8)
High-grade	55 (36)
<b>WHO Grad 1973/WHO 2004 für Ta (n=153)</b>	
G1/LMP	4 (2,6)
G1/LG	25 (16,3)
G2/LMP	4 (2,6)
G2/LG	65 (42,5)
G2/HG	28 (18,3)
G3/HG	27 (17,7)
<b>WHO Grad 1973 für T1 (n=59)</b>	

G1	0 (0)
G2	20 (33,9)
G3	39 (66,1)
<b>WHO Grad 2004 für T1 (n=59)</b>	
LMP	0 (0)
Low-grade	3 (5,1)
High-grade	56 (94,9)
<b>WHO Grad 1973/WHO 2004 für T1 (n=59)</b>	
G2/LG	3 (5,1)
G2/HG	17 (28,8)
G3/HG	39 (66,1)
<b>Follow-Up</b>	
Mittelwert ± SD	35 Monate ± 34 Monate (1060d ± 1048d)
Min.	3 Monate (91d)
Max.	175 Monate (5324d)
<b>Rezidiv Ta/T1</b>	
Ta	153
-ja	82 (53,6)
-nein	71 (46,4)
T1	59
-ja	24 (40,7)
-nein	35 (59,3)
<b>Rezidiv Ta – WHO 1973</b>	
G1	29
-ja	18 (62,1)
-nein	11 (37,9)
G2	97
-ja	52 (53,6)
-nein	45 (46,4)
G3	27
-ja	12 (44,4)
-nein	15 (55,6)
<b>Rezidiv Ta – WHO 2004</b>	
LMP-LG	98
-ja	55 (56,1)
-nein	43 (43,9)
HG	55
-ja	27 (49,1)
-nein	28 (50,9)
<b>Rezidiv Ta - WHO 1973/2004</b>	
G1/LMP-LG	29 (19)
-ja	18 (62,1)
-nein	11 (37,9)
G2/LG	69 (45,1)
-ja	37 (53,6)
-nein	32 (46,4)
G2/HG	28(18,3)
-ja	15 (53,6)
-nein	13 (46,4)
G3/HG	27 (17,7)

-ja	12 (44,4)
-nein	15 (55,6)
<b>Zeit (Monate) bis Rezidiv (n=106)</b>	
Mittelwert ± SD	21 (640d) ± 22 (669d)
Min.	2,6 (80d)
Max.	126,1 (3836d)
<b>Progression ≥ T2/N+M+</b>	
Nein	193 (91)
Ja	19 (9)
<b>Progression Ta/T1</b>	
Ta	153
-ja	11 (7,2)
-nein	142 (92,8)
T1	59
-ja	8 (13,6)
-nein	51 (86,4)
<b>Progression Ta – WHO 1973</b>	
G1	29
-ja	1 (3,5)
-nein	28 (96,6)
G2	97
-ja	6 (6,2)
-nein	91 (93,8)
G3	27
-ja	4 (14,8)
-nein	23 (85,2)
<b>Progression Ta – WHO 2004</b>	
LMP-LG	98
-ja	2 (2)
-nein	96 (98)
HG	55
-ja	9 (16,4)
-nein	46 (83,6)
<b>Progression Ta - WHO 1973/2004 (n=149)</b>	
G1/LMP-LG	29
-ja	1 (3,4)
-nein	28 (96,6)
G2/LG	65
-ja	0 (0)
-nein	65 (100)
G2/HG	28
-ja	5 (17,96)
-nein	23 (82,1)
G3/HG	27
-ja	4 (14,8)
-nein	23 (85,2)
<b>Zeit (Monate) bis Progression (n=19)</b>	
Mittelwert ± SD	30,1 (914d) ± 22,9 (696d)
Min.	4,6 (140d)
Max.	79,4 (2415d)

<b>Zystektomie</b>	
Nein	206 (97,2)
Ja	6 (2,8)
<b>Zystektomie Ta/T1</b>	
Ta	153
-ja	3 (2)
-nein	150 (98)
T1	59
-ja	3 (5,1)
-nein	56 (94,9)
<b>Zystektomie Ta – WHO 1973/2004</b>	
G1/LMP-LG	29
-ja	0 (0)
-nein	29 (100)
G2/LG	65
-ja	0 (0)
-nein	65 (100)
G2/HG	28
-ja	2 (7,1)
-nein	26 (92,9)
G3/HG	27
-ja	1 (3,7)
-nein	26 (96,3)
<b>Zeit (Monate) bis Zystektomie (n=6)</b>	
Mittelwert ± SD	40,3 (1227d) ± 28,5 (867d)
Min.	17,6 (534d)
Max.	90,3 (2746d)
<b>Überlebensstatus/Todesursache</b>	
Am Leben	194 (91,5)
Tod durch BC	3 (1,4)
Tod durch andere maligne Erkrankung	2 (0,9)
Tod andere Ursache	13 (6,1)
<b>Tod durch BC 1 (n=3)</b>	
Ta	3 (100)
T1	0 (0)
<b>Tod durch BC 2 (n=3)</b>	
WHO 1973:	
-G1	1 (33,3%)
-G2	0
-G3	2 (66,7%)
WHO 2004:	
-LG	1 (33,3%)
-HG	2 (66,7%)
<b>Zeit (d) bis Tod (n=18)</b>	
Mittelwert ± SD	41 Monate ± 36 Monate (1256d ± 1086d)
Min.	3 Monate (100d)
Max.	111 Monate (3385d)

## 4 Diskussion

Betrachtet man das Grazer Patientenkollektiv, so bestätigen sich gleich auf den ersten Blick zwei epidemiologischen Features des Harnblasenkarzinoms. Vorwiegend sind nämlich Männer (78,8%) im höheren Alter ( $70,5a \pm 11,5a$ ) betroffen. Des Weiteren zeigt sich auch, dass sich auch die von der Literatur propagierte Multizentrität des Urothelkarzinoms der Harnblase mit 33,96% bestätigt. Dass im Laufe des Follow-Up vergleichsweise nur 1,4% ( $n=3$ ) der PatientInnen am Blasenkarzinom verstorben sind erklärt sich wohl am ehesten dadurch, dass im Rahmen der Datenerhebung nur PatientInnen mit NMIBC, also Ta- bzw. T1-Tumoren erfasst wurden. In 2 von 3 Fällen waren diese bei Erstdiagnose nach WHO 1973 ein G3 bzw. nach WHO 2004 HG, also aggressiv wachsend. Etwas verwunderlich ist es jedoch, dass alle 3 Todesfälle einem Ta-Tumor verschuldet sind. Diese Tatsache und auch, dass ein G1/LG unter den Todesfällen ist, könnte einerseits durch ein HG-Rezidiv erklärt werden oder andererseits dadurch bedingt sein, dass nur die Erstdiagnose bei primärer TURB in die statistische Auswertung eingeflossen ist und etwaige weitere Tumoren, die evtl. erst Jahre später aufgetreten sind, statistisch nicht berücksichtigt wurden. Auch die Follow-up Compliance spielt hier sicherlich eine Rolle, da PatientInnen, die ihre Tumornachsorgeuntersuchungen ausschließlich im niedergelassenen Bereich absolvierten in der Datenerhebung nicht berücksichtigt wurden. Gleiches gilt auch für die Zystektomie-Zahlen. Laut Soukup et al. liegt die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit beim NMIBC bei 70% und jene für die Tumorprogression bei 10-15% (20). Bei den 212 Patientinnen aus Graz betrug erstere exakt 50% und zweitere 9%, womit beide Wahrscheinlichkeiten doch recht deutlich unterschritten wurden. Eigentliches Ziel der zu Grunde liegenden Multicenterstudie war es, den prognostischen Wert der WHO 1973 und 2014 Klassifikationssysteme anhand von Patientencharakteristika zu bestimmen und via Rezidivneigung, Progression/Zystektomierate sowie Gesamtüberleben (OS) und Krankheitsspezifischen-Überleben (DSS) zu beurteilen. Im Rahmen der Diplomarbeit wurden nur die Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeiten für die einzelnen Grade der WHO-Klassifikationen von 1973 bzw. 2004 für Ta-Tumoren genauer betrachtet. Auch für die Zystektomie finden sich unter den Resultaten gradabhängige Wahrscheinlichkeiten, jedoch dürfte mit  $n=3$  für die Ta-Tumoren, die Zahl zu klein sein, um eine valide Aussage zu treffen. Deshalb werden folglich die beiden ersteren behandelt. 53,6% der Ta-Tumoren rezidierten. G1 öfter als G2 und G2 öfter als G3. Gleiches zeigte sich bei der neueren Klassifikation: LMP-LG > HG, was in beiden Fällen gegenläufig zu Zahlen aus der Literatur ist (20). Vor allem der

G2-Gruppe („default diagnosis“), die sich ja in der WHO 2004 Klassifikation in LG und HG spaltet, ist hier besonderes Interesse zu schenken. Anhand der Zahlen für das Grazer Patientenkollektiv scheint nämlich eine Trennung in LG und HG bezüglich der Rezidivvorhersage nutzlos: G2/LG 53,6% und G2/HG 53,6%. Anders verhält es sich bei den gradabhängigen Zahlen für die Progressionswahrscheinlichkeit. Für die WHO 1973 Klassifikation (G1/ G2/ G3) ergeben sich folgende Prozentzahlen: 3,5%/ 6,2%/ 14,8% und für die Grade der WHO 2004 Klassifikation (LMP-LG/ HG): 2%/ 16,4%. Diese entsprechen im Trend den Zahlen, die man in der Literatur findet (19). Betrachtet man wieder die interessante G2-Gruppe und deren Aufteilung in LG und HG zeigt sich, dass die Unterscheidung in Bezug auf die Progressionswahrscheinlichkeit sehr sinnvoll erscheint: G2/LG 0% vs. G2/HG 17,9%. Unter Berücksichtigung der retrospektiven Natur und der kleinen Fallzahl dieser Studie lässt sich wohl schließen, dass die von den EAU-Guidelines ausgegebene Empfehlung beide Klassifikationssysteme zu verwenden (1) weiter Bestand haben dürfte, da sich keine der beiden Klassifikationssysteme anhand der untersuchten Parameter von der anderen hat abheben können. Um genauere Aussagen treffen zu können, müssen jedoch erst die Ergebnisse der Multicenterstudie mit deutlich größerer Fallzahl abgewartet werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid A., Palou J, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). 2017.
2. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol.* 2017;24:730–4.
3. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol.* 2014;66(1):59–73.
4. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* 2016;71(1):96–108.
5. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013 Feb 1;63(2):234–41.
6. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, Hernández V, Lebreton T, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2017.
7. Jocham D, Miller K. *Praxis der Urologie in zwei Bänden, Band 2.* 2., überar. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. 105-166 p.
8. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette



- smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J cancer*. 2000;86(2):289–94.
9. Freedman ND. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. *Jama*. 2011;306(7):737–45.
  10. Kälble T. Ätiopathologie, Risikofaktoren, Umwelteinflüsse Und Epidemiologie Des Harnblasenkarzinoms. *Urol - Ausgabe A*. 2001;40(6):447–50.
  11. Letašiová S, Medved'ová A, Šovčíková A, Dušinská M, Volkovová K, Mosoiu C, et al. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. *Environ Heal*. 2012;11(Suppl 1):S11.
  12. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Alfred Witjes J, Kiemeney LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(5):1117–24.
  13. Böcker W, Denk H, Heitz P, Höfler G, Kreipe H, Moch H, et al. *Pathologie*. 5.Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2012. 725-726 p.
  14. Van Rhijn BWG, Van Der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, Van Leenders GJLH, Bostrom PJ, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol*. 2012;61(2):378–84.
  15. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. *TNM : classification of malignant tumours*. Seventh Ed. Wiley-Blackwell, A John Wiley and Sons, Ltd. Publication; 2009. 1-310 p.
  16. Otto W, Denzinger S, Fritsche HM, Burger M, Wieland WF, Hofstädter F, et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int*. 2011;107(3):404–8.
  17. Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Búcar S, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: Feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol*. 2005;48(2):231–8.
  18. Burger M, van der Aa MNM, van Oers JMM, Brinkmann A, van der Kwast TH, Steyerberg EC, et al. Prediction of Progression of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer by WHO 1973 and 2004 Grading and by FGFR3 Mutation Status: A Prospective Study. *Eur Urol*. 2008;54(4):835–44.
  19. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic Grading of Noninvasive Papillary Urothelial Neoplasms. *Eur Urol*. 2007;51(4):889–98.
  20. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Syst. *Eur Urol*. 2017;72:801–13.
  21. Mangrud OM, Waalen R, Gudlaugsson E, Dalen I, Tasdemir I, Janssen EAM, et al.

- Reproducibility and prognostic value of WHO1973 and WHO2004 grading systems in ta1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *PLoS One*. 2014;9(1):2–9.
22. May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, Hartmann A, Störkel S, Kristiansen G, et al. Prognostic Accuracy of Individual Uropathologists in Noninvasive Urinary Bladder Carcinoma: A Multicentre Study Comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. *Eur Urol*. 2010;57(5):850–8.
  23. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, Al. E. Pathology and Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital System. Lyon; 2004. 1-359 p.
  24. Choi W, Porten S, Kim S et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*. 2014;25(2):152–65.
  25. 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 Int*. 2017;119:10–8.
  26. Hofstetter AG, Eisenberger F. Urologie für die Praxis. 2., überar. Springer; 1996. 130-133 p.
  27. Merkle W. Duale Reihe - Urologie. Stuttgart: Hippokrates Verlag; 1997. 159-169 p.
  28. 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;65(640):769–75.
  29. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*. 2016;117(5):783–6.
  30. Mehra A, Mansoori D, M TM, Sina A, Seraji A, Gh P. Urological Oncology: A Comparison between Clinical and Pathologic Staging in Patients with Bladder Cancer. *Urol J UNRC/IUA*. 2004;2:22–6.
  31. Totaro A, Pinto F, Brescia A, Racioppi M, Cappa E, D'Agostino D, et al. Imaging in bladder cancer: Present role and future perspectives. *Urol Int*. 2010;85(4):373–80.
  32. Rassweiler J, Merkle W. Ultraschall in der Urologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1997. 47-57 p.
  33. Bagheri MH, Ahlman MA, Lindenberg L, Turkbey B, Lin J, Cahid Civelek A, et al. Advances in medical imaging for the diagnosis and management of common genitourinary cancers. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2017;35(7):473–91.
  34. Tsakiris P, de la Rosette J. Imaging in genitourinary cancer from the urologists' perspective. *Cancer Imaging*. 2007;7(1):84–92.
  35. Salminen AP, Jambor I, Syvänen KT, Bostrom PJ. Update on novel imaging techniques for the detection of lymph node metastases in bladder cancer. *Minerva Urol e Nefrol*. 2016;2:138–49.

36. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol*. 2009;22(October 2008):53–9.
37. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015;33(2):66e25-66e31.
38. Flezar M. Urine and bladder washing cytology for detection of urothelial carcinoma: Standard test with new possibilities. *Radiol Oncol*. 2010;44(4):207–14.
39. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol*. 2002;41(3):284–9.
40. Van Rhijn BWG, Van Der Poel HG, Van Der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: A systematic review. *Eur Urol*. 2005;47(6):736–48.
41. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*. 2005;66(6 SUPPL. 1):35–63.
42. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Kurth KH. Tumor Markers in the Diagnosis of Primary Bladder Cancer. A Systematic Review. *J Urol*. 2003;169(6):1975–82.
43. Mowatt G, N’Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27(1):3–10.
44. 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;104(4):506–9.
45. Rose TL, Lotan Y. Advancements in optical techniques and imaging in the diagnosis and management of bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2017;
46. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic Diagnosis in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Prospective Studies. *Eur Urol*. 2010;57(4):595–606.
47. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor Muscle in the First, Apparently Complete Transurethral Resection of Bladder Tumour Specimen Is a Surrogate Marker of Resection Quality, Predicts Risk of Early Recurrence, and Is Dependent on Operator Experience. *Eur Urol*. 2010;57(5):843–9.
48. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haeberle L, Engehausen DG, Goebell PJ, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int*. 2012;110:76–9.
49. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saïghi D, Debré B. The value of a second

- transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol.* 2003;43(3):241–5.
50. Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466–75.
  51. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Gonzalez M, et al. Predicting Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression in Patients Treated With Bacillus Calmette-Guerin: The CUETO Scoring Model. *J Urol.* 2009;182(5):2195–203.
  52. Golijanin D, Yossepowitch O, Beck SD, Sogani P, Dalbagni G. Carcinoma in a bladder diverticulum: Presentation and treatment outcome. *J Urol.* 2003;170(5):1761–4.
  53. Stein BJP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng A, Boyd S, et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer : Long-Term Results in 1 , 054 Patients. 2001;19(3):666–75.
  54. Lei AQ, Cheng L, Pan C. Current treatment of metastatic bladder cancer and future directions. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(12):1851–62.
  55. 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;84(5):1147–51.
  56. Rochon P, Katz J, Morrow L, McGlinchey-Berroth R, Ahlquist M, Sarkarati M, et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care.* 1996;34:1093.
  57. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, Lerner SP, Månsson W, Sagalowsky A, et al. Prevention and Management of Complications Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2010;57(6):983–1001.
  58. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D. Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in the Bladder Lesions. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(8):1.
  59. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: A systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2014;65(4):742–54.
  60. Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, Caris CTM, Janzing-Pastors MHC, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2011;60(4):713–20.
  61. Oosterlinck W, Kurth K, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of Epirubicin or Water in single stage Ta, T1

- papillary carcinom. *J Urol*. 1993;149:749–52.
62. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy after Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 2016;69(2):231–44.
  63. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Van Der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *Int Braz J Urol*. 2004;30(4):353–4.
  64. 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. *Eur Urol*. 2008;53(4):709–19.
  65. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2009;56(2):247–56.
  66. Boegemann M, Aydin AM, Bagrodia A, Krabbe LM. Prospects and progress of immunotherapy for bladder cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(11):1417–31.
  67. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-Term Efficacy Results of EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 3 Study 30911 Comparing Intravesical Instillations of Epirubicin, Bacillus Calmette-Guérin, and Bacillus Calmette-Guérin plus Isoniazid in Patients with Intermediate- and High-Risk . *Eur Urol*. 2010;57(5):766–73.
  68. Sylvester RJ, van der MEIJDEN APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002;168(November):1964–70.
  69. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: Formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004;63(4):682–6.
  70. Morales A. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116:180.
  71. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized Southwest Oncology Group study. *J Urol*. 2000;163(4):1124–9.
  72. Kamat AM, Bellmunt J, Galsky MD, Konety BR, Lamm DL, Langham D, et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of bladder carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):1–16.

73. Witjes JA, Palou J, Soloway M, Lamm D, Brausi M, Spermon JR, et al. Clinical Practice Recommendations for the Prevention and Management of Intravesical Therapy-Associated Adverse Events. *Eur Urol Suppl.* 2008;7(10):667–74.
74. Lightfoot AJ, Rosevear HM, O'Donnell MA. Recognition and Treatment of BCG Failure in Bladder Cancer. *Sci World J.* 2011;11:602–13.
75. Zehnder P, Thalmann GN. Timing and outcomes for radical cystectomy in nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2013;23(5):423–8.
76. De Berardinis E, Busetto GM, Antonini G, Giovannone R, Gentile V. T1G3 high-risk NMIBC (non-muscle invasive bladder cancer): Conservative treatment versus immediate cystectomy. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(4):1047–57.
77. Dall'Era MA, Cheng L, Pan CX. Contemporary management of muscle-invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(7):941–50.
78. Sancho G, Maroto P, Palou J. Current management of muscle-invasive bladder cancer. *Clin Transl Oncol.* 2011;13(12):855–61.
79. Park JC, Citrin DE, Agarwal PK, Apolo AB. Multimodal Management of Muscle Invasive Bladder Cancer. *Curr Probl Cancer.* 2014;38(3):80–108.
80. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, White RW, Sarosdy MF, Wood DP, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J Med.* 2003;(349):859–66.
81. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg La, Nilsson S, et al. Neoadjuvant Cisplatin-Methotrexate Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;(36):419–25.
82. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2014;66(1):42–54.
83. Bayoumi Y, Heikal T, Darweish H. Survival benefit of adjuvant radiotherapy in stage III and IV bladder cancer: Results of 170 patients. *Cancer Manag Res.* 2014;6:459–65.
84. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol.* 2014;66(1):120–37.
85. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1477–88.
86. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4912–8.
87. de Santis M, Bachner M, Cervený M, Kametrisek G, Steininger T, Königsberg R, et al. Combined chemoradiotherapy with gemcitabine in patients with locally advanced

- inoperable transitional cell carcinoma of the urinary bladder and/or in patients ineligible for surgery: A phase I trial. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1789–94.
88. Bellmunt J, Petrylak DP. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol*. 2012;39(5):598–607.
  89. De Santis M, Bachner M. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. *Curr Opin Urol*. 2007;17(5):363–8.
  90. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “Unfit” for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432–8.
  91. Witjes JA, Bruins M, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, Hernández V, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2018.
  92. Mazanec P, Prince-Paul M. Integrating Palliative Care into Active Cancer Treatment. *Semin Oncol Nurs*. 2014;30(4):203–11.
  93. Fosså S, Aaronson N, Calais da Silva F, Denis L, Newling D, Hosbach G, et al. Quality of life in patients with muscle-infiltrating bladder cancer and hormone-resistant prostatic cancer. *Eur Urol*. 1989;15(5):335–9.
  94. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012;62(2):290–302.
  95. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*. 2002;167(4):1634–7.
  96. van der Aa MNM, Steyerberg EW, Bangma C, van Rhijn BWG, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Cystoscopy Revisited as the Gold Standard for Detecting Bladder Cancer Recurrence: Diagnostic Review Bias in the Randomized, Prospective CEFUB Trial. *J Urol* [Internet]. 2010;183(1):76–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.08.150>
  97. Kurth K, Schellhammer P, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Hen H, et al. Current Methods of Assessing and Treating Carcinoma in Situ of the Bladder With or Without Involvement of the Prostatic Urethra. *Int J Urol*. 1995;2(20):8–22.