

Aus der Klinik für Urologie
der Universität Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. D. Jocham

**Einfluss der Delta – Aminolävulinsäure – Fluoreszenz –
Diagnostik auf die rezidivfreie Zeit nach transurethraler
Resektion oberflächlicher Harnblasenkarzinome unter
Berücksichtigung prognostischer Faktoren**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- aus der medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Rainer Häußermann
aus Laichingen

Lübeck 2007

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Jocham
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Conny Georg Bürk

Tag der mündlichen Prüfung: 07.01.2008
Zum Druck genehmigt, Lübeck den 07.01.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der medizinischen Fakultät -

INHALTSVERZEICHNIS

	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1	EINLEITUNG	6
1.1	Epidemiologie, Inzidenz und Altersverteilung des Harnblasenkarzinoms	7
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren des Harnblasenkarzinoms	8
1.3	Histopathologische Einteilung des Harnblasenkarzinoms	9
1.4	Symptomatik und Diagnostik des Harnblasenkarzinoms	13
1.4.1	Symptomatik	13
1.4.2	Diagnostik	13
1.4.3	Zytologie	14
1.4.4	Fünf – ALA – Fluoreszenz zur selektiven Markierung von Harnblasenkarzinomen	15
1.5	Therapie des Harnblasenkarzinoms	23
1.5.1	Die transurethrale Elektroresektion	23
1.5.2	Adjuvante Therapie zur Rezidivprophylaxe	24
1.6	Aktuelle Studienergebnisse der ALAFE in der Urologie	27
1.7	Ziel der Arbeit	29
2	PATIENTEN UND METHODEN	30
2.1	Patienten	30
2.1.1	Patienten in der ALAFE – Gruppe	31
2.1.2	Patienten in der Weißlicht – Gruppe	35
2.1.3	Gegenüberstellung der Patienten in der ALAFE – Gruppe und der WLE – Gruppe	40
2.1.4	Ausschlusskriterien der Studie	41
2.2	Methoden	43
2.2.1	Erhebungsbogen	43
2.2.2	Kaplan – Meier – Schätzung der Überlebenszeit	43
2.2.3	Logrank – Test	44

3	ERGEBNISSE	45
3.1	Sensitivität und Spezifität	45
3.1.1	ALA – induzierte Fluoreszenz – Endoskopie (ALAFE)	45
3.1.2	Weißlicht – Endoskopie (WLE)	46
3.2	Rezidivfreie Zeit	47
3.2.1	Rezidivfreie Zeit für alle Fälle	47
3.2.2	Einfluss von T – Stadium und Grading auf die rezidivfreie Zeit	49
3.2.3	Einfluss des multifokalen Auftretens auf die rezidivfreie Zeit	53
3.2.4	Einfluss des Rezidivstatus auf die rezidivfreie Zeit	55
3.2.5	Einfluss der Rezidivprophylaxe auf die rezidivfreie Zeit	60
3.2.6	Tumorstadium CIS	61
3.2.7	CIS und CIS – begleitende Tumoren	64
4	DISKUSSION	69
4.1	Sensitivität und Spezifität der 5-ALA-Fluoreszenz	70
4.2	Prognostische Faktoren für das Rezidivverhalten oberflächlicher Harnblasenkarzinome	73
4.3	Ausblick	80
5	ZUSAMMENFASSUNG	81
6	LITERATURVERZEICHNIS	83
7	ANHANG	96
7.1	Beispiele zur Weisslicht – Endoskopie und ALA – Fluoreszenz – Endoskopie	96
7.2	Erhebungsbogen	97
8	DANKSAGUNG	97
9	LEBENS LAUF	101

Abkürzungsverzeichnis

ALA	5 – Aminolävulinsäure
ALAFE	ALA – Fluoreszenz – Endoskopie
BCG	Bacillus – Calmette – Guérin
CIS	Carcinoma in situ
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DYS	Dysplasie
FN	Fallnummer
i.v.	intravenös
k.A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
path.	pathologisch
PE	Probebiopsie
PDT	Photodynamische Therapie
R-PE	randomisierte Biopsie
TUR	Transurethrale Tumorsektion
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WLE	Weißlicht – Endoskopie

1 Einleitung

50 bis 70% der oberflächlichen Harnblasenkarzinome zeigen im Verlauf von drei bis fünf Jahren eines oder mehrere Rezidive [Rübben und Otto 1993, Holzbeierlein und Smith 2000, Jocham 2003]. In einem Kollektiv mit Hochrisikopatienten zeigten sogar 90% der Patienten innerhalb von 15 Jahren mindestens ein Rezidiv [Herr 2000]. Multifokales Tumorwachstum findet sich in bis zu 70% der behandelten Fälle [Helpap 1989, Jocham 2003]. Therapie der Wahl für das oberflächliche Harnblasenkarzinom ist die transurethrale Elektresektion mit diagnostischer und kurativer Zielsetzung. Stadienabhängig wird eine Nachresektion innerhalb 6 Wochen sowie eine intravesikale Rezidivprophylaxe angeschlossen [Miller und Weißbach 1998].

Eine Hypothese für das häufige Auftreten von Rezidiven ist die inkomplette Resektion des Primärtumors und der Verbleib nicht sichtbarer Urothelläsionen und flacher Tumoren. Mit einem neuen Verfahren, der Fluoreszenz – Endoskopie, wird seit 1994 versucht, eine verbesserte Detektion und Resektion der Tumoren zu erreichen. Nach intravesikaler Instillation führt 5 – Amino – Lävulinsäure, ein Substrat der Hämoglobinsynthese, zu einer intrazellulären Akkumulation von Porphyrinen, v.a. von Protoporphyrin IX [Kennedy und Pottier 1992]. Protoporphyrin IX ist ein rot fluoreszierender Stoff, der sich strikt im Urothel anreichert. Untersuchungen zeigten eine 17fach höhere Fluoreszenzintensität in Transitionalzellkarzinomzellen im Vergleich zu normalem Urothel [Kriegmair et al. 1995]. Die so erreichte Färbung des Tumorgewebes zeigte in prospektiven Studien eine Sensitivität von bis zu 98% [Kriegmair et al. 1995, 1996, Jichlinski et al. 1997, Filbeck et al. 1999, Zaak et al. 2001a]. Darin enthalten waren insbesondere flache Läsionen, wie Carcinoma in situ und Dysplasien, welche bei der konventionellen Weißlichtendoskopie (WLE) schwer zu entdecken sind [Tauber et al. 2001]. Es zeigte sich aber auch eine bessere Abgrenzbarkeit der Tumorränder gegenüber dem unveränderten Urothel, was eine präzise und radikale Tumorsektion ermöglicht. Allerdings

war die Fluoreszenz nicht allein auf das Tumorgewebe begrenzt. In den oben genannten Studien wurden ALA – Fluoreszenz – positive Biopsien ohne Tumornachweis mit einer Rate von 30-40% entnommen. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich dabei normales Urothel, Hyperplasien, Zystitis und squamöse Metaplasien. In einer genetischen Untersuchung fanden sich in 70-75% der ALA – Fluoreszenz – positiven Biopsien mit einfacher Dysplasie chromosomale Veränderungen auf dem Chromosom 9, die üblicherweise in Blasenkarzinomen auftreten [Hartmann et al. 1999].

Diese neuen Erkenntnisse geben Hoffnung, durch die 5 – ALA – Fluoreszenz – Endoskopie (ALAFE) eine radikalere Tumorresektion zu erreichen und als Folge das häufige Auftreten von Rezidiven zu verringern.

In der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, wird dieses Verfahren seit 1994 angewandt. In dieser Studie soll retrospektiv untersucht werden, ob die Rezidivrate gesenkt und das rezidivfreie Intervall verlängert werden konnte im Vergleich zu den Patienten, die mit der konventionellen Weißlichtendoskopie behandelt wurden. Dazu wurden die Akten der Patienten eingesehen und evaluiert, die im Zeitraum 01/1994 – 06/1998 wegen eines oberflächlichen Blasenkarzinoms transurethral reseziert wurden. Der postoperative Verlauf wurde bis 02/2002 nachbeobachtet.

1.1 Epidemiologie, Inzidenz und Altersverteilung des Harnblasenkarzinoms

Das Blasenkarzinom ist beim Mann der vierthäufigste maligne Tumor mit einem Anteil von 8,5% aller Krebserkrankungen. Die Inzidenz betrug im Jahr 2000 in Deutschland für Männer 27,8/100000 und für Frauen 7,1/100000. Bei Frauen handelt es sich um die zehnthäufigste Tumorart; sie trat mit einem Anteil von 2,9% auf [Katalinic et al. 2002]. Es zeichnet sich etwa für 3,5% aller Krebstodesfälle verantwortlich, wobei es bei den Männern in der

Todesursachenstatistik an Position sechs rangiert, bei den Frauen an Position acht [Jocham 2003]. Es ist der häufigste Tumor im ableitenden Harntrakt und nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste maligne Tumor in der Urologie. Die Inzidenz dieser Erkrankung zeigte sich als alters- und geschlechtsabhängig. Der Häufigkeitsgipfel der Blasenkarzinome findet sich in der 7. Lebensdekade. Weniger als 5% der Tumoren treten vor dem 40. Lebensjahr auf [Soloway et al. 1978]. Eine familiäre Häufung lässt sich nicht nachweisen. Jedoch besteht eine deutliche Abhängigkeit von der Rasse. Weiße Amerikaner erkranken etwa doppelt so häufig wie schwarze [Jocham 2003]. Auch spielen geographische Einflüsse eine Rolle. So betragen die Todesfälle pro 100000 Einwohner pro Jahr in Südafrika etwa 8,0, in Mitteleuropa etwa 5,5 und in Japan nur 2,4 [Morrison und Cole 1976].

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Harnblasenkarzinoms

Als bedeutendste Risikofaktoren müssen das Alter und das Geschlecht angesehen werden. Männer erkranken circa dreimal häufiger als Frauen [Rübber und Otto 1993, Katalinic et al. 2002]. Die höhere Tumorraten bei Männern wird u.a. auf berufsbedingte Exposition mit Karzinogenen und stärkerem Zigarettenkonsum zurückgeführt. In den letzten Jahren wird eine relative Zunahme der Erkrankung festgestellt, vor allem bei Frauen [Silverberg et al. 1990]. Zwar bleiben in bis zu 80% der Fälle die Ursachen ungeklärt, doch wurde schon früh beobachtet, dass bei Arbeitern in der Farbstoff- und Chemikalienherstellung und in der Gummiindustrie eine erhöhte Inzidenz des Tumors auftrat. 1938 konnte der erste experimentelle Nachweis erbracht werden, dass das aromatische Amin 2-Naphthylamin Transitionalzelltumoren der Harnblase verursacht [Hueper et al. 1938]. Bis heute sind eine Reihe weiterer aromatischer Amine als auslösende Agentien identifiziert. Die Tumoren treten mit einer Latenzzeit von 20-45 Jahren nach dem Umgang mit den Stoffen auf [Rübber und Otto 1993, Jocham 2003]. In epidemiologischen Studien wurde das relative Risiko untersucht, an einem Blasentumor zu erkranken. Es betrug für einen Raucher im Vergleich zu

einem Nichtraucher zwischen 2:1 und 6:1 [Cole 1971, Kunze et al. 1986]. Die Analyse des Zigarettenrauches brachte den Nachweis vor allem von 2-Naphthylamin [Hoffmann et al. 1969].

Darüber hinaus konnten 3 Medikamente mit der Erkrankung in Verbindung gebracht werden: Chlornaphazin, Phenazetin und Cyclophosphamid [Helpap 1989, Rübber und Otto 1993]. Letzteres führt über eine symptomatische oder asymptomatische chemische Zystitis zu einem erhöhten Blasentumorrisiko [Pearson und Soloway 1978].

Eine erhöhte Inzidenz fand sich auch bei Patienten mit chronischen Harnwegsinfekten und permanenter Dauerkatheterversorgung von über 10 Jahren sowie bei Patienten mit intravesikalen Fremdkörpern. Meist handelt es sich hierbei um Plattenepithelkarzinome [Rübber und Otto 1993].

1.3 Histopathologische Einteilung des Harnblasenkarzinoms

In der Harnblase können benigne und maligne Tumoren epithelialen und mesenchymalen Ursprungs lokalisiert sein. Von der Blase primär ausgehende Tumoren sind von anderen Tumoren zu unterscheiden, die von außen in die Blase infiltrieren oder sich als Metastasen manifestieren. Hinsichtlich der Tumorart bilden die Übergangsepithelkarzinome mit 95% die größte Gruppe. 3% sind Plattenepithelkarzinome und ca. 1% Adenokarzinome. Benigne Tumoren stellen nur einen kleinen Prozentsatz dar [Rübber und Otto 1993, Huland 2001]. Im Folgenden wird primär die Gruppe der Transitionalzellkarzinome diskutiert. Eine Einteilung der Tumoren veranschaulicht Tabelle 1.

Makroskopisch wird zwischen papillärem und solidem (flachem) Tumorwachstum unterschieden. Die meisten Karzinome wachsen exophytisch-papillär (80-90%). Solide Karzinome treten in etwa 17% der Fälle auf. Eine Sonderform stellt das flächenhaft in der Schleimhaut wachsende Carcinoma in Situ (CIS) mit einer Häufigkeit von 3-10% dar [Helpap 1989].

Primäre Blasentumoren	
<i>Epitheliale Tumoren</i>	Übergangszellkarzinom Plattenepithelkarzinom Adenokarzinom undifferenzierte Karzinome Papillome
<i>Mesenchymale Tumoren</i>	
Benigne:	Fibrom, Myxom, Leiomyom, Hämangiom, Neurofibrom, Phäochromozytom, usw.
Maligne:	Leiomyosarkom, Fibrosarkom, Osteochondrosarkom, Rhabdomyosarkom, retikuloendotheliale Tumoren
Sekundäre Blasentumoren	
infiltrierend aus:	Prostata, Dickdarm, weiblichem Genitale
Tumormetastasen von:	Magen-, Mamma-, Bronchialkarzinom

Tabelle 1: Morphologische Einteilung der Blasentumoren (nach Jocham 2003)

Die Beschreibung der lokalen und organüberschreitenden Tumorausdehnung erfolgt durch die TNM – Klassifikation gemäß der Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Die für diese Arbeit relevanten Versionen von 1990 und 1997 unterscheiden sich in einer unterschiedlichen Definition der Stadien T2 und T3, welche in der Auswertung des Patientenkollektives aus Mitte der 90er Jahre nicht berücksichtigt wurde. Die aktuelle Version stammt aus dem Jahre 2002 und unterscheidet sich nicht von der vorherigen Version [Sobin und Wittekind 2002].

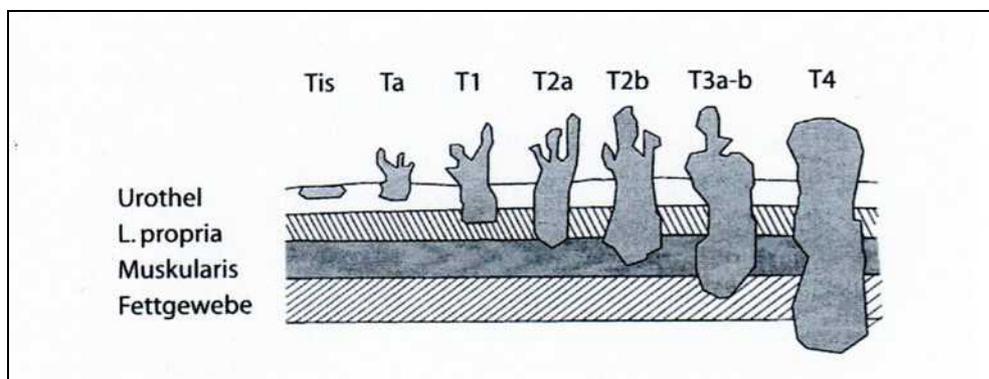


Abbildung 1: Stadieneinteilung der Blasentumoren gemäß der TNM Klassifikation der UICC von 1997

T – Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ („flat tumour“)
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
T2b	Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch
T4	Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina oder Becken- oder Bauchwand
T4a	Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert Beckenwand oder Bauchdecke
N- Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem Lymphknoten, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in der größten Ausdehnung, oder in multiplen Lymphknoten, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in Lymphknoten, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
M- Fernmetastasen	
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Die klinische TNM – Klassifikation nach der UICC von 1997

Hinsichtlich des Differenzierungsgrades wird folgende Einteilung vorgenommen:

Gx	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
G1	gut differenzierter Primärtumor
G2	mäßig differenzierter Primärtumor
G3	schlecht differenzierter Primärtumor

Tabelle 3: Differenzierungsgrad des Primärtumors nach Epstein et al. 1998

Das Blasenkarzinom kann in zwei Gruppen eingeteilt werden. Bei 75-85% handelt es sich um oberflächliche, papillär wachsende Tumoren der Stadien Tis, Ta und T1. 15-25% der Karzinome sind bei Diagnosestellung bereits infiltrativ und in die Muskelschicht eingebrochen (Tumorstadien T2-4).

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad in dem Sinne, dass oberflächlich wachsende Karzinome in mehr als 60% gut differenziert sind, wohingegen muskelinvasiv und extravesikal wachsende Karzinome in der Regel mittelgradig und schlecht differenziert sind [Rübber und Otto 1993]. Eine retrospektive Analyse des Harnwegstumregister Essen mit 2812 Patienten veranschaulicht dies [RUTT 1985]:

	G1	G2	G3
pTa	65%	32%	3%
pT1	13%	48%	39%
pT2/3a	2%	34%	64%
pT3b/4	-	15%	85%

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad urothelialer Blasenkarzinome nach RUTT 1985

Eine Sonderstellung innerhalb der oberflächlichen Harnblasenkarzinome nimmt das Carcinoma in situ (CIS) ein. Hierbei handelt es sich gemäß der WHO - Definition um einen anaplastischen Tumor (G3) des Urothels ohne exophytisch papilläres Wachstum und ohne Infiltration [Epstein et al. 1998]. Nicht selten bereitet dieses Tumorstadium Schwierigkeiten bei der Abgrenzung zur schweren Dysplasie. Bei der urothelialen Dysplasie kommt es zu Zellkernveränderungen, ohne dass eine Zunahme an Zelllagen oder vermehrte Mitosen nachweisbar sind. Mittelschwere und schwere Dysplasien ähneln dem CIS bezüglich ihres biologischen Verhaltens (z.B. Neoangiogenese, Fluoreszenzmarkierung), zeigen jedoch keinen Verlust der Epithelschichtung.

In etwa 5% der oberflächlichen Blasentumoren handelt es sich um ein primäres CIS. Davon unterschieden wird das sekundäre CIS, das koinzident mit exophytischen Tumoren auftritt (20-75% der Fälle), häufig in engem räumlichen Bezug. Das CIS zeigt ein hohes Progressionsrisiko zur Entwicklung eines muskelinvasiven Tumors in 38-83% der Fälle [Jocham 2003].

60-70% aller Blasenkarzinome treten multifokal auf. Prädilektionsstellen sind die Seitenwände (46%), die Hinterwand (18%) sowie der Trigonumbereich der Blase (13%). Das Blasendach und die Blasenvorderwand sind jeweils mit <9% seltener betroffen [Heldpap 1989, Jocham 2003].

1.4 Symptomatik und Diagnostik des Harnblasenkarzinoms

1.4.1 Symptomatik

Das häufigste Symptom des Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Makrohämaturie [Mickisch und Alken 1992, Huland 2001]. Diese oder eine anhaltende Mikrohämaturie wird bei 75-80% der Fälle beobachtet. Dysurische Beschwerden werden häufig fehlinterpretiert, sind aber in 12-30% Erstsymptom des Tumors [Kimeney et al. 1993a, Jocham 2003]. Nur 10-20% der oberflächlichen Harnblasenkarzinome machen sich klinisch bemerkbar [Holzbeierlein und Smith 2000]. Schmerzen treten häufig erst in Spätstadien auf, können dann aber zu heftigsten lokalen Beschwerden führen [Mickisch und Alken 1992].

1.4.2 Diagnostik

Ziel aller diagnostischen Verfahren ist primär der Nachweis eines Harnblasenkarzinoms und im Anschluss daran eine möglichst exakte Erfassung von Grad und Stadium des Primärtumors sowie die Erfassung von begleitendem Carcinoma in situ oder Dysplasien. Die Methode der Wahl zur

Erstuntersuchung ist eine Zystoskopie mit Entnahme von Biopsien aus den makroskopisch auffälligen Arealen der Blaseschleimhaut zur histologischen Untersuchung. Daneben werden auch Proben aus den unauffälligen Blasenarealen entnommen (sogenannte „randomisierte Biopsien“). Zusätzlich wird Blasenspülflüssigkeit zur urinzytologischen Analyse entnommen. Eine bimanuelle Palpation in Narkose vor und nach der Resektion dient der Erfassung einer pathologischen Fixation, von Resistenzen, Wandverdickungen oder vergrößerten Lymphknoten. Zunächst erfolgt jedoch eine nicht invasive Abklärung mittels der Sonographie und des Ausscheidungsurogramms [Huland 2000, Jocham 2003]. Ziel ist die Erfassung exophytischer Anteile und Kontrastmittelaussparungen sowie synchroner Zweittumoren und einer retrograden Harnaufstauung in den Nieren. Bei fortgeschrittenen Stadien kann das Computertomogramm Informationen über die Eindringtiefe (>pT3b) und Lymphknotenmetastasen (>2 cm) sowie über die Infiltration von Nachbarorganen liefern. Die Kernspintomographie ist der Computertomographie nur geringfügig überlegen [Huland 2000, Jocham 2003]. Zum Ausschluss von Fernmetastasen werden Röntgenthorax in 2 Ebenen und Leberultraschall sowie ein CT des Abdomens durchgeführt [Mickisch und Alken 1993]. Die allgemeine körperliche Untersuchung bietet erst in fortgeschrittenen Stadien fassbare Befunde, z.B. tastbare Infiltration der Prostata oder Vagina, Lebermetastasen und Beinödeme.

1.4.3 Zytologie

Transitionalepithelzellen werden wie auch Karzinomzellen in den Urin abgeschilfert und können in einer Urinprobe oder in einer Blasenspüllösung untersucht werden. Die Proben werden sedimentiert und der Überstand fixiert. Sie können als Nativpräparat beurteilt werden oder nach verschiedenen Färbetechniken, z.B. nach Papanicolaou oder Giemsa, angefärbt werden [Huland 2000]. Die Urinzytologie hat in mehreren Bereichen eine besondere Bedeutung. Zum einen kann sie zum Screening von Bevölkerungsgruppen mit kanzerogener Exposition eingesetzt werden,

aber auch zur Therapiekontrolle und Rezidiverkennung eines urothelialen Karzinoms. Darüber hinaus ist sie in der Primärdiagnostik des Karzinoms der ableitenden Harnwege bedeutsam, vor allem bei dem klinischen Befund der Hämaturie [Helpap 1989]. Die Sensibilität der Urin- und Spülflüssigkeitszytologie erbringt für multifokale Urothelläsionen inklusive Carcinomata in situ eine Auffindrate von 80-90% [Helpap 1989]. Die Sensitivität ist vom Grad der Entdifferenzierung abhängig. Sie beträgt bei Grad-1-Tumoren 10-30%, bei Grad-2-Tumoren 40-60% und bei Grad-3-Tumoren inklusive des Carcinoma in situ 80-95% [Huland 2000]. Mit der Urinzytologie lassen sich insbesondere entdifferenzierte Tumoren und Carcinoma in situ nachweisen, zum Teil, bevor sie zystoskopisch sichtbar und histologisch nachweisbar werden [Jocham et al. 1982].

1.4.4 Fünf – ALA – Fluoreszenz zur selektiven Markierung von Harnblasenkarzinomen

1.4.4.1 Prinzip der Fluoreszenz

Unter der Gewebefluoreszenz versteht man die Eigenschaft bestimmter Gewebearten, unter Bestrahlung mit Licht-, Röntgen- oder Kathodenstrahlen durch Energietransfer selbst Licht abzustrahlen, d.h. zu fluoreszieren. Licht (Photonen) kann von Molekülen absorbiert oder emittiert werden. Die bei einem Absorptionsprozess aufgenommene Energie kann in Wärme, chemische Energie oder aber Lumineszenz umgewandelt werden. Die Fluoreszenz ist eine Form der Lumineszenz, bei der das angeregte Photon wieder emittiert wird. Die Energie des emittierten Lichts ist dabei kleiner als die des Anregungslichts.

Zunächst befindet sich das Molekül im elektrischen Grundzustand. Wird ein Photon geeigneter Wellenlänge absorbiert, wird ein Elektron in einen elektronisch angeregten Zustand angehoben. Ein Teil der Energie wird dabei in Wärme umgewandelt. Aus dem angeregten Niveau kann es dann zu

einem strahlenden Übergang auf ein energetisch niedrigeres Niveau kommen. Dabei emittiert das Molekül ein Photon (Fluoreszenz) mit charakteristischer Wellenlänge und das Elektron kehrt wieder in den Grundzustand zurück.

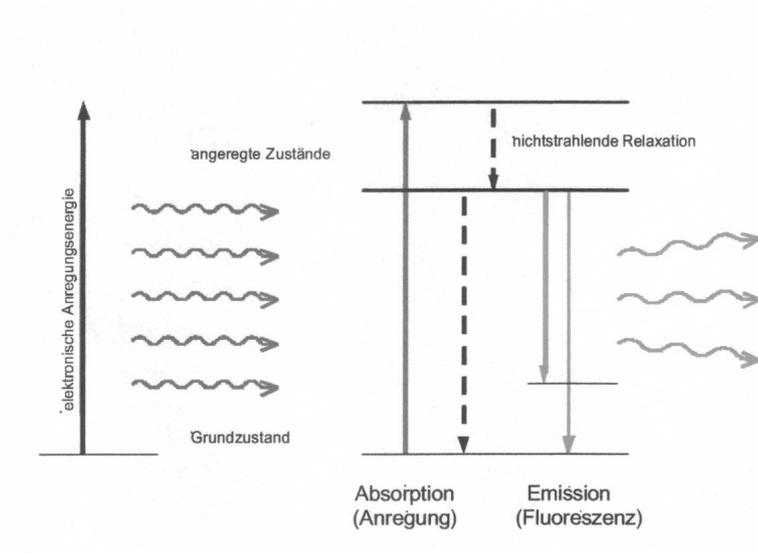


Abbildung 2: Energieniveauschema eines Photosensibilisators

Bei der Farbstoff – induzierten Fluoreszenz wird eine Erhöhung der Lichtempfindlichkeit des Gewebes durch exogene Zufuhr von chemischen Stoffen, sogenannten Photosensibilisatoren, erreicht. Dieser Vorgang wird als Photosensibilisierung bezeichnet. Für die Photosensibilisierung geeignete Substanzen sollten eine hohe Lichtabsorption im roten und infraroten Bereich besitzen, sich selektiv im Tumorgewebe anreichern und eine geringe Toxizität für den Organismus aufweisen [Abels et al. 2000]. Von besonderem klinischem Interesse sind dabei die Photosensibilisatoren, die eine transiente tumorselektive Photosensibilisierung aufweisen und damit eine selektive Markierung maligner Tumorgewebe herbeiführen können. Diese kann diagnostisch zur Tumorlokalisierung genutzt werden oder therapeutisch in Kombination mit Laserlichteinwirkung zu einer Zellerstörung.

1.4.4.2 Historische Entwicklung der Fluoreszenzmarkierung

Die photosensibilisierende Wirkung von Farbstoffen ist schon seit mehr als 100 Jahren bekannt. Von Tappeiner und Jesionek berichteten bereits im Jahre 1903 über erste Erfahrungen zur Markierung von Hauttumoren durch Eosin- und Magdalenrot – Sensibilisierung mit nachfolgenden Versuchen der Zellzerstörung durch Sonnen- bzw. Bogenlampenlichtstrahlung [von Tappeiner und Jesionek 1903]. 1942 berichteten Auler und Banzer, dass in tierexperimentellen Untersuchungen eine exogene Applikation von Porphyrin eine deutlich höhere selektive Tumorfluoreszenz nach sich zog. Sie zeigten an transplantierten Rattensarkomen und -karzinomen, dass sich systemisch appliziertes Hämatoporphyrin selektiv im Tumorgewebe anreicherte. Zudem wurden mit dem zur Anregung verwendeten ultravioletten Licht im Tumorgewebe Nekrosen erzeugt. Auffallend war auch die Tatsache, dass nach drei erfolgten Bestrahlungen keine Rotfluoreszenz mehr nachweisbar war [Auler und Banzer 1942].

1975 wurde die erste Fluoreszenzzystoskopie mit Hämatoporphyrinderivaten durchgeführt. Es zeigte sich aber, dass die Fluoreszenz zu schwach war, um eine Blaseninspektion mit bloßem Auge durchzuführen [Kelly 1975]. Die verhältnismäßig geringe Tumorselektivität von Hämatoporphyrinderivaten in Verbindung mit einer nur mäßigen Fluoreszenzausbeute erforderte einen enormen technischen Aufwand, um bei tolerablen Konzentrationen des Photosensibilisators eine bildgebende Fluoreszenzdiagnose zu ermöglichen [Baumgarnter et al. 1987]. Ein weiterer Nachteil der Hämatoporphyrinderivate ist die geringe Tumorselektivität und die generalisierte Photosensibilisierung des Organismus. Insbesondere aufgrund der Photosensibilisierung der gesamten Haut mussten die Patienten wochenlang starke Lichtexposition meiden [Jocham et al. 1989]. Eine kontrollierte Lichtexposition führte hierbei zu einem rascheren Abbau der Hämatoporphyrinderivate ohne relevante Nebenwirkungen.

Ein weiterer Ansatz in den 80er Jahren war die Anfärbung von Tumorzellen und Tumorvorläuferzellen mit Methylenblau. Dieser zeigte jedoch eine zu

hohe Rate von falsch negativen Ergebnissen in der Diagnose von Blasen Tumoren oder Tumorstufen und wurde daher wieder verlassen [Vicente et al. 1987].

Eine neue Substanz stellt die 5-Aminolävulinsäure (ALA) dar. Die ALA ist das erste Syntheseprodukt der Häm biosynthese. Durch exogene Zufuhr von ALA kommt es unter Umgehung des physiologischen Feedback – Mechanismus zur intrazellulären Akkumulation von endogen gebildetem Protoporphyrin IX (PpIX). Der Farbstoff reichert sich selektiv in maligne transformierten Zellen an und fluoresziert unter Anregung mit blauem Licht stark rot [Kennedy und Pottier 1992].

Erste Hinweise auf eine mögliche Tumorselektivität von ALA ergaben sich aus Zellkulturstudien mit Leukämiezellen [Malik und Lugaci 1987]. In Tierexperimenten konnte eine erhöhte Akkumulation von fluoreszierendem Porphyrin in Tumorzellen epithelialen Ursprungs nach exogener Applikation von ALA nachgewiesen werden [Kriegmair und Baumgarnter 1992]. Der große Unterschied zu den Hämatorporphyrinderivaten ist, dass ALA lokal appliziert werden kann und damit eine generalisierte Photosensibilisierung mit den Gefahren der Phototoxizität vermieden werden kann. Klinisch wurde ALA erstmals zur Optimierung der Detektion des Harnblasenkarzinoms eingesetzt [Kriegmair et al. 1994]. Auch bei gastrointestinalen Tumoren [Regula et al. 1995], bei malignen Bronchialerkrankungen [Gamarra et al. 2000, Gossner et al. 1995], in der Neurochirurgie [Stummer et al. 1998], in der Gynäkologie [Hillemanns et al. 1999] sowie bei Tumoren der äußeren Haut [Fritsch et al. 1997, Szeimes et al. 2000] erweist sich die ALA – induzierte Fluoreszenzdiagnostik als hilfreich für eine bessere Abgrenzung von malignen und prämaligen Veränderungen.

Auf der Suche nach weiteren Verbesserungen wird seit Ende der 90er Jahre Hypericin als Photosensibilisator erforscht. Hypericin ist ein Inhaltsstoff der Hypericum pflanze, welcher als orale Applikationsform häufig als pflanzliches Antidepressivum mit geringen Nebenwirkungen eingesetzt wird. Gelöst in einem Albumin – Ehtanol – Gemisch wird Hypericin vor der TUR in die Blase

mittels Einmalkatheter instilliert und während der Zystoskopie durch ein spezielles Lichtsystem zur Fluoreszenz angeregt. Die Sensitivität für flache Urothelläsionen beträgt 90 – 94%, die Spezifität 91 – 96%. Insbesondere im Hinblick auf die Spezifität wird über einen Fortschritt im Vergleich zu ALA berichtet [D'Hallewin et al. 2000, D'Hallewin et al. 2002, Sim et al. 2005]. Zur Behandlung des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektives stand diese Substanz noch nicht zur Verfügung.

1.4.4.3 Aminolävulinsäure

Die genaue chemische Bezeichnung des verwendeten Photosensibilisators lautet 5-Amino-4-oxo-Pentansäurehydrochlorid. Synonyme sind 5 – Aminolävulinsäure (ALA), δ -Aminolävulinsäure-hydrochlorid (5-ALS) und δ -Aminolevulinic acid (δ -ALA). Es handelt sich hierbei um ein weißes bis bräunlich-weißes Pulver, welches in Wasser löslich ist. Die Substanz ist in einer Konzentration von über 99% als pharmazeutischer Rohstoff erhältlich (z.B. Firma medac research GmbH, Hamburg-Wedel) und sollte lichtgeschützt und dicht verschlossen in einem Braunglasgefäß gelagert werden.

5 - Aminolävulinsäure ist das natürliche Ausgangsprodukt der intrazellulären Hämbiosynthese, wozu alle kernhaltigen Zellen befähigt sind. Hauptsyntheseorte sind – neben der Leber – vor allem die Retikulozyten des Knochenmarks. Porphyrine und Häm spielen die zentrale Rolle für Sauerstoff- und Kohlendioxidtransport.

Das Enzym 5-Aminolävulinat-Synthetase, das die Schrittmacherreaktion dieses Stoffwechselweges katalysiert, unterliegt der Feedback-Hemmung durch Häm. Es wird nur immer gerade so viel 5-ALA in der Zelle synthetisiert, wie Häm benötigt wird [Kennedy und Pottier 1992].

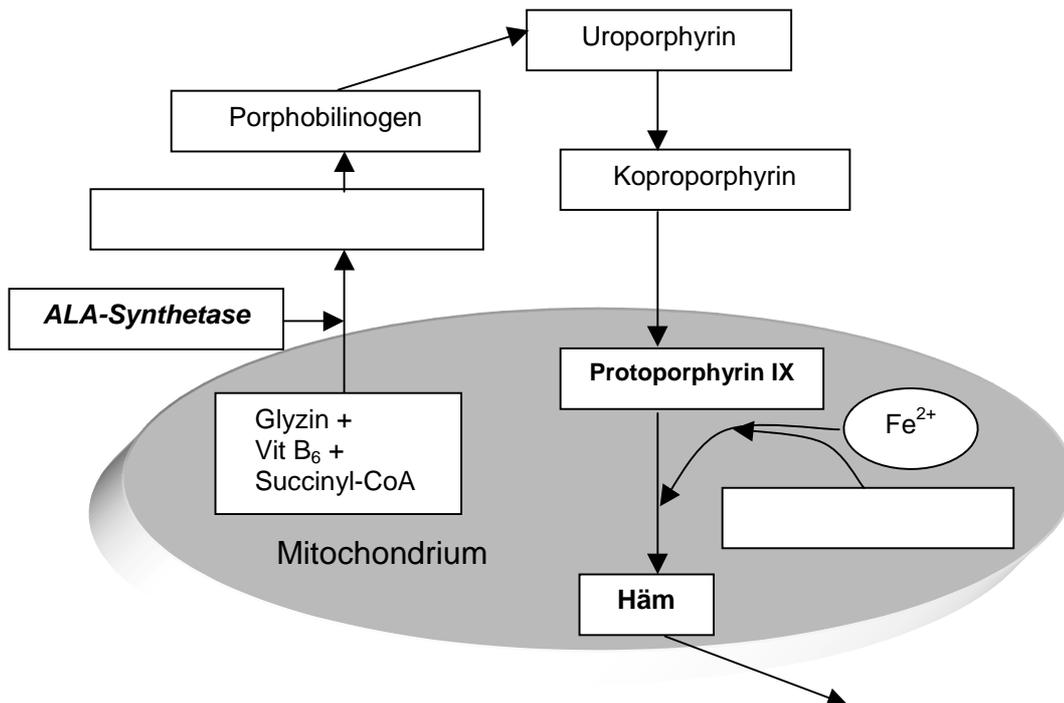


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Pharmakokinetik der Hämbiosynthese: Im Rahmen der Hämbiosynthese wird fluoreszierendes Protoporphyrin (PpIX) physiologisch intrazellulär gebildet, welches in Tumorzellen eine verstärkte Akkumulation aufweist. Durch die Applikation von ALA von außen wird der Feed-back-Mechanismus ausgeschaltet, so dass die selektive Anreicherung von PpIX zusätzlich gesteigert wird.

Nach exogener Applikation von 5-ALA lässt sich eine vermehrte Anreicherung endogener Prophyrine, insbesondere von Protoporphyrin IX (PpIX) in Zellen epithelialen Ursprungs nachweisen. PpIX ist das entscheidende Fluorochrom, welches während der fluoreszenzdiagnostischen Untersuchung nachgewiesen wird. Es handelt sich hierbei um einen rotfluoreszierenden Photosensibilisator, der vermehrt in den Tumorzellen akkumuliert. Die Faktoren, die hierfür verantwortlich sind, werden derzeit erforscht und konnten bisher nur in Teilaspekten geklärt werden. Diskutiert wird eine erniedrigte Diffusionsbarriere in Tumorgewebe, die das Eindringen und die interstitielle Verteilung von 5-ALA erleichtern [Kennedy und Pottier 1992]. Ebenso eine intrazelluläre Aufnahme über ein Transportmembranmolekül, dessen Zahl und Aktivität in Tumorzellen erhöht

sein kann. Daneben wurde eine erhöhte Plasmaenzymaktivität in entarteten Zellen gefunden, die zu einer erhöhten Konzentration der Zwischenprodukte von PpIX führt [Navone 1990]. Als Hauptursache kommt vermutlich die tumorbedingte Erniedrigung der Ferrochelatase – Aktivität für die tumorspezifisch erhöhte PpIX – Fluoreszenz in Betracht [Rasetti et al. 1967].

1.4.4.4 Instillation und technische Komponenten

Patienten, die mit der 5 – ALA – Fluoreszenzendoskopie (ALAFE) untersucht werden sollen, bekommen circa 2 Stunden vor der geplanten Operation mittels sterilem Einmalkatheterismus die Substanz in die entleerte Blase instilliert. Hierfür werden 1,5g 5-Aminolävulinsäure Trockensubstanz in 50 ml Natriumhydrogenphosphat 1,4% gelöst. Die Patienten werden aufgefordert, die Lösung möglichst bis zur Operation in der Blase zu belassen, mindestens aber eine halbe Stunde. Bei Patienten mit einliegendem Dauerkatheter wird dieser für diese Zeit verschlossen, so dass die Lösung nicht abfließen kann.

Für die praktische Durchführung der ALAFE wird das konventionelle zystoskopische Instrumentarium benutzt, ergänzt um einige spezielle Komponenten. In der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck wurde das „D-LIGHT-System“ der Firma KARL STORZ GmbH & Co KG, Tuttlingen angewandt. Auch andere Firmen bieten ein solches System an. Es handelt sich hierbei um eine modifizierte Xenon-Lampe, welche zur Gewebearregung Licht im blauen Spektralbereich bei einer Wellenlänge von 375 bis 440 nm emittiert. Die Lichtquelle kann auch für die konventionell durchzuführende Weißlichtendoskopie (WLE) verwendet werden. Im Weißlichtmodus wird die Lichtleistung auf 10% der maximal verfügbaren Leistung reduziert, damit der Untersucher vor einer Überstrahlung beim Umschalten vom Fluoreszenzmodus auf den Weißlichtmodus geschützt wird.

In die Lichtquelle ist ein sogenannter Anregungsfilter integriert. Dieser ermöglicht eine hohe Lichttransmission im violetten Spektralbereich bei weitgehender Blockung des Lichtes aus dem restlichen sichtbaren Bereich. Der Anregungsfilter ist in der Lichtquelle auf ein Filterrad montiert, so dass eine einfache Umschaltmöglichkeit zwischen ALAFE und WLE besteht. Das Umschalten kann sowohl von Hand als auch über einen Fußschalter ohne Zeitverzögerung erfolgen. Über ein spezielles Fluidlichtleiterkabel (Firma KARL STORZ GmbH & Co KG, Tuttlingen) wird das Weißlicht bzw. Fluoreszenzlicht zur Endoskopoptik übertragen.

Zur Betrachtung der Fluoreszenz ist eine spezielle Zystoskop – Optik mit integriertem Beobachtungsfilter nötig. Bei der ALAFE reduziert der Filter das vom Gewebe diffus zurückgestreute blaue Anregungslicht, lässt jedoch gleichzeitig das rote Fluoreszenzlicht transmittieren. Der Kontrast zwischen reflektiertem blauem Licht (normales Gewebe) und rot fluoreszierendem malignem Gewebe wird dadurch verstärkt.

Die Visualisierung des Fluoreszenzbildes erfolgt über eine spezielle CCD – Kamera (Tricam[®] SL PDD, Firma KARL STORZ GmbH & Co KG, Tuttlingen). Bei den CCD – Kameras wird das Lichtsignal über drei Sensorchips für die drei Grundfarben in elektrische Signale umgewandelt. Der Blau-Kanal registriert hauptsächlich das zurückgestreute Anregungslicht, der Rot-Kanal die Porphyrinfluoreszenz. Der Kameracontroller wandelt die elektrischen Signale in ein proportionales Spannungssignal und damit in ein Farbbild auf dem Monitor um. Mit einem herkömmlichen Videorekorder kann dieses kontinuierlich dokumentiert werden. Abbildungsbeispiele sind im Anhang in Kapitel 7.1 dargestellt.

1.5 Therapie des Harnblasenkarzinoms

1.5.1 Die transurethrale Elektroresektion

Der Eckstein für die Diagnose und Therapie des Blasenkarzinoms ist die transurethrale Elektroresektion (TUR) des Tumors. Die therapeutische Resektion entfernt nicht nur sichtbare Tumoren, sondern stellt darüber hinaus Material zur histologischen Untersuchung bereit. Diese gibt Informationen zur Tumorausdehnung, zur Gradeinteilung und zur Klassifikation durch das TNM – System. Eine sorgfältige Inspektion der gesamten Blasenschleimhaut, der gesamten Harnröhre einschließlich des prostatistischen Anteils und der Kontrolle des Urinaustoßes aus den Harnleiterostien ist Basis des therapeutischen Handelns. Areale mit papillären Anteilen sowie mit Erythem, das auf ein Carcinoma in situ hinweisen kann, werden anschließend mit einer elektrischen Schlinge reseziert [Holzbeierlein et al. 2000, Jocham 2003]. Nach der Abtragung des exophytischen Anteils und seiner Gewinnung mittels Blasenspülung folgt die gesonderte Resektion des Tumorgundes bis ins sichtbar gesunde Gewebe hinein. Eine weitere Resektion sollte aus der unmittelbaren Umgebung des Tumors erfolgen. Dieses Vorgehen wird differenzierte TUR genannt und ermöglicht eine separate histologische Untersuchung [Bichler et al. 1982]. Dadurch ist eine exakte Aussage über die flächenhafte Ausdehnung und Tiefeninfiltration des Tumors möglich. Da in 10-30% der Fälle mit einer Tumorpersistenz gerechnet werden muss, erfolgt nach 1 – 6 Wochen eine Nachresektion [Klän et al. 1991, Köhrmann et al. 1994]. In dieser Zeit bildet sich intra- und perivesikal Granulations- und Narbengewebe, welches eine erneute Resektion erlaubt.

Die TUR kann unter kurativen oder palliativen Zielsetzungen indiziert sein. Eine kurative Zielsetzung wird bei den oberflächlichen Blasentumoren angestrebt, also in den Stadien Ta und T1. Sie kann dabei alleine oder in Kombination mit anderen Verfahren wie der Elektrokoagulation oder Laserbehandlung zur thermischen bzw. photodynamischen Tumorzerstörung eingesetzt werden. Bei fortgeschrittenem Tumorwachstum dient sie unter palliativer Zielsetzung zur Beseitigung kapazitätsmindernder

Tumormassen, zur Stillung von Blutungsquellen und zur Verbesserung des Harnabflusses. Aufgrund ihrer schlechten Prognose und frühen Lymphknotenmetastasierung können muskelinvasive Tumoren ab dem Stadium T2 mit der TUR alleine nicht geheilt werden. Diese stellen vielmehr eine Indikation zur radikalen Zystektomie dar, welche auch für therapierefraktäre T1-G3-Rezidive im Einzelfall diskutiert werden muss [Bichler et al. 1982, Jocham 2003].

1.5.2 Adjuvante Therapie zur Rezidivprophylaxe

50 bis 70% der oberflächlichen Harnblasenkarzinome zeigen im Verlauf eines oder mehrere Rezidive [Rübben und Otto 1993, Holzbeierlein und Smith 2000, Jocham 2003]. In einem Kollektiv mit Hochrisikopatienten zeigten sogar 90% der Patienten innerhalb von 15 Jahren mindestens ein Rezidiv [Herr 2000]. Rezidive, die innerhalb von drei bis vier Monaten nach der Erstresektion auftreten, werden jedoch einer unvollständigen Entfernung des Ersttumors zugerechnet [Helpap 1989]. Drei Hypothesen versuchen die Rezidivhäufigkeit zu erklären [Rübben und Otto 1993]:

- Koinzidenz superfizialer Karzinome mit Präneoplasien (Dysplasien, Carcinoma in situ)
- iatrogen bedingte Tumorzellaussaat während der TUR und intraepitheliale Implantation der Tumorzellen
- fortgesetzte Exposition bekannter oder unbekannter Karzinogene.

Aufgrund der hohen Rate von Rezidiven sind Maßnahmen zur Rezidivprophylaxe notwendig. Ziel ist die Vermeidung oder Zerstörung von Tumorrezidiven sowie die Vermeidung einer Tumorprogression durch die Zerstörung der nach der TUR verbleibenden Tumorherde bzw. des Carcinoma in situ.

Methode der Wahl ist die intravesikale Instillationstherapie. Sie ist indiziert bei Patienten mit rezidivierenden pTa - Tumoren oder pT1G1-2 - Tumoren sowie bei primären pT1G3 - Tumoren. Ausgenommen sind unifokale pTaG1 – Primärtumoren wegen ihres geringen Rezidivierungsrisikos [Jocham 2003]. Beim Carcinoma in situ stellt die Instillationstherapie mit abgeschwächten Bacillus – Calmette – Guérin (BCG) die effektivste Therapieform dar, welche am Urothel und in den regionalen Lymphknoten eine granulomatös – entzündliche Reaktion bewirkt und die Produktion von Zytokinen und aktivierten Killerzellen stimuliert [Böhle et al. 1990, Lamm 1992, Böhle 1994]. Im deutschsprachigen Raum werden vor allem die Chemotherapeutika aus der Antibiotikagruppe Mitomycin C und Doxorubicin sowie BCG als Immuntherapeutikum angewandt. In mehreren prospektiv - randomisierten Studien zeigte sich eine Überlegenheit der BCG – Therapie hinsichtlich der rezidivfreien Zeit und des Progressionsverhaltens [Martinez-Pineiro et al. 1990, Lamm et al. 1991, Malmström et al. 1999] – vor allem bei Hochrisikoprofil – Tumoren. In einer Studie mit einem hohen Anteil an TaG1-2 - Tumoren zeigte BCG keinen Vorteil gegenüber Mitomycin C [DeBruyne et al. 1992].

Einen Überblick über die gebräuchlichen Dosierungen und Applikationsschemata gibt Tabelle 5:

	Induktionstherapie	Erhaltungstherapie
BCG: z.B. Connaught 120mg in 50ml NaCl	6 Wochen 1x/Woche	3 Wochen 1x/Woche alle 6 Monate für 3 Jahre
Mitomycin C 20mg in 20ml Aqua dest.	6-8 Wochen 1x/Woche	11 Monate 1x monatlich
Epirubicin 50mg in 50ml NaCl	4 Wochen 1x/Woche	11 Monate 1x monatlich

Tabelle 5: Applikationsschemata der in Deutschland gebräuchlichen adjuvanten Instillationstherapien (nach Eichenauer 2003)

Ein weiteres Verfahren zur Rezidivprophylaxe stellt die Photodynamische Therapie (PDT) dar. Bei diesem Verfahren wird eine Faseroptik durch ein Standardzistoskop in die Blase eingeführt. Unter Sichtkontrolle wird ein ballonförmiger Applikator positioniert. Durch ein geeignetes Streumedium im Applikator wird das gebündelte Licht wieder aufgeweitet [Beyer 1996]. Das Laserlicht aktiviert bei einer charakteristischen Wellenlänge einen Photosensibilisator. Der häufigste verwendete Photosensibilisator ist Photofrin[®], ein Hämatoporphyrinderivat. Dieser reichert sich durch Endozytose in hydrophoben Zellmembranen an, dem vermutlichen Wirkungsort des Verfahrens. Photofrin[®] erreicht 5-10 Stunden nach i.v. Applikation den höchsten Gewebespiegel. Es wird bereits 2-3 Tage vor der PDT – Behandlung verabreicht, da es sich zeigte, dass man so eine höhere Konzentration in Tumorgeweben im Vergleich zu gesundem Gewebe erreichen kann. Dadurch kann die Toxizität für das gesunde Gewebe gesenkt werden. Bei Lichtexposition reagiert der Photosensibilisator mit vorhandenem Sauerstoff. Dabei bilden sich Singulett-Sauerstoff, das Radikal des Sauerstoffs, und andere freie Radikale, die zytotoxisch wirken.

Die Lichtabsorption hängt von den charakteristischen Eigenschaften des Photosensibilisators ab. Daher wird für dieses Verfahren ein Laser als Lichtquelle verwendet, um gebündeltes Licht einer Wellenlänge zu applizieren. Am häufigsten wird rotes Licht benutzt, da dieses vor allem von Photofrin[®] absorbiert wird und nicht von intrazellulärem Häm oder Melanin. Es hat eine Eindringtiefe von circa 1 cm. Grünes Licht hat eine geringere Eindringtiefe (3-5 mm) und wird vor allem zur Therapie des CIS eingesetzt. Häufige Nebenwirkungen sind Blasenirritationen sowie eine generalisierte Phototoxizität der Haut für die Dauer von 8 Wochen. Im Rahmen einer Überdosierung kann eine Kapazitätsminderung der Blase durch Schrumpfung auftreten.

Bei der Therapie des CIS konnten Ansprechraten von bis zu 66% gezeigt werden mit einem anschließenden mittleren rezidivfreien Intervall von 37-84 Wochen [McClellan 2000].

Im Vergleich zu den oben genannten Instillationstherapeutika greift die PDT an einer anderer Stelle (Zellmembran) die Tumorzelle an. Daher stellt die bevorzugte Indikation für die PDT das anderweitig therapieresistente Carcinoma in situ dar [Jocham 2003].

1.6 Aktuelle Studienergebnisse der ALAFE in der Urologie

Die hohen Raten von 30-40% an Residualtumoren nach transurethraler Elektroresektion von Harnblasentumoren waren Anlass zur Durchführung prospektiv randomisierter Studien [Riedl et al. 2001, Filbeck et al. 2002, Kriegmair et al. 2002]. Nach Randomisation zur transurethralen Resektion mit der WLE oder mit der ALAFE erfolgte in den Studien 2-6 Wochen später eine Nachresektion. Als Zielparameter wurde der Anteil der bereits bei Erstresektion tumorfrei resezierten Patienten festgelegt. Alle Untersuchungen zeigten signifikante Vorteile zugunsten einer fluoreszenzgestützten transurethralen Resektion gegenüber der konventionellen Resektion unter Weißlicht.

	Residualtumoren nach ALAFE	Residualtumoren nach WLE
Kriegmair et al. 2002 p=0,031	32,7% 17 von 52 Patienten	53,1% 26 von 49 Patienten
Riedel et al. 2001 p=0,005	15,7% 8 von 51 Patienten	39,2% 20 von 51 Patienten
Filbeck et al. 2002 p<0,001	4,5% 4 / 88 Patienten	25,2% 26 / 103 Patienten

Tabelle 6: Gegenüberstellung der Studien von Kriegmair, Riedel und Filbeck bezüglich der Residualtumoren in der Nachresektion 2-6 Wochen nach ALAFE und WLE.

In einer anderen prospektiven Untersuchung wurde die Anwendung der 5 – ALA – Fluoreszenz – Endoskopie in einer zweiten Resektion 6 Wochen nach der konventionellen Weißlicht – Endoskopie untersucht. Bei 14 von 50 Patienten wurden Residualtumoren gefunden. Die Sensitivität der ALAFE wurde mit 77,8% und die Spezifität mit 33% berechnet. Der hohe Anteil an falsch-positiven Biopsien erklärte sich durch die entzündlichen und narbigen Veränderungen in den vorher resezierten Tumorarealen. Bei sieben Patienten konnten jedoch an anderen Stellen in der Blase Tumoren aufgrund positiver ALA – Fluoreszenz entdeckt und entfernt werden. Die Autoren zogen den Schluss, die ALAFE bereits bei der Primärresektion einzusetzen [Filbeck et al. 1999a].

1.7 Ziel der Arbeit

Die Aminolävulinsäure (ALA) – induzierte Fluoreszenz – Endoskopie scheint eine vielversprechende Methode auf dem Weg zu einer verbesserten Tumordetektion und –resektion zu sein. In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob sich die ermutigenden Ansätze bezüglich der Tumorsensitivität in der klinischen Alltagspraxis widerspiegeln und ob sich bei den bisher behandelten Patienten bereits positive Einflüsse abzeichnen.

Der nachfolgenden Untersuchung liegen folgende Fragestellungen zu Grunde:

1. Wie hoch waren die Sensitivität und die Spezifität der ALA – Fluoreszenz – Endoskopie (ALAFE) unter alltagspraktischen Bedingungen und im Vergleich zur konventionellen Weißlicht – Endoskopie?
2. Welche Faktoren nahmen Einfluss auf die rezidivfreie Zeit?
3. Zeigte sich eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit nach Anwendung der ALAFE?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Es wurden die Akten aller 795 Patienten eingesehen, die in der Urologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck ab 1994 in der Blase zystoskopisch untersucht oder behandelt wurden. In die Studie wurden 199 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum 01/1994 bis 06/1998 in dieser Klinik wegen eines oberflächlichen Blasenkarzinoms behandelt wurden.

Die für die Studie relevanten Daten wurden aus den Patientenakten anhand des Anamnesebogens, des Operationsberichtes und des histologischen Befundes erhoben. Die Dokumentation erfolgte mittels eines Erhebungsbogens (siehe Anhang Kapitel 7.2). Jede Tumorresektion wurde hierbei als ein eigener Fall dokumentiert, so dass bei einem Patienten bei Auftreten eines Rezidives jedes Tumorereignis einzeln und im Vergleich mit vorausgegangenen oder nachfolgenden Fällen analysiert werden konnte.

Insgesamt wurden 299 Fälle im Erhebungszeitraum dokumentiert (\bar{x} 1,55 Fälle pro Patient [Minimum 1, Maximum 6]). Bei 66,6% der behandelten Fälle wurde nur einmal im Erhebungszeitraum eine Tumorresektion vorgenommen. Eine detaillierte Übersicht gibt Tabelle 7:

	Häufigkeit	gültige Prozente	kumulierte Prozente
Fallnummer 1	199	66,6	66,6
2	58	19,4	86,0
3	29	9,7	95,7
4	9	3,0	98,7
5	2	0,7	99,3
6	2	0,7	100,0
Gesamt	299	100,0	

Tabelle 7: Übersicht Fallnummern (FN): FN 1 = erster Tumor im Erhebungszeitraum (entspricht Anzahl der beobachteten Patienten), FN 2-6 = 1.-5. Rezidiv im Erhebungszeitraum

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse zweier Behandlungsgruppen. Gruppe 1 wurde mit Hilfe der ALA – Fluoreszenz – Endoskopie (ALAFE) untersucht und behandelt, Gruppe 2 auf konventionelle Weise mittels Weißlichtendoskopie (WLE). Das Behandlungsverfahren wurde nach klinischen Gesichtspunkten festgelegt. Berücksichtigt wurden hierbei die Aspekte, ob Multifokalität erwartet werden konnte, bereits eine Tumorsektion vorausgegangen war, eine Tumorprogression oder ein hochgradig entdifferenzierter Tumor wahrscheinlich waren.

Das durchschnittliche Lebensalter betrug bei der ersten Behandlung in diesem Zeitraum 68,2 Jahre. Der jüngste Patient war 27 Jahre alt, der älteste 91 Jahre. 165 (82,9%) Patienten waren männlich, 34 (17,1%) weiblich.

2.1.1 Patienten in der ALAFE – Gruppe

In die ALAFE – Gruppe wurden insgesamt 47 Tumorsektionen eingeschlossen, die bei 42 Patienten durchgeführt wurden. Das Alter der Patienten betrug durchschnittlich 69,9 Jahre [40,5 – 91,1 Jahre, Median 70,6 Jahre]. Eine genaue Altersverteilung zeigt Abbildung 4.

Bei den Patienten handelte es sich um 30 Männer (71,4%) und 12 Frauen (28,6%). 34 Fälle (72,3%) wurden bei den Männern dokumentiert, 13 Fälle (27,7%) bei den Frauen.

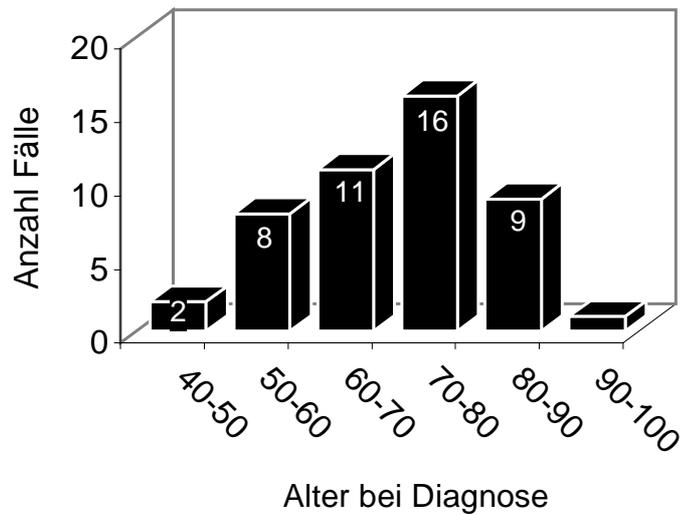


Abbildung 4: Altersverteilung der Fälle in der ALAFE – Gruppe zum Zeitpunkt der Tumorresektion

Eine Übersicht über die histologische Diagnose der resezierten Tumoren zeigen Tabelle 8 und Abbildung 5.

			Grading			Gesamt
			G1	G2	G3	
Stadium	Ta	Anzahl	4	10	2	16
		% der Gesamtzahl	8,5%	21,3%	4,3%	34,0%
	T1	Anzahl	0	4	6	10
		% der Gesamtzahl	0,0%	8,5%	12,8%	21,3%
	Cis	Anzahl	0	0	10	10
		% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	21,3%	21,3%
	Ta + Cis	Anzahl	0	0	2	2
		% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	4,3%	4,3%
	T1 + Cis	Anzahl	0	1	8	9
		% der Gesamtzahl	0,0%	2,1%	17,0%	19,1%
Gesamt	Anzahl	4	15	28	47	
	% der Gesamtzahl	8,5%	31,9%	59,6%	100,0%	

Tabelle 8: absolute und prozentuale Verteilung von T-Stadium und Grading der Tumoren in der ALAFE – Gruppe gemäß der histologischen Einteilung der UICC von 1997

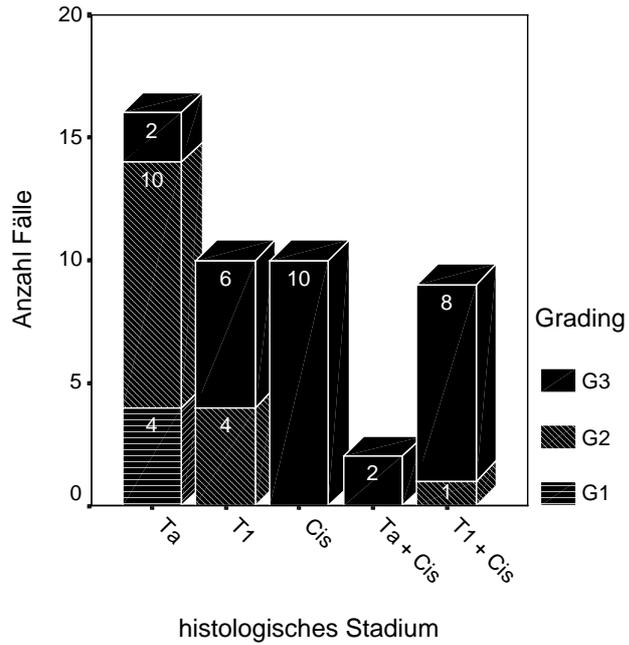


Abbildung 5: Übersicht über die Verteilung der histologischen Tumorstadien in der ALAFE – Gruppe

In 15 Fällen trat der Tumor unifokal auf, bei 32 Fällen (68,1%) multifokal.

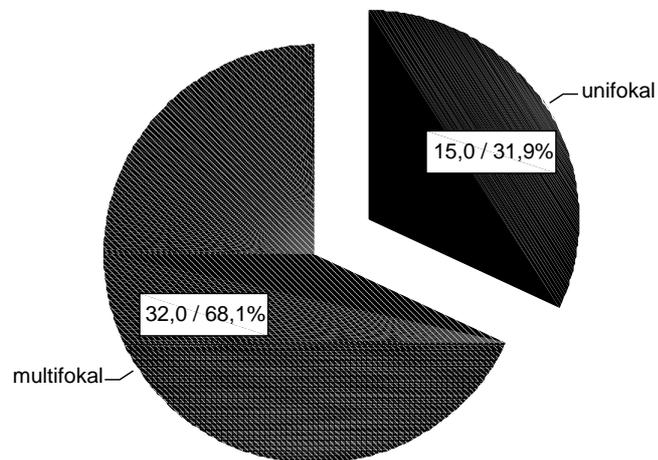


Abbildung 6: Anzahl und Anteil der uni- und multifokalen Tumorausbreitung

Bei 19 Patienten / Fällen handelte es sich um die erste Tumorresektion überhaupt. Bei den übrigen 28 Fällen handelte es sich um ein Tumorrezidiv.

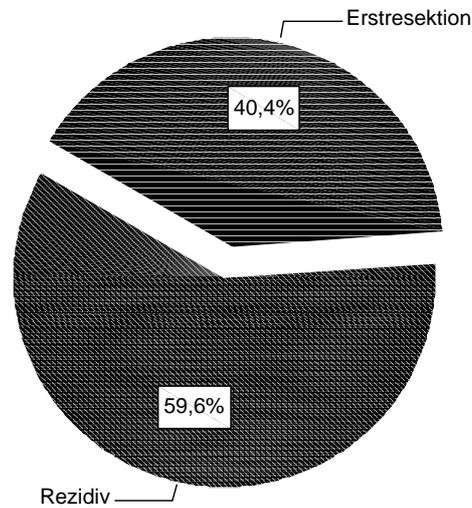


Abbildung 7: Anteilmäßige Verteilung der Erstresektionen und Rezidive in der ALAFE – Gruppe.

Eine detaillierte Übersicht, um das wievielte Rezidiv es sich handelt, zeigt Tabelle 9.

Rezidiv-Nummer	Häufigkeit	Prozent
0	19	40,4
1	12	25,5
2	7	14,9
3	4	8,5
4	2	4,3
5	1	2,1
9	1	2,1
10	1	2,1
Gesamt	47	100,0

Tabelle 9: Übersicht über die Rezidiv – Nummern: 0 = Erstresektion, 1 = 1. Rezidiv, 2 = 2. Rezidiv ... (Im Erhebungszeitraum wurden Patienten maximal sechsmal behandelt. Fallnummern größer 6 traten bei Patienten auf, die vor dem Erhebungszeitraum bereits behandelt worden waren.)

Eine Rezidivprophylaxe wurde in 24 Fällen im Anschluss an die Tumorsektion durchgeführt. Von den möglichen Verfahren wurden in dieser Patientengruppe die Bacillus – Calmette – Guérin – Prophylaxe (BCG) und die Photodynamische Therapie (PDT) angewandt. In 3 Fällen ließ sich nicht ermitteln, welche Prophylaxe die Patienten erhalten haben.

		Anzahl Fälle	Prozent
Rezidivprophylaxe	keine	20	42,6
	BCG	20	42,6
	PDT	4	8,5
	nicht bekannt	3	6,4
Gesamt		47	100,0

Tabelle 10: Übersicht über die Rezidivprophylaxe nach der Tumorsektion. Die PDT wurde im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführt.

2.1.2 Patienten in der Weißlicht – Gruppe

Die Patienten in der Weißlicht – Gruppe wurden nach dem herkömmlichen Verfahren der transurethralen Tumorsektion (TUR) mit konventionellem Weißlicht ohne Verwendung der ALA – Fluoreszenz – Endoskopie behandelt. Es konnten insgesamt 252 Tumorsektionen in die Studie eingeschlossen werden, die an 182 Patienten durchgeführt wurden. Durchschnittlich ergab dies 1,47 Behandlungen pro Patient im Beobachtungszeitraum (Median 1, Minimum 1, Maximum 6).

Das Alter der Patienten betrug durchschnittlich 68,0 Jahre [27,8 – 91,0 Jahre, Median 69,6 Jahre]. Eine genaue Altersverteilung zeigt Abbildung 8.

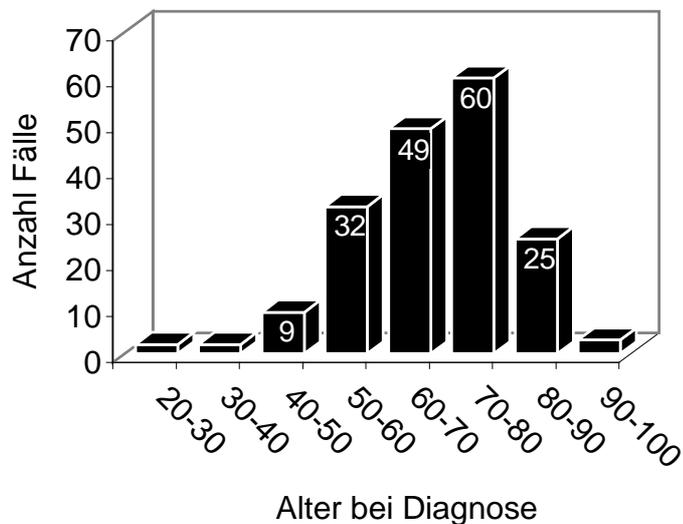


Abbildung 8: Altersverteilung der Fälle in der Weißlicht – Gruppe zum Zeitpunkt der ersten Tumorresektion im Erhebungszeitraum

Bei den Patienten handelte es sich um 149 Männer (81,9%) und 33 Frauen (18,1%). 207 Fälle (82,1%) wurden bei den Männern dokumentiert, 45 (17,9%) bei den Frauen.

Eine Übersicht über die histologische Diagnose der resezierten Tumoren zeigen Tabelle 11 und Abbildung 9:

			Grading			Gesamt
			G1	G2	G3	
Stadium	Ta	Anzahl	36	93	8	137
		% der Gesamtzahl	14,3%	37,1%	3,2%	54,6%
	T1	Anzahl	3	37	26	66
		% der Gesamtzahl	1,2%	14,7%	10,4%	26,3%
	Cis	Anzahl	0	2	20	22
		% der Gesamtzahl	0,0%	0,8%	8,0%	8,8%
	Ta + Cis	Anzahl	0	1	4	5
		% der Gesamtzahl	0,0%	0,4%	1,6%	2,0%
	T1 + Cis	Anzahl	2	3	16	21
		% der Gesamtzahl	0,8%	1,2%	6,4%	8,4%
Gesamt		Anzahl	41	136	74	251
		% der Gesamtzahl	16,3%	54,2%	29,5%	100,0%

Tabelle 11: absolute und prozentuale Verteilung von T-Stadium und Grading der Tumoren in der Weißlichtgruppe gemäß der histologischen Einteilung der UICC von 1997

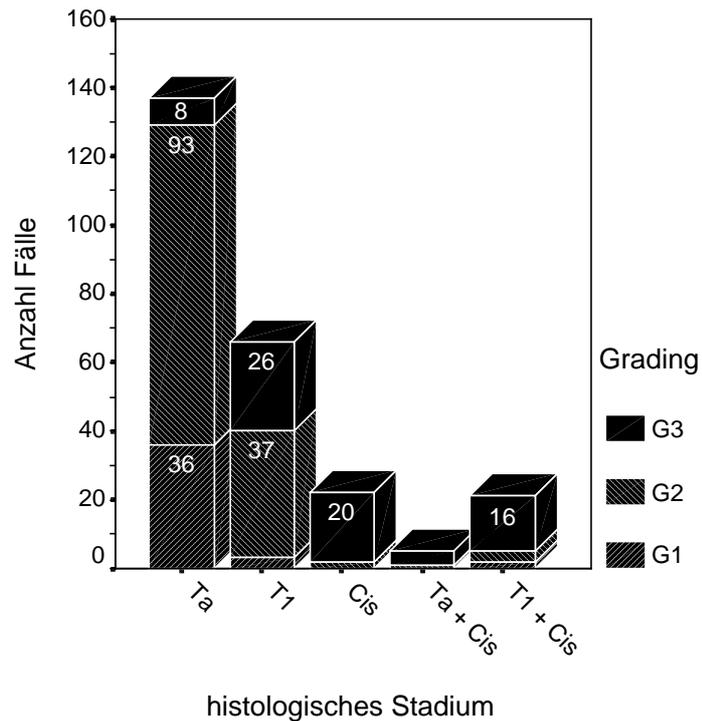


Abbildung 9: Übersicht über die Verteilung der histologischen Tumorstadien in der Weißlichtgruppe

In 95 Fällen traten die Tumoren unifokal auf, in 141 Fällen multifokal. In 16 Fällen konnte aufgrund der Dokumentation keine eindeutige Zuordnung getroffen werden.

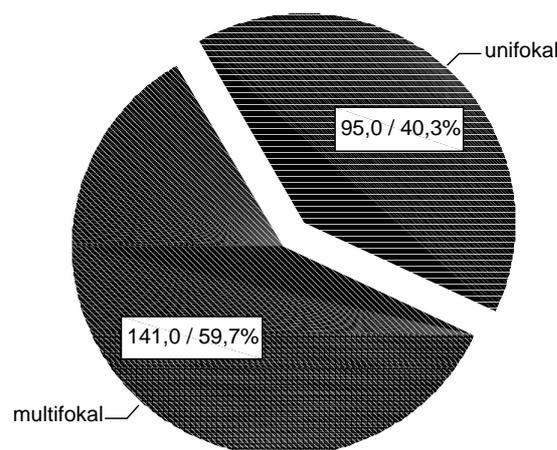


Abbildung 10: Anzahl und Anteil der uni- und multifokalen Tumorausbreitung

In 150 Fällen handelte es sich um die erste Resektion und in 101 Fällen um ein Rezidiv. Ein Fall ließ sich nicht klar zuordnen.

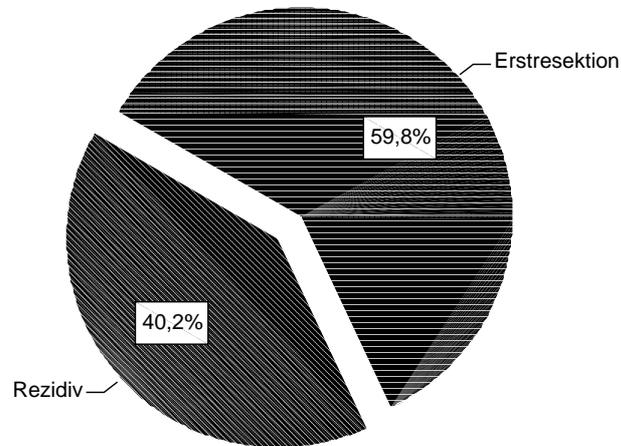


Abbildung 11: Anteilmäßige Verteilung der Erstresektionen und Rezidive in der Weißlichtgruppe

Eine detaillierte Übersicht, um das wievielte Rezidiv es sich handelt, zeigt Tabelle 12:

Rezidiv-Nummer	Häufigkeit	Prozent
0	150	59,5
1	54	21,4
2	26	10,3
3	11	4,4
4	4	1,6
5	3	1,2
6	2	0,8
8	1	0,4
9	1	0,4
Gesamt	252	100,0

Tabelle 12: Übersicht über die Rezidiv – Nummer: 0 = Erstresektion, 1 = 1. Rezidiv, 2 = 2. Rezidiv ... (Im Erhebungszeitraum wurden Patienten maximal sechsmal behandelt. Fallnummern größer 6 traten bei Patienten auf, die vor dem Erhebungszeitraum bereits behandelt worden waren.)

Eine Rezidivprophylaxe wurde in 157 Fällen im Anschluss an die Tumorresektion durchgeführt. Am häufigsten wurden die BCG – Prophylaxe und die PDT angewandt. Eine detaillierte Übersicht zeigt Tabelle 13:

		Anzahl Fälle	Prozent
Rezidivprophylaxe	keine	68	27,0
	BCG	116	46,0
	Mitomycin C	11	4,4
	Epirubicin	3	1,2
	BCG – Epirubicin	2	0,8
	PDT	25	9,9
	nicht bekannt	27	10,7
Gesamt		252	100,0

Tabelle 13: Übersicht über die Rezidivprophylaxe nach der Tumorresektion

2.1.3 Gegenüberstellung der Patienten in der ALAFE – Gruppe und der WLE – Gruppe

		ALAFE – Gruppe	WLE – Gruppe	
<i>Patienten n</i>		42	182	
<i>Fälle n</i>		47	252	
<i>Fälle Männer n</i>		34 (72,3%)	207 (82,1%)	nicht signifikant
<i>Fälle Frauen n</i>		13 (27,7%)	45 (17,9%)	
<i>Alter in Jahren</i>		Ø 69,9 [40-91]	Ø 68,0 [27-91]	
<i>Tumorstadium</i>	<i>Ta</i>	16 (34,0%)	137 (54,6%)	nicht signifikant
	<i>T1</i>	10 (21,3%)	66 (26,3%)	
	<i>CIS</i>	10 (21,3%)	22 (8,8%)	p<0,0001 ¹
	<i>Ta + CIS</i>	2 (4,3%)	5 (2,0%)	
	<i>T1 + CIS</i>	9 (19,3%)	21 (8,4%)	
<i>Tumorgrading</i>	<i>G1</i>	4 (8,5%)	41 (16,3%)	nicht signifikant
	<i>G2</i>	15 (31,9%)	136 (54,2%)	
	<i>G3</i>	28 (59,6%)	74 (29,5%)	
<i>unifokal</i>		15 (31,9%)	95 (40,3%)	p=0,20
<i>multifokal</i>		32 (68,1%)	141 (59,7%)	
<i>Ersttumoren</i>		19 (40,4%)	150 (59,8%)	p<0,006 ²
<i>Rezidive</i>		28 (59,6%)	101 (40,2%)	
<i>Prophylaxe:</i>	<i>keine</i>	20 (42,6%)	68 (27,9%)	p= 0,19
	<i>BCG</i>	20 (42,6%)	116 (46,0%)	
	<i>PDT</i>	4 (8,5%)	25 (9,9%)	
	<i>andere</i>	---	11 (6,4%)	
	<i>unbekannt</i>	3 (6,4%)	27 (10,7%)	

Tabelle 14: Übersicht über alle Patienten und Fälle in der ALAFE – Gruppe und der WLE – Gruppe. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden für die Häufigkeit von CIS und CIS – begleitenden Tumoren¹ und für Ersttumoren und Rezidive².

2.1.4 Ausschlusskriterien der Studie

Es wurden die Akten von 795 Patienten eingesehen, die im Rahmen eines Blasenkarzinoms oder einer anderen Erkrankung zystoskopisch untersucht und behandelt wurden. Beispiele hierfür sind oberflächliches und invasives Blasenkarzinom, Kontrolluntersuchungen nach transurethraler Blasenresektion, Harnleitererkrankungen, Prostatakarzinom, Nierentumoren, Erkrankungen und Tumoren außerhalb der Blase (z.B. im Rahmen von Staginguntersuchungen bei Rektumkarzinom oder gynäkologische Tumoren).

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die ein oberflächliches Blasenkarzinom hatten und darüber hinaus eine Beteiligung des oberen Harntraktes (Nierenbecken oder Harnleiter), ebenso Patienten mit Fernmetastasen, ferner Patienten, bei denen keine vollständige Datenerhebung möglich war (z.B. bei in anderen Kliniken durchgeführten Erstresektionen bzw. unbekanntem Verlaufsdaten).

Insgesamt wurden von den 795 Patienten 596 nicht in die Studie eingeschlossen. Eine detaillierte Übersicht über die Ausschlussgründe zeigt Tabelle 15.

invasiv wachsende Blasentumoren	Anzahl
Blasenkarzinom Stadium T1 M1	1
Blasenkarzinom Stadium T2	113
Blasenkarzinom Stadium T3	44
Blasenkarzinom Stadium T4	20
andere urologische Gründe	
begleitender oder solitärer Harnleiter – Tumor	35
begleitender oder solitärer Harnröhren – Tumor	5
begleitender oder solitärer Nierenbecken – Tumor	23
Nierenzellkarzinom	2
Prostatakarzinom	30
Ausschluss eines Blasentumors	190
Tumordiagnose vor dem Erhebungszeitraum	32
Tumordiagnose nach dem Erhebungszeitraum	12
andere Gründe	
unvollständige Datenlage	48
Collumkarzinom – Metastase in der Blase	1
Colonkarzinom – Metastase in der Blase	1
Sonstige	39

Tabelle 15: Übersicht über Indikation zur Zystoskopie, Ausschlussgründe und andere Erkrankungen bei den 596 Patienten, die nicht in die Studie aufgenommen wurden.

2.2 Methoden

2.2.1 Erhebungsbogen

Die Daten der Patienten, die in die Untersuchung eingeschlossen wurden, wurden in einem standardisierten Erhebungsbogen dokumentiert. Auf der ersten Seite wurden die allgemeinen Daten der Patienten erfasst, die für alle Fälle gültig waren. Auf Seite 2 und 3 wurden die Daten jeweils einer Tumorbehandlung erfasst. Für jede weitere Tumorbehandlung wurde als neuer Fall erneut Seite 2 und 3 verwendet. Der vollständige Erhebungsbogen ist im Anhang in Kapitel 7.2 abgebildet.

2.2.2 Kaplan – Meier – Schätzung der Überlebenszeit

Um die rezidivfreie Zeit der Patienten vergleichen zu können, wurde für die Studie das Kaplan – Meier – Verfahren zur Analyse der Überlebenszeit angewandt. Unter „Überlebenszeit“ sind sämtliche Wartezeiten auf Ereignisse zu verstehen, sofern die Beobachtung der entsprechenden Versuchseinheit mit dem Eintreten des Ereignisses endet [Trampisch und Windeler 2000]. Als „Versuchseinheit“ wurde in dieser Untersuchung ein Fall definiert, das heißt ein Tumorereignis bei einem Patienten. Als „Überlebenszeit“ wurde die rezidivfreie Zeit analysiert. Endpunkt war die zystoskopische Diagnose eines Rezidives.

Die Problematik dieser Art von Analyse besteht darin, dass nicht alle Patienten bis zum Endzeitpunkt der Nachbeobachtung im Februar 2002 ein Rezidiv hatten. Für derartige Fälle ist somit nur die Zeitdauer zwischen Beginn und Ende ihrer Beobachtung bekannt, also eine Mindestüberlebensdauer. Eine solche Beobachtung heißt zensiert [Trampisch und Windeler 2000].

Die Kaplan – Meier – Methode berücksichtigt die Informationen aller Fälle (d.h. auch die unvollständigen Angaben) so weit wie möglich [Weiß 1999]. Hierfür werden alle sicheren Daten für die rezidivfreie Zeit der Reihenfolge nach sortiert. Für jeden Zeitpunkt eines sicheren Ereignisses (in der Studie

ein Rezidiv) wird die Überlebenswahrscheinlichkeit für die verbleibenden Fälle ohne Rezidiv bis dahin berechnet. Für die zensierten Fälle, die zwischen zwei Zeitpunkte fallen, wird diese Wahrscheinlichkeit geschätzt. Zu einer Schätzung gehört stets auch die Angabe ihrer Genauigkeit. Mit dem Standardfehler kann das 95% - Konfidenzintervall berechnet werden. Um z.B. den Median zu schätzen, benötigt man nur einen Beobachtungszeitraum, innerhalb dessen mindestens die Hälfte der Patienten ein Rezidiv erleidet [Trampisch und Windeler 2000].

2.2.3 Logrank – Test

Neben der Schätzung von Überlebenszeiten für einzelne Grundgesamtheiten ist gerade in klinischen Studien häufig der Vergleich mehrerer Grundgesamtheiten von Interesse. Solche Grundgesamtheiten können z.B. aus Patienten bestehen, die sich durch die angewandte Therapie unterscheiden. Der wichtigste Test für diesen Vergleich ist der Logrank – Test.

Die typische Nullhypothese eines derartigen Vergleichs ist die Übereinstimmung der Verteilung der Überlebensfunktionen für zwei oder mehr Gruppen [Trampisch und Windeler 2000].

Die Analyse der Daten erfolgte mit dem Programm „SPSS für Windows“ Version 11.5.1 der Firma SPSS Inc.

3 Ergebnisse

3.1 Sensitivität und Spezifität

In den dokumentierten 299 Fällen wurden insgesamt 1088 Biopsien und Resektionen vorgenommen. Für alle Biopsien wurde einzeln dokumentiert, ob histologisch ein Tumor diagnostiziert wurde, ob unter Weißlichtbedingungen ein Tumorverdacht bestand und gegebenenfalls, ob ALA – Fluoreszenz vorlag. In 581 von 1088 Biopsien wurde ein Tumor diagnostiziert.

3.1.1 ALA – induzierte Fluoreszenz – Endoskopie (ALAFE)

In den 47 Fälle, die mit der ALA – Fluoreszenz – Endoskopie (ALAFE) behandelt wurden, wurden 185 Biopsien oder Resektionen vorgenommen. Das entspricht durchschnittlich 3,9 Biopsien [Minimum 1, Maximum 9] pro Zystoskopie. 104-mal wurde ein Tumor diagnostiziert, von denen 81 ALA – Fluoreszenz – positiv waren. Von den übrigen 81 waren 31 ALA – Fluoreszenz – negativ. Dies ergab eine Sensitivität von 77,9%. Die Spezifität betrug 38,3%.

Durch die in Verbindung mit der ALAFE durchgeführte Weißlicht – Endoskopie wurden von den 104 Tumoren 72 richtig erkannt. In 63 nicht auffälligen Gewebeproben wurde kein Tumor in der histologischen Untersuchung gefunden. Hieraus lässt sich eine Sensitivität von 69,2% und eine Spezifität von 77,8% für die WLE in der ALA – Gruppe berechnen.

	ALA +	ALA -	Weiß +	Weiß -
Tumor +	81	23	72	32
Tumor -	50	31	18	63

Tabelle 16: Vier – Felder – Tafel zur Bestimmung der Korrelation zwischen histologischer Diagnose und ALA – induzierter Fluoreszenz der dokumentierten Biopsien. (ALA +: ALA – induzierte Fluoreszenz im Resektionsareal; ALA -: keine ALA – induzierte Fluoreszenz im Resektionsareal; Weiß +: Verdacht auf Vorliegen eines Tumors in der WLE; Weiß -: kein Verdacht auf Vorliegen eines Tumors in der WLE; Tumor +: histologisch gesicherter Tumor im Resektionsmaterial; Tumor -: histologisch kein Tumor im Resektionsmaterial nachweisbar)

In 22 Biopsien wurden Tumoren gefunden, die in der WLE unauffällig waren, aber in der ALAFE positiv fluoreszierten. Durch die Ergänzung der Informationen aus beiden Verfahren konnten insgesamt 94 Tumorareale richtig entdeckt werden. Dies entspricht einer Gesamtsensitivität von 90,4%. Allerdings wurden in 10 Biopsien Tumoren gefunden, die sowohl in der WLE als auch in der ALAFE nicht gesehen wurden.

3.1.2 Weißlicht – Endoskopie (WLE)

In den 252 Fällen, die mit der konventionellen Weißlicht – Endoskopie (WLE) behandelt wurden, sind durchschnittlich 3,6 [Minimum 1, Maximum 9] Gewebeproben entnommen worden. Es fand sich in 903 Biopsien und Resektionen 477-mal Tumorgewebe. 440-mal wurde der Tumor als solcher während der Zystoskopie erkannt, 37-mal jedoch nicht. 332 Proben wurden entnommen, ohne dass der Verdacht auf einen Tumor vorlag. Entsprechend der dargestellten Ergebnisse berechnete sich eine Sensitivität von 92,2% und eine Spezifität von 79,2%.

	Weiß +	Weiß -
Tumor +	440	37
Tumor -	87	332

Tabelle 17: Vier – Felder – Tafel zur Bestimmung der Korrelation zwischen der histologischen Diagnose in der resezierten Gewebeprobe und dem Verdacht auf Vorliegen eines Tumors in der WLE. (Tumor +: histologisch gesicherter Tumor im Resektionsmaterial; Tumor -: histologisch kein Tumor im Resektionsmaterial nachweisbar; Weiß +: Verdacht auf Vorliegen eines Tumors in der WLE; Weiß -: kein Verdacht auf Vorliegen eines Tumors in der WLE)

3.2 Rezidivfreie Zeit

3.2.1 Rezidivfreie Zeit für alle Fälle

Einen ersten Überblick über die rezidivfreie Zeit aller dokumentierten Tumoren zeigt Abbildung 12. In der ALA – Gruppe konnte in 22 Fällen (46,8%) die rezidivfreie Zeit sicher bestimmt werden und somit ein sicherer Endpunkt für die Kaplan – Meier – Analyse. In der konventionellen Weißlichtgruppe war dies in 144 Fällen (57,1%) möglich. Für die übrigen Fälle wurden Verlaufskontrollen und Nachsorgeuntersuchungen analysiert und dokumentiert. Dabei wurde die letzte zystoskopische Untersuchung ohne Tumorverdacht oder –nachweis als unsicherer Endpunkt definiert. Diese Zeiträume gehen in die Analyse als zensierte Fälle ein. Ein Teil dieser Daten stammt freundlicherweise von den niedergelassenen Urologen aus dem Umkreis Lübecks.

Die mediane rezidivfreie Zeit in der mit der ALAFE behandelten Gruppe betrug 83 Wochen (95% Konfidenzintervall (KI): 37-129 Wochen), in der konventionell mit WLE behandelten Gruppe 81 Wochen (95% KI: 49-113 Wochen). Der längste beobachtete Zeitraum in der ALAFE – Gruppe betrug 272 Wochen, in der WLE – Gruppe 382 Wochen.

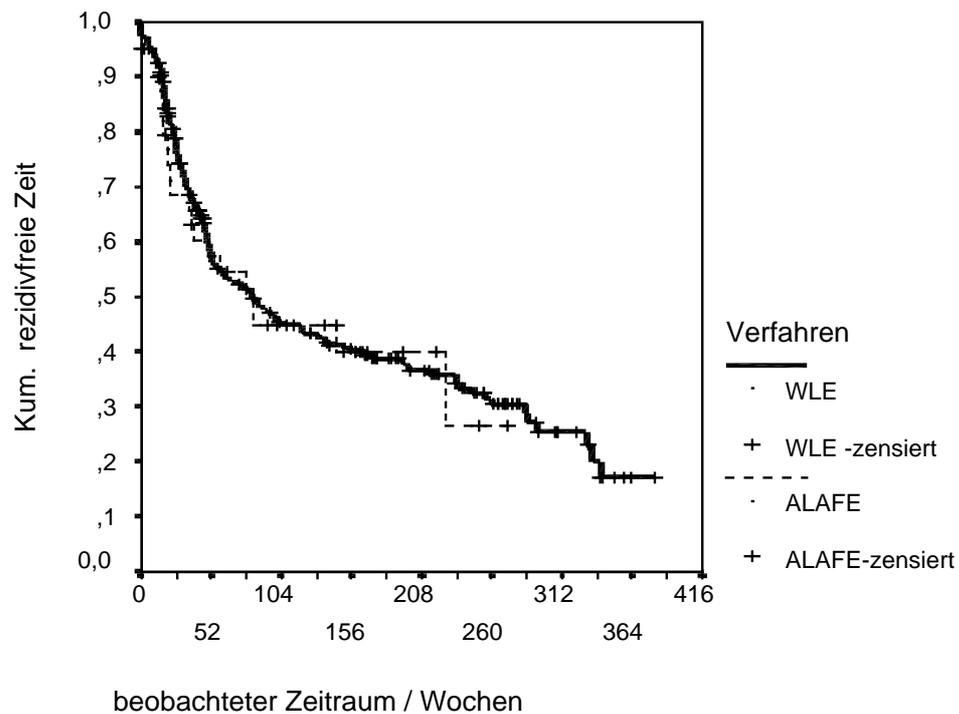


Abbildung 12: Kaplan – Meier – Analyse der rezidivfreien Zeit für die mit ALAFE und mit WLE behandelten Fälle.

Auffallend ist der steile Verlauf der Kurve in den ersten 1,5 Jahren. In beiden Gruppen traten zu diesem Zeitpunkt etwa in 50% der Fälle Rezidive auf. Danach verläuft die Kurve flacher. Nach 6,5 Jahren wird für 80% der Fälle ein Rezidiv erwartet.

3.2.2 Einfluss von T – Stadium und Grading auf die rezidivfreie Zeit

Der Einfluss des Tumorstadiums auf die rezidivfreie Zeit zeigte in Abbildung 13 eine dreigliedrige Verteilung bei Betrachtung aller eingeschlossener Fälle. Das Verhalten der Tumoren in den Stadien Ta + T1 erschien ähnlich. Die Tumoren im Stadium CIS unterschieden sich von diesen statistisch nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied lag zwischen den Tumoren im Stadium T1+CIS und denen in den Stadien Ta ($p < 0,0054$), T1 ($p < 0,0147$) und CIS ($p < 0,0062$) vor. Zu den Tumoren mit dem Stadium Ta+CIS ließ sich aufgrund der geringen Fallzahl ($n=7$) kein signifikanter Unterschied berechnen.

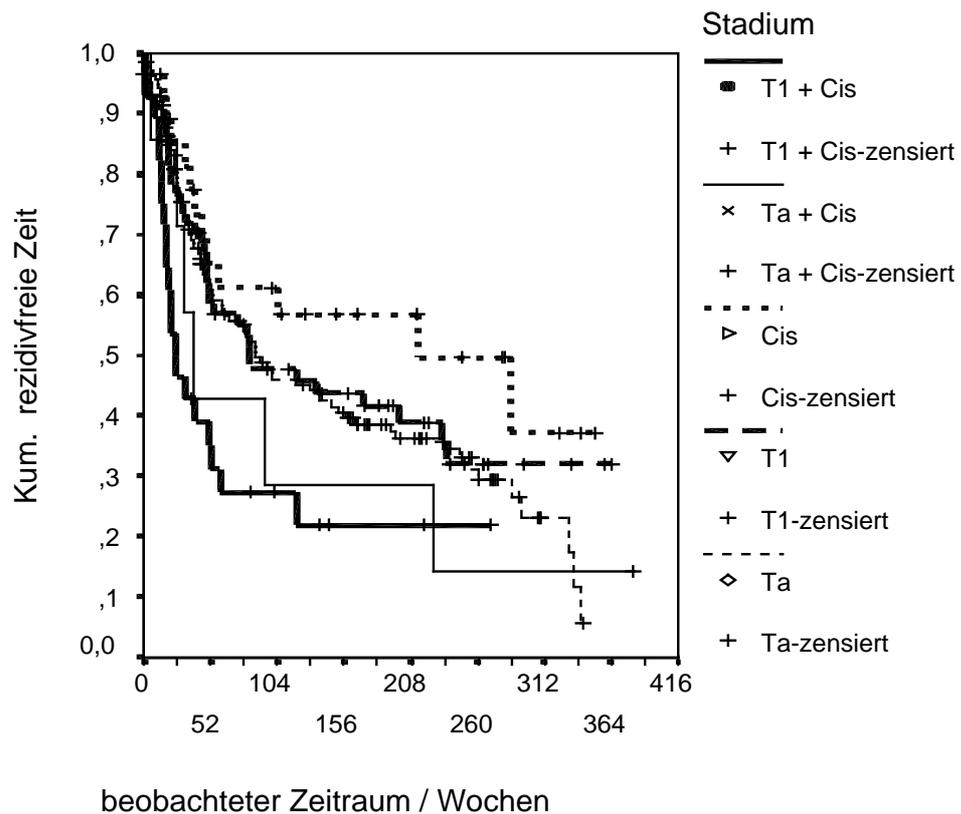


Abbildung 13: Kaplan – Meier – Analyse der rezidivfreien Zeit für alle Fälle im Erhebungszeitraum in Abhängigkeit vom Tumorstadium.

Bei Betrachtung der Kaplan – Meier – Analyse für die Behandlungsgruppen ALAFE und WLE zeigte sich ein deutlich unterschiedliches Verhalten. Um dieses genauer zu analysieren, wurden die Gruppen Ta und T1 – Tumoren, CIS – Tumoren und CIS begleitende Ta und T1 – Tumoren einzeln untersucht.

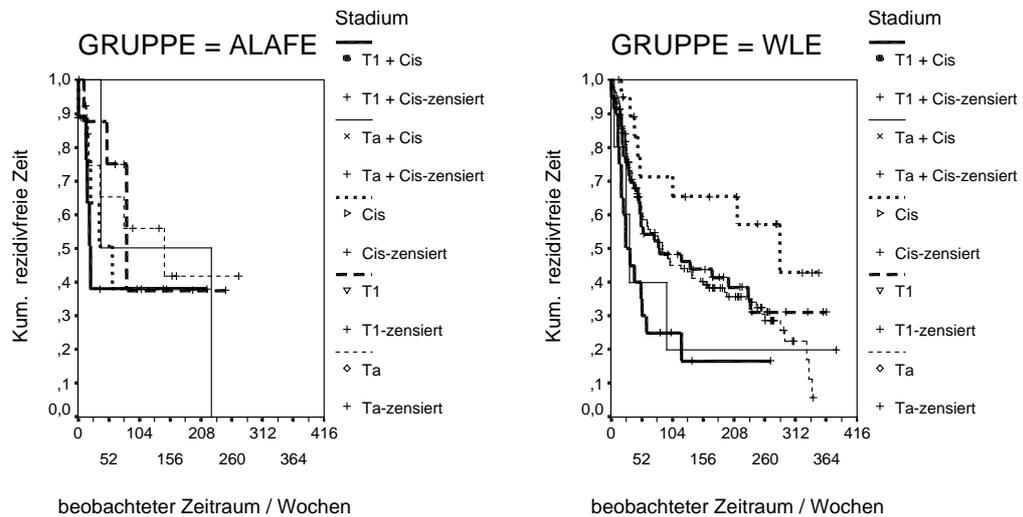


Abbildung 14: Kaplan – Meier – Analyse der rezidivfreien Zeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium für die Fälle, die mit der ALAFE (linke Abbildung, n = 47 Fälle) oder mit der WLE (rechte Abbildung, n = 252 Fälle) behandelt wurden.

Stadium Ta

Der Einfluss des Gradings G auf die rezidivfreie Zeit im Tumorstadium Ta zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die Hälfte der Fälle mit Tumoren im Stadium TaG1 zeigten nach 74 Wochen (95% KI: 0-209 Wochen) ein Rezidiv, im Stadium TaG2 nach 91 Wochen (95% KI: 50-132 Wochen) und im Stadium TaG3 nach 86 Wochen (95% KI: 0-203 Wochen). Abbildung 15 veranschaulicht dies grafisch.

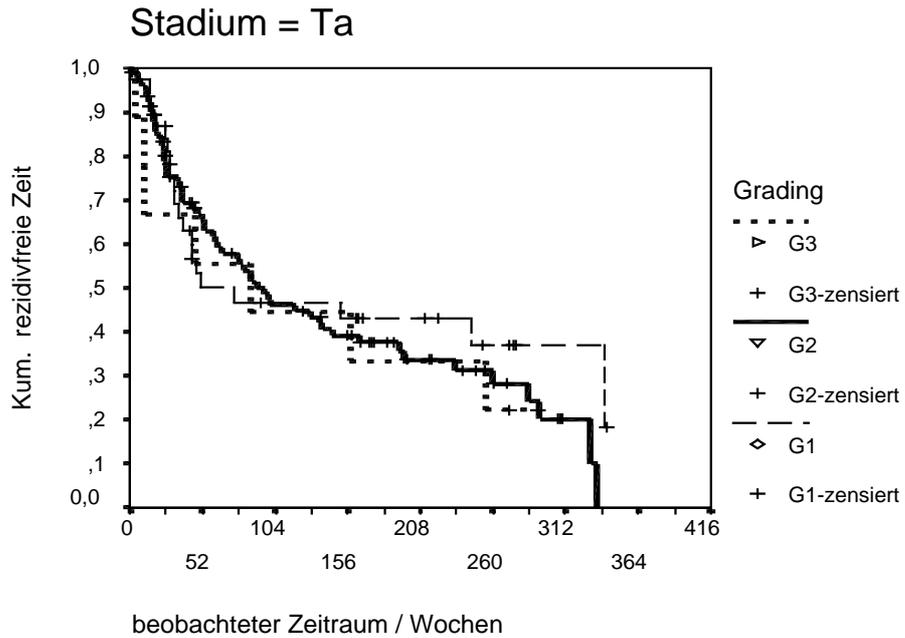


Abbildung 15: Kaplan – Meier – Kurve für alle Fälle (n=163) in dem Tumorstadium Ta in beiden Untersuchungsgruppen ALAFE und WLE

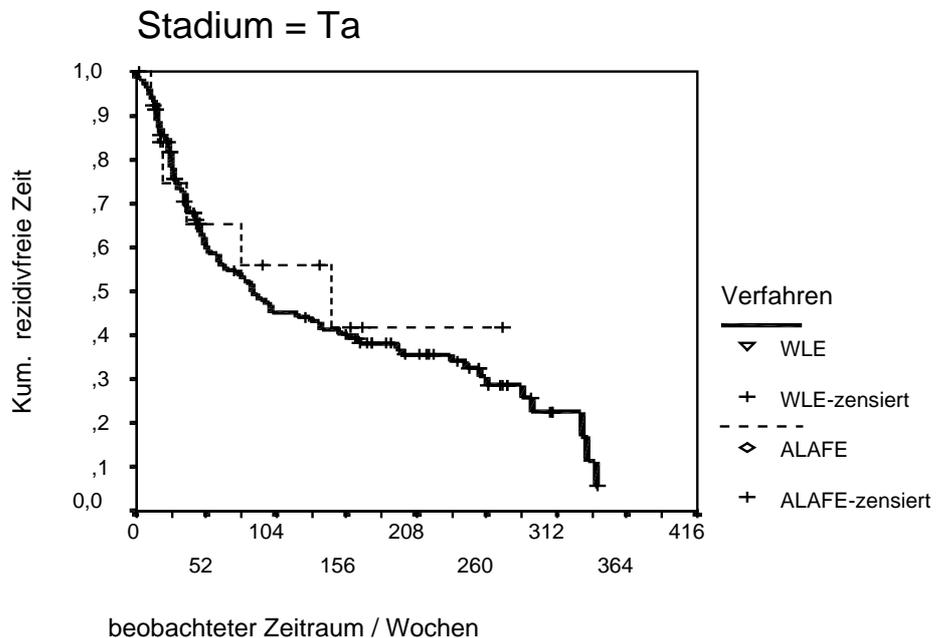


Abbildung 16: Vergleich der beiden Gruppen ALAFE und WLE mit der Kaplan – Meier – Analyse aller Fälle in dem Tumorstadium Ta G1-3. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Für die Untersuchungsgruppen ALAFE und WLE zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der rezidivfreien Zeit für alle Ta – Tumoren. Die mediane rezidivfreie Zeit betrug in der ALAFE – Gruppe 145 Wochen (95% KI: 0-309 Wochen) und in der WLE – Gruppe 86 Wochen (95% KI: 41-131 Wochen). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant, da in der ALAFE – Gruppe nur eine kleine Anzahl von sicheren Endpunkten vorlag (n=6). Abbildung 16 zeigt den Kurvenverlauf.

T1 Stadium

Für die Tumoren im Stadium T1 ergab sich für die rezidivfreie Zeit in Abhängigkeit vom Grad der Entdifferenzierung ein Unterschied zwischen T1G2 und T1G3 Tumoren. Die mediane rezidivfreie Zeit betrug für die G2 Tumoren (n=46) 171 Wochen (95% KI: 0-349 Wochen) und für die G3 Tumoren (n=32) 81 Wochen (95% KI: 44-119 Wochen). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. T1G1 Tumoren wurden insgesamt nur dreimal histologisch klassifiziert, so dass diese nicht in die Betrachtung eingingen.

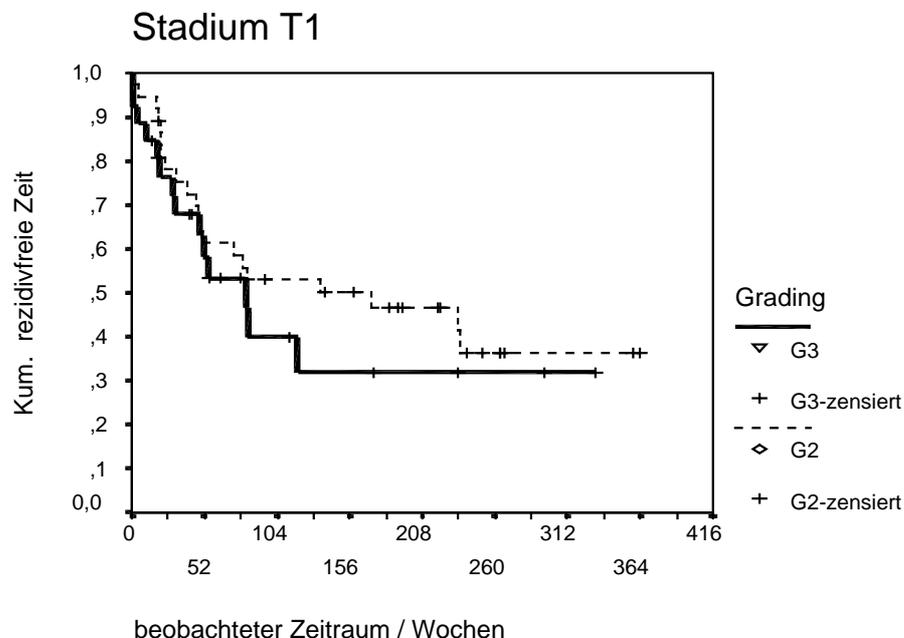


Abbildung 17: Einfluss des Gradings G auf die rezidivfreie Zeit für alle Fälle mit dem Tumorstadium T1. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den G1- (n=3, nicht abgebildet), G2- (n=46) und G3- (n=32) Tumoren.

Auch im T1 – Tumorstadium zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der ALAFE – Gruppe und der WLE – Gruppe, weder für alle Gradings G1-3 zusammengefasst, noch für die einzelnen Grade der Entdifferenzierung getrennt. In der ALAFE – Gruppe (n=10) lag die mediane rezidivfreie Zeit bei 83 Wochen (95% KI: 47-119 Wochen). In der WLE – Gruppe (n=71) betrug diese Zeit 81 Wochen (95% KI: 0-172 Wochen). Abbildung 18 veranschaulicht dies.

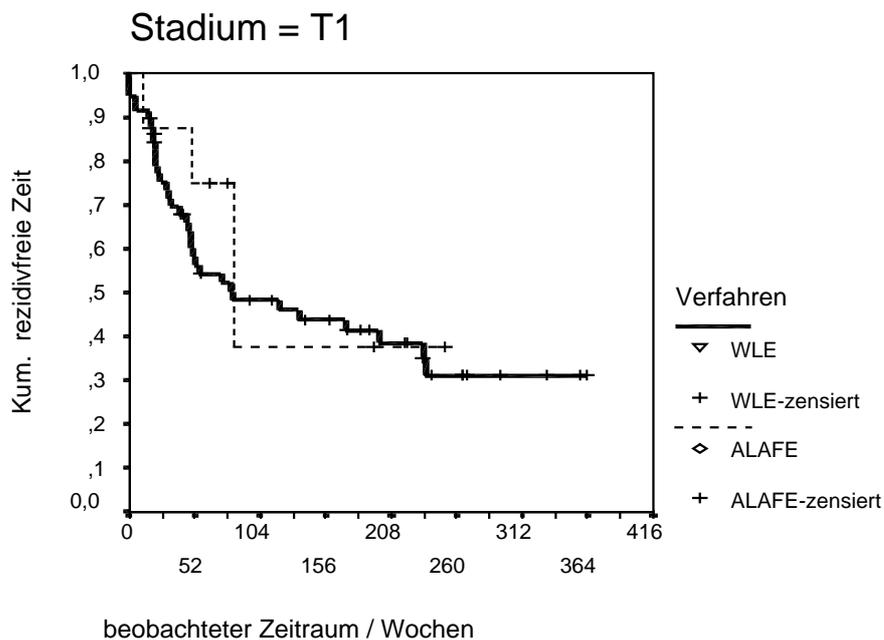


Abbildung 18: Vergleich der beiden Gruppen ALAFE (n=10) und WLE (n=71) mit der Kaplan – Meier – Analyse für alle Fälle im Tumorstadium T1 G1-3. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

3.2.3 Einfluss des multifokalen Auftretens auf die rezidivfreie Zeit

Bei den Fällen mit dem Tumorstadium Ta oder T1 G1-3 traten 99 Fälle (43%) unifokal auf und 116 Fälle (51%) multifokal. 14 Fälle ließen sich aufgrund der Datenlage nicht eindeutig einordnen und wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Datenanalyse zeigte, dass das uni- bzw. multifokale Auftreten des Tumors einen Einfluss auf das Rezidivverhalten zu haben scheint. Das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht ($p < 0,0522$). Die mediane rezidivfreie Zeit für multifokal aufgetretene Tumoren betrug 77 Wochen (95% KI: 46-108 Wochen), für unifokal aufgetretene 192 Wochen (95% KI: 85-300 Wochen).

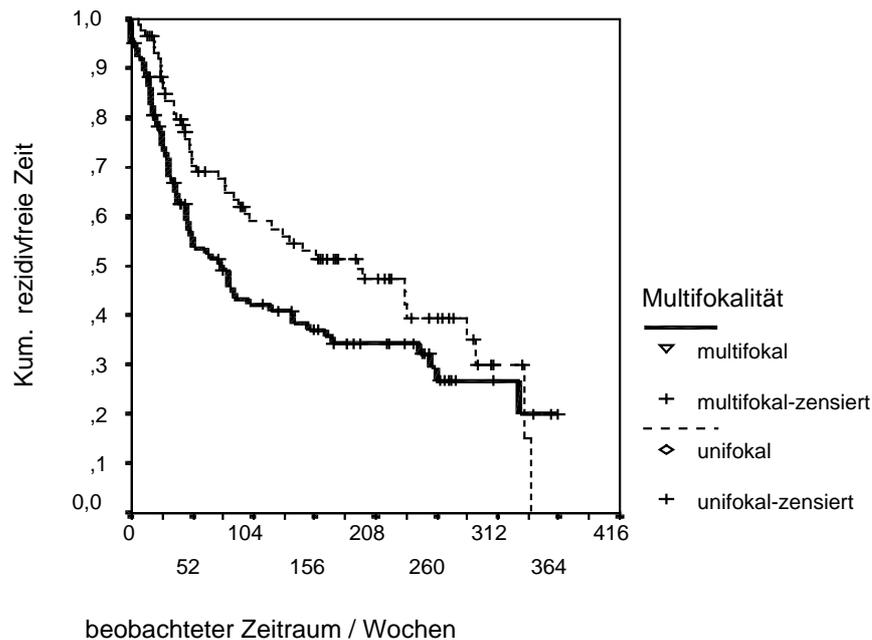


Abbildung 19: Einfluss des multifokalen Tumorwachstums auf die rezidivfreie Zeit für alle Ta oder T1 G1-3 Tumoren ($p < 0,0522$).

Die genauere Gruppenanalyse zeigte hierbei keinen signifikanten Einfluss des Tumorstadiums T ($p < 0,40$) oder des Gradings G1-3 ($p < 0,79$). Anschaulich machte dies der direkte Vergleich zwischen den Ta G1 Tumoren ($n=37$) und den T1 G3 Tumoren ($n=25$).

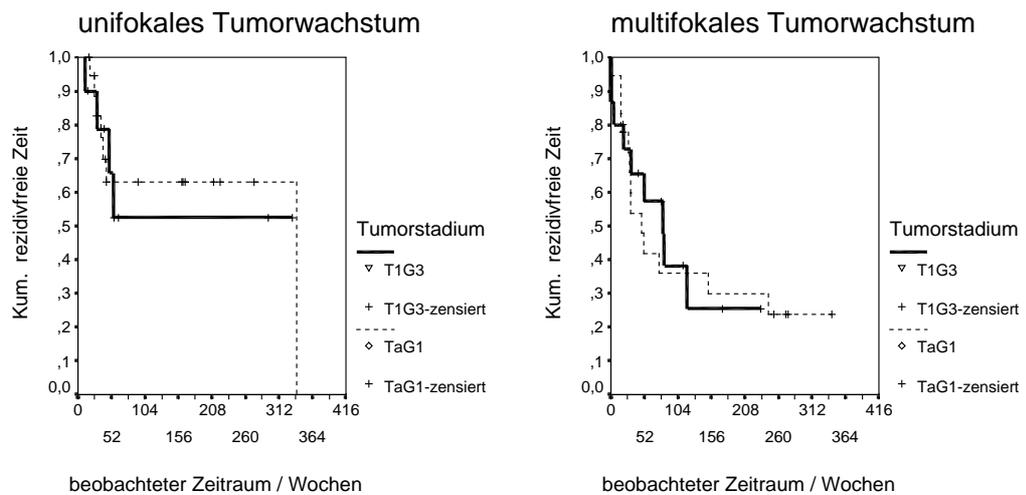


Abbildung 20: Einfluss des multifokalen Tumorwachstums auf die rezidivfreie Zeit. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Ta G1 und T1 G3 Tumoren in den Gruppen mit unifokalem Tumorwachstum (linke Abbildung) und multifokalem Tumorwachstum (rechte Abbildung).

3.2.4 Einfluss des Rezidivstatus auf die rezidivfreie Zeit

129 Fälle mit Tumoren in den Stadien Ta oder T1 wurden zum ersten Mal mittels TUR – Blase behandelt. Bei 99 anderen Fällen handelte es sich um ein Rezidiv, d.h. sie wurden bereits zu einem früheren Zeitpunkt tumorreseziert. Es zeigte sich dabei ein höchst signifikant unterschiedliches Verhalten bezogen auf die anschließende rezidivfreie Zeit. Diese betrug für die Fälle ohne vorherige Tumorresektion median 172 Wochen (95% KI: 74-239 Wochen) und für die Rezidiv – Fälle 46 Wochen (95% KI: 29-62 Wochen; $p < 0,0002$).

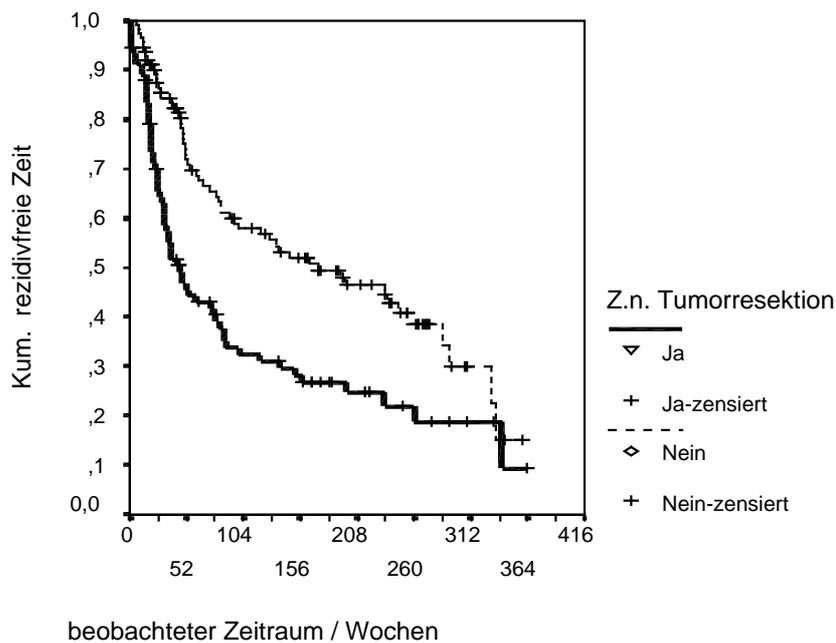


Abbildung 21: Einfluss des Rezidivstatus auf die rezidivfreie Zeit: Fälle mit einer bereits vorausgegangenen Tumorresektion hatten höchst signifikant früher ein erneutes Rezidiv als Fälle, bei denen es sich um die erste Tumorresektion handelte ($p < 0,0002$).

Dieser Unterschied bestätigte sich für die einzeln analysierten Gruppen Ta und T1 – Tumoren und G1-2 – Tumoren. Lediglich bei den G3 Tumoren wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht ($p < 0,13$). Eine genaue Interpretation war aufgrund der geringen Fallzahl dieser Gruppe ($n=9$ sichere Endpunkte für Ersttumoren und $n=5$ für Rezidive) nicht möglich.

Bei multifokal wachsenden Tumoren fiel ein signifikant häufigeres Auftreten von Rezidiven im Vergleich zu Fällen mit unifokal wachsenden Tumoren auf ($p < 0,00005$, Chi-Quadrat-Test).

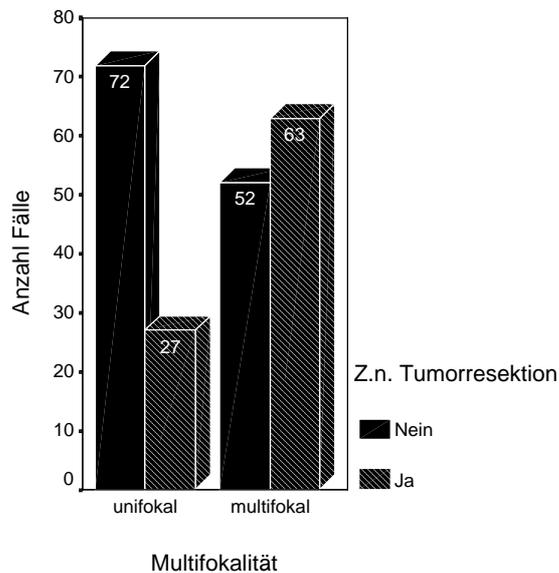


Abbildung 22: Übersicht über die Fallzahl mit unifokalem bzw. multifokalem Tumorwachstum in Abhängigkeit davon, ob es sich um eine Erstresektion oder ein Rezidiv handelte. Die Rezidivzahl war signifikant höher bei multifokal wachsenden Tumoren.

Bei den Fällen mit multifokalem Tumorwachstum hatte der Rezidivstatus einen höchst signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Zeit ($p < 0,0001$). Für Rezidive betrug die mediane Dauer 37 Wochen (95% KI: 20-54 Wochen) bis zu einem erneuten Rezidiv. 71% dieser Fälle zeigten ein solches. Bei erstmals resezierten Tumoren betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidives 245 Wochen (95 % KI: 128-362 Wochen). Bei diesen Fällen lag die Rezidivquote bei 37%.

Bei den Fällen mit unifokalem Tumorwachstum zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Zeit zwischen den erstmals resezierten Fällen und denen mit einem Rezidiv. Die mediane rezidivfreie Zeit betrug 192 Wochen (95% KI: 84-300 Wochen) für die erstdiagnostizierten Fälle bzw. 233 Wochen (95% KI: 0-467 Wochen; $p < 0,62$).

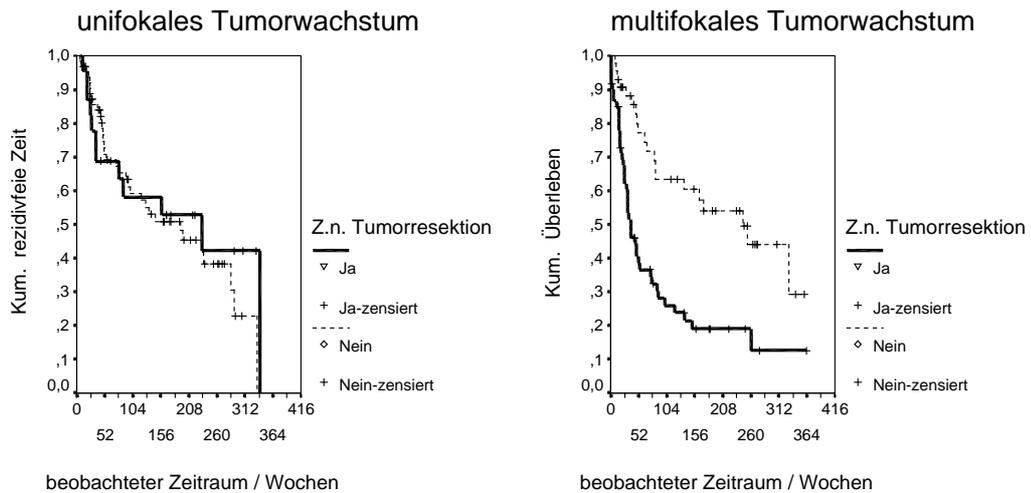


Abbildung 23: Einfluss des Rezidivstatus auf die rezidivfreie Zeit: Bei unifokal wachsenden Tumoren zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fällen mit erstmals resezierten Tumoren und denen, die ein Rezidiv hatten (linke Abbildung). Bei den multifokal wachsenden Tumoren war dieser Unterschied höchst signifikant ($p < 0,0001$; rechte Abbildung).

Beim Vergleich der erstmals resezierten Fälle hinsichtlich ihres unifokalen oder multifokalen Wachstums fand sich kein signifikanter Unterschied in der anschließenden rezidivfreien Zeit ($p < 0,32$). Bei den Fällen, die bereits eine Tumorresektion hinter sich hatten, erlitten die Fälle mit multifokal auftretenden Tumoren deutlich früher ein erneutes Rezidiv als die Fälle mit unifokalem Tumorwachstum ($p < 0,010$).

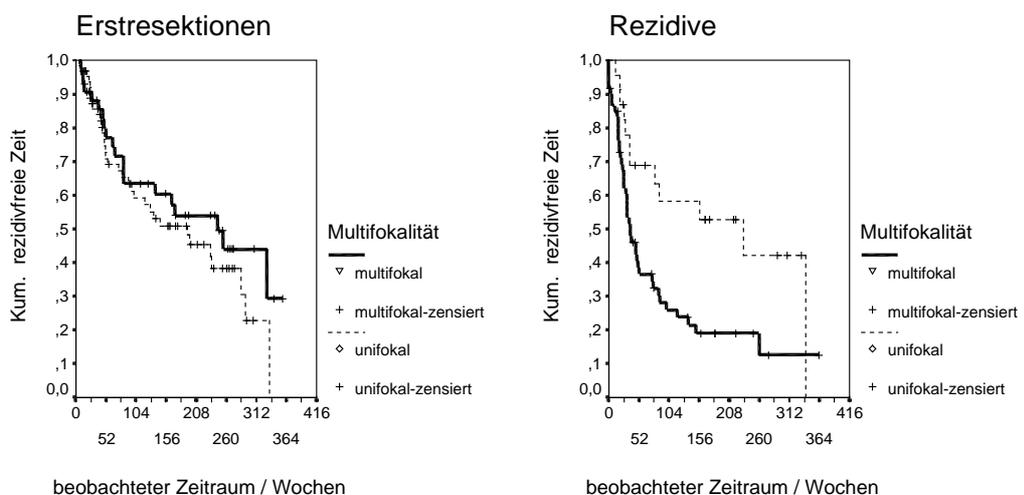


Abbildung 24: Einfluss des Rezidivstatus auf die rezidivfreie Zeit: Bei Erstresektionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen unifokal und multifokal wachsenden Tumoren (linke Abbildung). Bei Rezidiven war dieser mit $p < 0,010$ hoch signifikant (rechte Abbildung).

Hinsichtlich der Frage, ob es sich um das erste, zweite oder dritte Rezidiv handelte, fand sich kein signifikanter Einfluss der Rezidivanzahl auf die rezidivfreie Zeit. Es wurden bis zu 10 Rezidive dokumentiert, allerdings wurden die Fälle mit den Rezidivnummern 4 bis 10 in dieser Analyse nicht berücksichtigt, da ihre Fallzahl zu gering war.

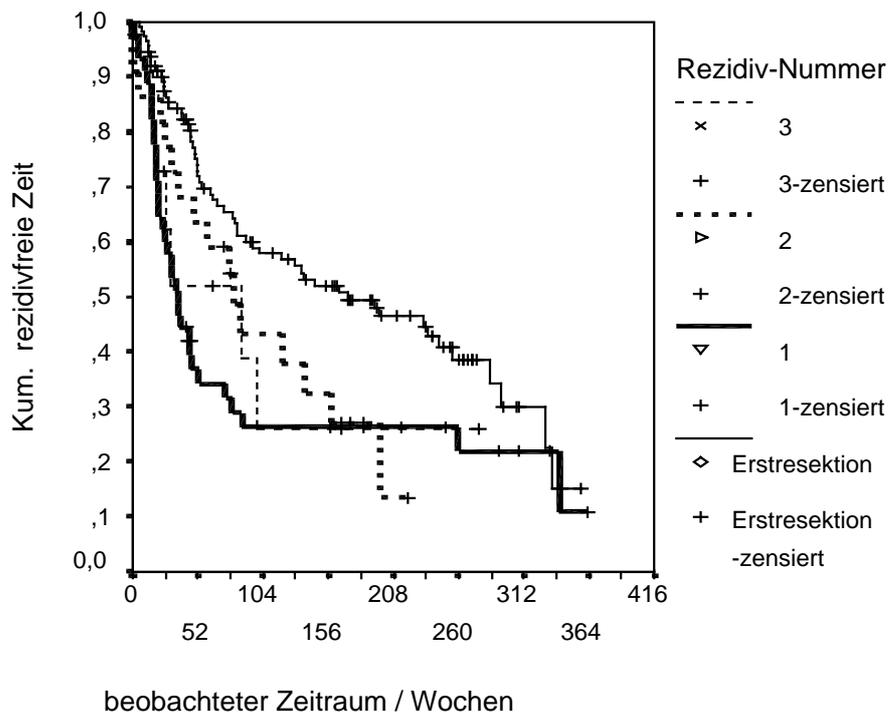


Abbildung 25: Einfluss der Rezidivnummer auf die rezidivfreie Zeit: es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem 1., 2. oder 3. Rezidiv ($p < 0,70$). Rezidivnummern > 3 wurden nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die zu erwartende rezidivfreie Zeit für Fälle mit multifokalen Ersttumoren etwa vergleichbar war zu den Fällen mit unifokal wachsenden Rezidivtumoren. Fälle mit unifokal wachsenden Ersttumoren hoben sich von diesen beiden Gruppen nicht ab. Jedoch zeigten Fälle mit multifokal wachsenden Rezidivtumoren ein deutlich kürzeres rezidivfreies Intervall im Verlauf. Das Verhalten der Rezidivtumoren war unabhängig von der genauen Anzahl der vorangegangenen Rezidive.

3.2.5 Einfluss der Rezidivprophylaxe auf die rezidivfreie Zeit

Einen Überblick über die eingesetzten Rezidivprophylaxen in Abhängigkeit vom Tumorstadium zeigt Tabelle 18.

Stadium			Rezidivprophylaxe					Gesamt	
			Nein	BCG	Mitomycin C	Epirubicin	BCG + Epirubicin		PDT
Ta	Grading	G1	16	14	1	0	0	3	34
		G2	29	47	4	2	1	7	90
		G3	2	6	0	0	0	2	10
	Gesamt	47	67	5	2	1	12	134	
T1	Grading	G1	2	1	0	0	0	0	3
		G2	13	22	2	0	0	2	39
		G3	14	8	2	0	1	3	28
	Gesamt	29	31	4	0	1	5	70	

Tabelle 18: Fallzahlen der eingesetzten Rezidivprophylaxen in Abhängigkeit vom Tumorstadium.

Aufgrund der geringen Anzahl von Fällen, die mit Mitomycin C, Epirubicin oder BCG + Epirubicin behandelt wurden, konnte für diese keine Kaplan – Meier – Analyse vorgenommen werden.

Für die Fälle ohne Rezidivprophylaxe wurde eine mediane rezidivfreie Zeit von 47 Wochen (95 % KI: 29-64 Wochen) berechnet. Für diejenigen, die mit BCG behandelt wurde, fanden sich median 286 Wochen (95% KI: 226-345 Wochen) und für die PDT – Gruppe 73 Wochen (95% KI: 30-116 Wochen). Die Gruppe, die mit BCG behandelt wurde, unterschied sich von den Fällen ohne Prophylaxe höchst signifikant ($p < 0,0001$) und von den Fällen, die mit der PDT behandelt wurden, signifikant ($p < 0,018$). Ein signifikanter Unterschied zwischen der PDT – Gruppe und den Fällen ohne Rezidivprophylaxe ließ sich nicht zeigen ($p < 0,217$).

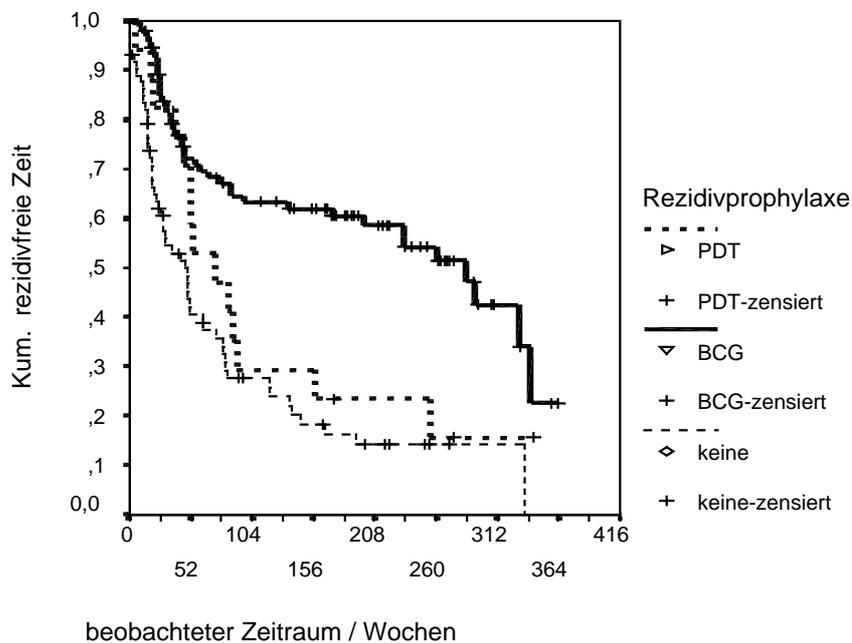


Abbildung 26: Einfluss der Rezidivprophylaxe auf die rezidivfreie Zeit: es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Fällen, die mit BCG behandelt wurden und den Fällen, die keine Prophylaxe erhielten bzw. mit der PDT behandelt wurden.

3.2.6 Tumorstadium CIS

Im beobachteten Zeitraum wurden insgesamt 30 Patienten und 32 Fälle mit dem Tumorstadium CIS behandelt. 10 Fälle waren in der ALAFE – Gruppe (31,25%), 22 Fälle (68,75%) in der konventionellen WLE – Gruppe. Bei 9 von 10 Fällen in der ALAFE – Gruppe handelte es sich um ein Rezidiv. In der WLE – Gruppe waren 9 von 22 Fällen Rezidive (41%). Bei den übrigen Fällen handelte es sich um Ersttumoren. Dieser Unterschied ist nach Fisher's exact Test signifikant ($p < 0,019$).

Im Vergleich der Tumoren hinsichtlich ihrer anschließenden rezidivfreien Zeit zeigten die Ersttumoren einen medianen Zeitraum von 285 Wochen (95% KI: 153-417 Wochen), die Rezidive dagegen von 46 Wochen (95% KI: 19-73 Wochen). Das statistische Signifikanzniveau wird nicht erreicht ($p < 0,063$). Jedoch waren in der Gruppe der Ersttumoren nur 4 sichere Endpunkte bekannt.

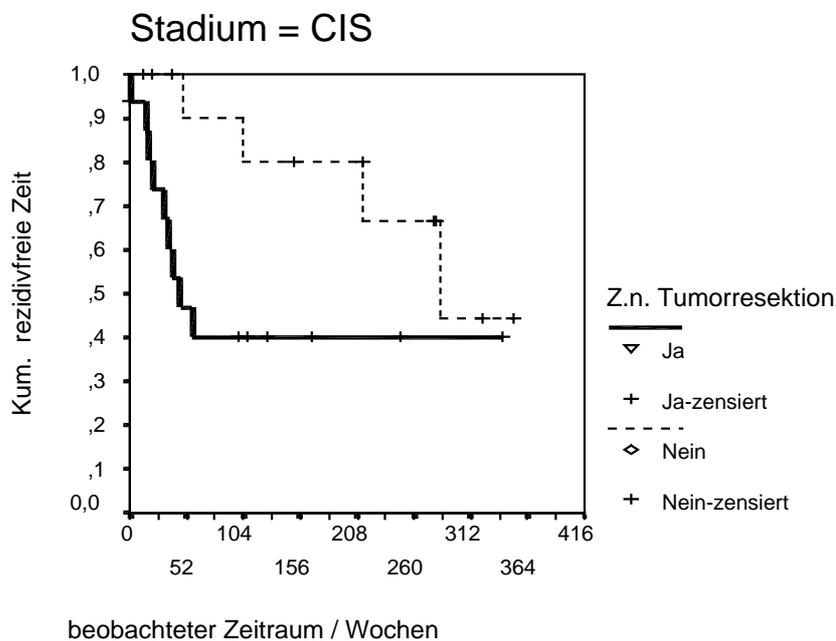


Abbildung 27: Einfluss des Rezidivstatus auf die rezidivfreie Zeit: bei einer geringen Fallzahl (Ersttumoren $n=14$, Rezidive $n=18$) erreicht der Unterschied nicht das Signifikanzniveau ($p < 0,0628$).

Im Vergleich der beiden Behandlungsverfahren ALAFE und WLE für die Gruppe der Rezidive fand sich kein signifikanter Unterschied ($p < 0,69$). Die Fälle, bei denen es sich um Ersttumoren handelte, ließen sich aufgrund der Fallzahl nicht vergleichen.

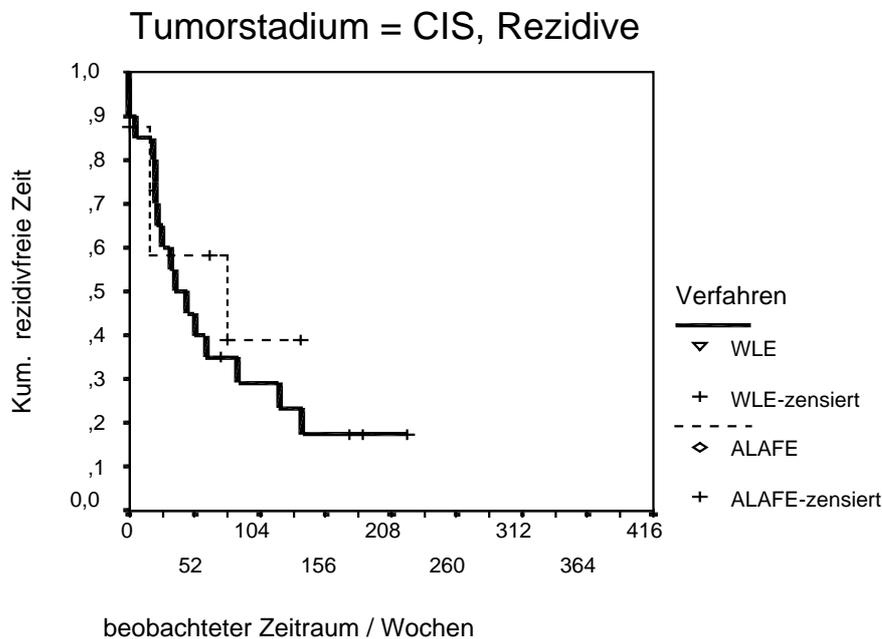


Abbildung 28: Der Vergleich der beiden Behandlungsverfahren zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Gruppe der Rezidive ($p < 0,69$).

Von den 32 Fällen mit dem Tumorstadium CIS erhielten 24 eine Rezidivprophylaxe. In 3 Fällen konnte diese nicht ermittelt werden. 65,5% ($n = 19$ Fälle) erhielten BCG als Rezidivprophylaxe. Die mediane rezidiv-freie Zeit betrug bei den erstmals resezierten Fällen 285 Wochen (95% KI: 179-390 Wochen). Bei den rezidierten Fällen betrug sie 58 Wochen (95% KI: 0-121 Wochen). Der Unterschied war bei einer kleinen Fallzahl statistisch nicht signifikant ($p < 0,074$).

In der WLE – Gruppe wurden 94,7% anschließend mit einer Rezidivprophylaxe behandelt, in der ALAFE – Gruppe 60% ($p < 0,047$ Fisher's exact Test). Eine Übersicht über die verwendeten Verfahren zeigt Tabelle 19:

	Behandlungsverfahren		Gesamt
	ALAFE	WLE	
Rezidivprophylaxe: keine	4	1	5
BCG	5	14	19
Epirubicin	0	1	1
PDT	1	3	4
Gesamt	10	19	29

Tabelle 19: Übersicht über die Anzahl der eingesetzten Anwendungen zur Rezidivprophylaxe bei den Fällen mit dem Tumorstadium CIS in Abhängigkeit von den jeweiligen Behandlungsverfahren.

Im Tumorstadium CIS fanden sich somit signifikante Unterschiede zwischen der mit der ALAFE und der WLE behandelten Fallgruppen bezüglich des Rezidivstatus und der eingesetzten Rezidivprophylaxen. In der ALAFE – Gruppe wurden mehr Fälle mit Rezidiven behandelt, gleichzeitig aber anschließend weniger Fälle mit einer Rezidiv – Prophylaxe weiterbehandelt. Für die Fälle, die ein Rezidiv aufwiesen, fand sich kein Unterschied in der rezidivfreien Zeit zwischen den Behandlungsverfahren. Der Einfluss der Rezidivprophylaxe ließ sich aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht für die jeweiligen Gruppen getrennt untersuchen.

3.2.7 CIS und CIS – begleitende Tumoren

Von den 299 Fällen traten insgesamt 69 in den Tumorstadien CIS, Ta+CIS und T1+CIS auf. 21 Fälle wurden mit der ALAFE behandelt. Dies waren 43,8% aller mit der ALAFE behandelten Fälle. In der mit der WLE behandelten Gruppe traten 48 Fälle mit diesen Stadien auf, was einem Anteil von 19,1% entsprach. Es wurde somit in der ALAFE – Gruppe ein höchst signifikant höherer Anteil an CIS und CIS – begleitenden Tumoren diagnostiziert und therapiert als in der WLE – Gruppe ($p < 0,0001$ Chi-Quadrat-Test). 60 Fälle (87,0%) traten im entdifferenzierten Stadium G3 auf.

Wie in Abbildung 13 bereits gezeigt, folgte insbesondere bei den Tumorstadien Ta+CIS und T1+CIS eine deutlich geringere rezidivfreie Zeit im Vergleich zu den Tumoren im Stadium Ta oder T1.

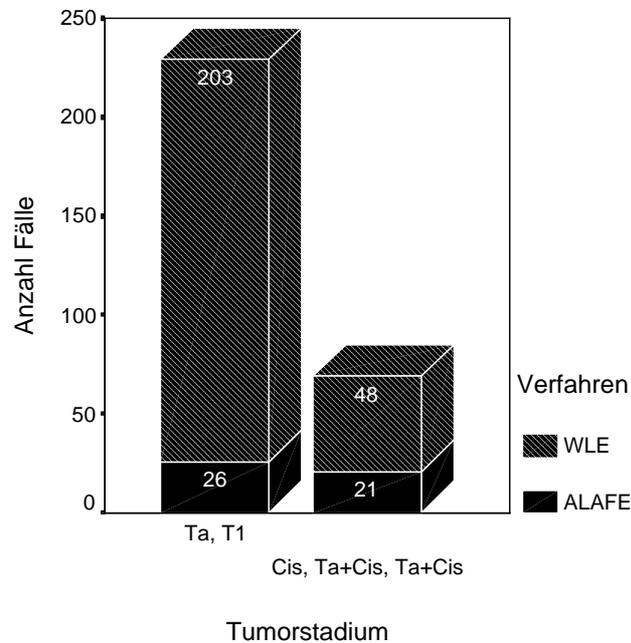


Abbildung 29: Verteilung der Tumorstadien in den beiden Behandlungsgruppen: Der Anteil der CIS und CIS – begleitenden Tumoren ist in der ALAFE – Gruppe höchst signifikant höher als in der WLE – Gruppe ($p < 0,0001$ Chi-Quadrat-Test).

37 Fälle traten in den Tumorstadien Ta+CIS und T1+CIS auf. Bei 30 Fällen handelte es sich um G3 Tumoren, bei 5 Fällen um G2 und bei 2 Fällen um G1 Tumoren.

		Verfahren		Gesamt
		ALAFE	WLE	
Stadium	Ta + Cis	2	5	7
	T1 + Cis	9	21	30
Gesamt		11	26	37

Tabelle 20: Verteilung der Fälle mit den Tumorstadien Ta+CIS und T1+CIS auf die Behandlungsgruppen.

In 26 Fällen wurden die Patienten zum ersten Mal behandelt, die übrigen 11 Fälle (29,7%) waren schon vormals tumorreseziert. Von den 37 Fällen zeigten 27 Fälle (73,0%) innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv. Im Stadium Ta betrug die Rezidivrate 56,9%, im Stadium T1 50,0%.

Im Hinblick auf die rezidivfreie Zeit zeigte sich in der Kaplan – Meier – Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Stadien Ta+CIS und T1+CIS. Die mediane rezidivfreie Zeit betrug 32 Wochen (95% KI: 16-48 Wochen).

Im Unterschied zu den weiter oben dargestellten Stadien zeigte sich kein Unterschied in Abhängigkeit vom Rezidivstatus. Sowohl bei den Erstumoren als auch bei den Rezidiven betrug die mediane rezidivfreie Zeit 32 Wochen. Jedoch schien auch in dieser Gruppe ein Vorteil für die Patienten zu bestehen, die eine Rezidivprophylaxe erhalten haben. Einen Überblick über die eingesetzten Verfahren zeigt Tabelle 21.

		Verfahren		Gesamt
		ALAFE	WLE	
Rezidivprophylaxe:	keine	3	4	7
	BCG	5	14	19
	Mitomycin C	0	1	1
	PDT	2	6	8
Gesamt		10	25	35

Tabelle 21: Ta + Cis und T1 + Cis: Übersicht über die eingesetzten Verfahren zur Rezidivprophylaxe in Abhängigkeit von den zwei Behandlungsgruppen.

In zwei Fällen konnte nicht ermittelt werden, ob oder welches Verfahren eingesetzt wurde. Bei den 8 Fällen, die Mitomycin C oder keine Rezidivprophylaxe erhielten, handelte es sich um Erstumoren. Die Effizienz dieser Maßnahmen blieb sehr gering.

Die Anzahl an Fällen, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv erlitten, wird in Abhängigkeit der eingesetzten Rezidivprophylaxe in Tabelle 22 dargestellt. Fälle ohne Prophylaxe rezidierten in 85,7%, mit PDT behandelte Fälle in 75,0%. Die Rezidivquote für alle Fälle betrug 73,0%, für die Fälle nach BCG – Therapie 68,4%.

		nachfolgendes Rezidiv ?		Gesamt
		Nein	Ja	
Rezidivprophylaxe:	keine	1	6	7
	BCG	6	13	19
	Mitomycin C	0	1	1
	PDT	2	6	8
Gesamt		9	26	35

Tabelle 22: Anzahl der Fälle mit und ohne Rezidiv in Abhängigkeit vom eingesetzten Verfahren zur Rezidivprophylaxe.

Im Hinblick auf die anschließend rezidivfreie Zeit zeigte die BCG – Therapie einen Vorteil. Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines Rezidives betrug 51 Wochen (95% KI: 23-80 Wochen) im Vergleich zu den Fällen ohne Rezidivprophylaxe mit 32 Wochen (95% KI: 5-59 Wochen) ($p < 0,058$). Für die Fälle, die mit der PDT behandelt wurden, betrug dieser Zeitraum 21 Wochen (95% KI: 16-26 Wochen) ($p < 0,123$ im Vergleich zur BCG – Gruppe). Der Vorteil durch die BCG – Therapie ist somit statistisch nicht signifikant und von kurzer Dauer. Trotz aller Bemühungen trat bei 50% der behandelten Fälle innerhalb eines Jahres ein Rezidiv auf.

Im Hinblick auf das neue ALAFE – Verfahren zeigte sich für die rezidivfreie Zeit kein Einfluss. Sie betrug in der ALAFE – Gruppe median 39 Wochen (95% KI: 12-67 Wochen) und in der WLE – Gruppe median 32 Wochen (95% KI: 22-42 Wochen) ($p < 0,78$).

Dieses Tumorstadium wurde jedoch - wie oben bereits gezeigt - bei ALAFE –
Behandlungen signifikant häufiger diagnostiziert als bei WLE –
Behandlungen. Die Rezidivquote in diesen Tumorstadien war deutlich höher
und die Rezidive traten deutlich früher auf im Vergleich zu den Ta und T1 –
Tumoren ohne begleitendes CIS.

4 Diskussion

In der Weißlichtendoskopie stellt das morphologische Erscheinungsbild der Mukosa das entscheidende Kriterium bei der Detektion eines Blasen Tumors dar. Nachteilig an diesem Verfahren ist der geringe visuelle Kontrast der Befunde, der insbesondere bei flachen Tumorformen, wie dem aggressiven Carcinoma in situ, nur eine geringe Sensitivität zur Folge hat [Tauber et al. 2001].

Zur Verbesserung dieser Situation wird seit Beginn der 90er Jahre das Verfahren der Fluoreszenz – Endoskopie experimentell und klinisch erforscht. Durch die Entwicklung leistungsfähigerer und weniger aufwändiger Geräte wurden die technischen Voraussetzungen für den Einsatz in der klinischen Routine geschaffen [Kriegmair et al. 1994]. Im Bereich des Harnblasenkarzinoms hat sich der Photosensibilisator 5-Amino-Lävulinsäure als nahezu nebenwirkungsfreie Substanz etabliert [Kriegmair et al. 1994].

Der klinische Verlauf des Harnblasenkarzinoms ist gekennzeichnet durch eine hohe Rezidivrate. Bei 50 bis 70% der Patienten muss ein Rezidivtumor im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen innerhalb von drei bis fünf Jahren reseziert werden [Kiemeney et al. 1993, Holzbeierlein und Smith 2000]. Eine Hypothese für die Ursache dieser hohen Rate ist der Verbleib von Tumorgewebe in der Blase aufgrund einer inkompletten Resektion. In Studien wurde gezeigt, dass 4-6 Wochen nach der ersten Tumorsektion in 32-43% der Fälle noch vorhandenes Tumorgewebe entfernt werden musste [Klän et al. 1991, Köhrmann et al. 1994].

In einer Reihe von klinischen Studien wurde die Fluoreszenzdiagnostik mit 5-Amino-Lävulinsäure untersucht [Kriegmair et al. 1995, 1996, Jichlinski et al. 1997, Filbeck et al. 1999, Zaak et al. 2001a].

4.1 Sensitivität und Spezifität der 5-ALA-Fluoreszenz

Am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck wurden 42 Patienten 47-mal mit der ALAFE behandelt. 104 Tumoren wurden in 185 resezierten Arealen diagnostiziert. Für die ALAFE wurde dabei eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 38% berechnet. Mit Hilfe der WLE wurden die Tumoren mit einer Sensitivität von 69% und mit einer Spezifität von 78% reseziert. Durch die Ergänzung der Informationen aus beiden Verfahren konnten insgesamt 94 Tumorareale richtig entdeckt werden. Dies entspricht einer Gesamtsensitivität von 90%. Allerdings wurden in 10 Arealen Tumoren gefunden, die sowohl in der WLE als auch in der ALAFE nicht erkannt wurden. Ihre Entdeckung gelang durch die Entnahme von Random – Biopsien.

Die Daten der 182 Patienten, die in 252 Operationen mit der konventionellen WLE behandelt wurden, zeigten in 903 resezierten Arealen 477-mal tumorhaltiges Gewebe. Dieses wurde mit einer Sensitivität von 92% und mit einer Spezifität von 72% erkannt.

Die dargestellten Daten wurden in einer retrospektiven Untersuchung anhand der Operationsberichte und histologischen Befunde erhoben. Dank der ausführlichen Dokumentation war eine exakte Zuordnung zwischen Gewebeproben und Resektionsareal sowie Fluoreszenzstatus möglich. Die Daten entstanden somit nicht unter standardisierten Studienbedingungen, sondern stellen den routinemäßigen Ablauf an diesem Klinikum dar.

Zum Vergleich dieser Ergebnisse dient ein Literaturüberblick über mehrere prospektive Studien. Das Studiendesign war ausgerichtet auf den Nachweis der Wirksamkeit des ALAFE – Verfahrens. In allen Studien wurden Daten zum Fluoreszenzstatus einer Gewebeprobe und der Eindruck unter Weißlicht während der Operation dokumentiert und später mit den histologischen Diagnosen verglichen. Zielkriterien waren die Berechnung der Sensitivität und Spezifität. Alle Studien werteten mittlere und schwere Dysplasien (Dys) als Tumoren. Einen Überblick über die publizierten Studien gibt Tabelle 23:

	Patienten	Biopsien	Sensitivität ALAFE	Spezifität ALAFE	Sensitivität WLE	Spezifität WLE	zusätzlich durch ALAFE gefundene Tumoren	Anzahl CIS der zusätzlichen Tumoren	Anzahl Dysplasien der zusätzlichen Tumoren
De Dominics 2001	49	179	82%	63%	18%	87%	36	10	17
Filbeck 1999a ^{*1}	50	130	78%	33%	k.A.	k.A.	7	1	0
Filbeck 1999b	120	347	96%	35%	68%	66%	36	3	9
Frimberger 2001 ^{*2}	25	43	95%	67%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jeong Hee Hong 1999	40	189	91%	35%	k.A.	k.A.	30	9	k.A.
Jichlinski 1997	31	132	83%	81%	k.A.	k.A.	47	11	30
Koenig 1999 ^{*3}	49	130	87%	59%	84%	k.A.	10	2	4
Kriegmair 1995	90	294	98%	65%	k.A.	k.A.	116	30	13
Kriegmair 1996	104	449	94%	80%	73%	k.A.	35	2	12
Zaak 2001a	605	2475	97%	65%	k.A.	k.A.	189	50	20
Lübeck 2002	42	185	78%	38%	69%	78%	22	13	^{*4}

Tabelle 23: Literaturübersicht zur Sensitivität und Spezifität der 5-ALA-Fluoreszenz – Endoskopie. (^{*1}Untersuchung während Re-TUR 6 Wochen nach Erstresektion. ^{*2}Vergleich der ALAFE mit der Autofluoreszenz des Gewebes. ^{*3}Kontrolle der ALAFE und der WLE durch einen erfahrenen Oberarzt bei allen Operationen. ^{*4}Dysplasien wurden in dieser Studie nicht als Tumoren gewertet. k.A. = keine Angaben).

In den Ergebnissen dieser Arbeit konnte wie in den oben genannten Studien eine Erhöhung der Sensitivität durch die ALAFE gezeigt werden. Sie betrug in dieser Untersuchung 9% von 69% auf 78%. Die Steigerungsraten lagen im Vergleich der anderen Studien zwischen 3% bei Koenig et al. und 64% bei De Dominics et al. Die hohe Steigerung der Sensitivität von 18% auf 82% bei De Dominics et al. erklärt sich durch den hohen Anteil an zufällig entnommenen Random – Biopsien, die zur Berechnung der Sensitivität für die WLE herangezogen wurden. Jedoch liegen die Ergebnisse dieser Arbeit mit 79% Sensitivität für die ALAFE deutlich unter denen von Kriegmair et al. und Zaak et al., die von 98% und 97% berichteten.

Die Spezifität zeigt mit anderen Untersuchungen vergleichbare Ergebnisse, jedoch ebenfalls deutlich unter den höchsten, die von bis zu 81% berichteten [Kriegmair et al. 1996, Jichlinski et al. 1997]. Eine genauere Analyse der falsch positiven Resektionen wurde in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt.

Über den geringsten Anstieg der Sensitivität berichten Koenig et al. von 84% auf 87%. Besonderheit dieser Studie war, dass bei allen Operationen zuerst ein Assistenzarzt den kompletten Status der Blase inklusive Fluoreszenzstatus dokumentierte und anschließend ein erfahrener Oberarzt unabhängig davon einen zweiten Status erhob. Danach wurden die Tumoren und verdächtigen Areale von dem Oberarzt reseziert und anschließend mit der ALAFE auf Vollständigkeit kontrolliert. Die Autoren merkten dazu an, dass das Wissen um eine Kontrolle zusätzlich zu der doppelten Inspektion der Blase zu einer Verbesserung der Ergebnisse geführt haben kann [Koenig et al. 1999]. Jedoch könnte auch die erhöhte Lichtapplikation zu einem Photobleaching geführt haben, welches die Ergebnisse der ALAFE verringerte. Beim Photobleaching wurde beobachtet, dass sich die Fluoreszenzintensität mit der Dauer der Lichtapplikation reduziert [Moan et al. 1997, Zaak et al. 2001a]. Nichtsdestotrotz wurde eine deutlich höhere Sensitivität von 84% für die WLE im Vergleich mit den anderen Studien erzielt.

Betrachtet man die Sensitivität bei den Patienten, die nur mit der WLE behandelt wurden, so betrug sie in der vorliegenden Untersuchung 92% in einem Zeitraum über 4½ Jahre in 252 Operationen. Sie liegt damit deutlich höher als in den oben genannten Studien (18-84%). Diese machten jedoch keine Angaben über Patienten, die nur mit der WLE behandelt wurden, sondern mit der WLE in Kombination mit der ALAFE. Auch in unserer Studie war die Sensitivität bei den Behandlungen mit beiden Verfahren für die WLE mit 69% niedriger. Eine mögliche Erklärung wäre, dass das Wissen um einen zweiten Untersuchungsgang Einfluss auf den ersten nimmt. Eventuell wird die Inspektion der Blase mit der WLE auch beschleunigt durchgeführt, um

den Effekt des oben genannten Photobleachings zu vermindern, weshalb zügiges Arbeiten nötig ist.

Ein Vorteil des Verfahrens liegt jedoch in der Kombination der Erkenntnisse aus beiden Teiluntersuchungen. Koenig et al. berechneten die gemeinsame Sensitivität für die ALAFE + WLE. Sie betrug 99% [Koenig et al. 1999]. In unserer Studie betrug sie 90%.

Ein weiterer Aspekt nimmt Einfluss auf die Sensitivität. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Gewebeproben für die Berechnung der Sensitivität gemäß der TNM – Klassifikation eingeteilt. Dysplasien wurden nicht als Tumoren gewertet. Die oben genannten Autoren betonen die Leistungsfähigkeit der ALAFE bei den flachen Läsionen und Präneoplasien. Hier zeigten sich Steigerungsraten für die Detektion von Dysplasien von 35-100% im Vergleich zur WLE. Diese wurden in allen oben genannten Studien als Tumoren gewertet und in den Berechnungen berücksichtigt. Soloway kritisierte dieses Vorgehen, da es sich nicht um Tumoren handelte und sie daher auch keiner Therapie bedürften. Darüber hinaus sei der Einfluss von Dysplasien auf das Outcome für die Patienten bezüglich des Rezidivverhaltens und der Tumorprogression nicht geklärt [Soloway 1995].

4.2 Prognostische Faktoren für das Rezidivverhalten oberflächlicher Harnblasenkarzinome

In der vorliegenden Arbeit zeigte die Datenanalyse mit dem Kaplan – Meier – Verfahren signifikante Einflüsse auf die rezidivfreie Zeit bei Fällen, die eine Rezidivprophylaxe erhalten haben, sowie bei Fällen, die ein Rezidiv hatten. Bei den Fällen, bei denen ein Rezidiv behandelt wurde, lag die mediane rezidivfreie Zeit bei 46 Wochen im Vergleich zu 172 Wochen bei Ersttumoren ($p < 0,0002$). Patienten, die keine Rezidivprophylaxe erhielten, zeigten im Median nach 47 Wochen ein Rezidiv. Mit BCG behandelte Patienten zeigten im Median nach 286 Wochen und mit der PDT behandelte im Median nach

73 Wochen ein Rezidiv. Die Gruppe, die mit BCG behandelt wurde, unterschied sich von den Fällen ohne Prophylaxe höchst signifikant ($p < 0,0001$) und von den Fällen, die mit der PDT behandelt wurden signifikant ($p < 0,018$).

Die T-Stadien Ta, T1 und CIS unterschieden sich nicht signifikant. Davon hoben sich jedoch die Tumoren im Stadium T1 mit begleitendem CIS signifikant ab. Der Einfluss des Gratings G zeigte keinen signifikanten Einfluss, sowohl in der Kaplan – Meier – Analyse als auch hinsichtlich der Rezidivrate. Diese betrug für Ta und T1 Tumoren 54,6%. Sie unterschied sich signifikant von der Rate für Ta und T1 Tumoren, die ein begleitendes Carcinoma in situ zeigten, welche bei 73,0% lag ($p = 0,036$ Chi-Quadrat-Test). Einen weiteren signifikanten Einfluss zeigten der Rezidivstatus und die Rezidivprophylaxe. Ersttumoren rezidierten in unserer Studie in 51,9% der Fälle, Rezidivtumoren hingegen in 66,7% ($p = 0,009$ Chi-Quadrat-Test). Patienten, die keine Prophylaxe erhielten, zeigten in 75% der Fälle ein Rezidiv, mit der BCG – Prophylaxe dagegen nur in 46% der Fälle ($p < 0,001$ Chi-Quadrat-Test). Multifokal wachsende Tumoren rezidierten in 58% der Fälle, unifokal wachsende in 51%. Dieser Faktor nahm keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidivverhalten der Tumoren ($p = 0,228$ Chi-Quadrat-Test).

In einer Vielzahl an Studien wurde untersucht, welche Faktoren Einfluss auf das Rezidivverhalten bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom nehmen. Die wichtigsten Risikofaktoren waren dabei das multifokale Auftreten der Tumoren sowie die Tumorgöße. Als protektiv erwies sich die adjuvante Rezidivprophylaxe, vor allem die BCG – Instillationstherapie [Martinez-Pineiro et al. 1990, Lamm et al. 1991, Malmström et al. 1999]. Der Einfluss des T-Stadiums und des Entdifferenzierungsgrades G sowie begleitender Dysplasien oder Carcinomata in situ in Randbiopsien wurde uneinheitlich beschrieben. Keinen Einfluss zeigte das Alter und das Geschlecht der Patienten. Einen Überblick gibt Tabelle 24:

	T – Stadium	G – Stadium	multifokales Auftreten	Tumorgröße	Dysplasien / CIS in R-PEs	Prophylaxe
Flamm und Dona 1989	ü	ü	ü	k.A.	ü	k.A.
Kiemeney et al. 1993a	ü	ü	ü	ü	X	ü
Kiemeney et al. 1993b	ü	X	ü	ü	X	ü
Millan-Rodriguez et al. 2000	X	X	ü	ü	ü	ü
Soloway 1993	X	X	ü	k.A.	X	ü
Witjes et al. 1992	ü	X	X	k.A.	X	ü
Lübeck 2002	X	X	(ü)	k.A.	ü	ü

Tabelle 24: Literaturübersicht über prognostische Faktoren auf das Rezidivverhalten bei oberflächlichen Harnblasenkarzinomen. (ü = Einfluss konnte gezeigt werden, X = Einfluss konnte nicht gezeigt werden, k.A. = keine Angaben, R-PE = randomisierte Biopsie, (ü) = tendenzieller Einfluss, jedoch nicht signifikant). Ein Einfluss durch die Prophylaxe wirkte sich protektiv aus, ein Einfluss durch die anderen Faktoren erhöhte das Rezidivrisiko.

Als Einflussfaktoren deckten sich unsere Ergebnisse bezüglich der Rezidivprophylaxe mit den oben genannten Studien. Diese machten jedoch keine Aussage bezüglich dem Einfluss des Rezidivstatus. Über den Einfluss des T-Stadiums und des Gradings G wurde uneinheitlich berichtet. In unserer Studie zeigten sie keinen Einfluss. Der Einfluss der Tumorgröße wurde in unserer Studie nicht untersucht. Das multifokale Auftreten der Tumoren war in fast allen Studien ein signifikanter Faktor. In unserer Studie rezidierten diese im Median nach 77 Wochen im Vergleich zu unifokalen Tumoren nach 192 Wochen. Dieser Einfluss zeigte eine starke Tendenz, erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ($p=0,0522$).

Das begleitende Carcinoma in situ nahm in der vorliegenden Studie Einfluss auf die mediane rezidivfreie Zeit, welche nur 32 Wochen betrug. Rezidive traten mit einer Rate von 73% auf. Patienten, die keine Rezidivprophylaxe erhielten, zeigten sogar eine Rezidivrate von 86%. Jedoch war die Rate bei

den Patienten, welche die BCG Prophylaxe erhielten, mit 68% ($p=0,406$ Fisher's exact test) immer noch sehr hoch und die mediane rezidivfreie Zeit betrug lediglich 51 Wochen ($p=0,058$). Die Unterschiede innerhalb der Gruppe waren allerdings nicht signifikant. Dies könnte an der kleinen Fallzahl ($n=37$) gelegen haben.

Einfluss und Wertigkeit von begleitenden Carcinomata in situ und Dysplasien werden kontrovers diskutiert. Ihr Auftreten ist abhängig von den biologischen Eigenschaften des Tumors. Sie wurden in Rando­biopsien umso häufiger gefunden, je höher das Grading bzw. je tiefer die Wandinfiltration war und auch bei multifokalem Tumorwachstum. Bei unifokalen TaG1 Tumoren traten sie mit einer Rate von 1-12% auf, bei high risk Tumoren (Tumoren im Stadium T1G3 oder multifokal auftretende Tumoren) in 49-72% der Fälle [Flamm und Dona 1989, Kiemeney et al. 1994, van der Meijden et al. 1999, Herr 2000]. In den Studien von Flamm und Dona und Millan-Rodriguez et al. zeigten die auftretenden Dysplasien und Carcinomata in situ (CIS) einen Einfluss auf das Rezidivverhalten. Sie empfahlen daher die Entnahme von Rando­biopsien. V.d. Meijden et al. und Kiemeney et al. teilten diese Empfehlung nicht. Erstere fanden nur in 3,5% der entnommenen Biopsien ein begleitendes CIS bei high-risk Patienten (Patienten mit multifokalen oder rezidierten Tumoren), was keine Änderung des Therapieschemas nach sich zog. Bei letzteren lag das Rezidivrisiko für Patienten mit positiven Rando­biopsien lediglich um 2% höher. Gleichzeitig erhöhte sich aber der Behandlungsbedarf mit einer Instillationstherapie von 12% auf 27% der Patienten. An dieser Studie orientieren sich die Leitlinien der DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie). Eine Probeentnahme aus normal erscheinendem Urothel sei demnach fakultativ, aus verdächtigen Schleimhautarealen (v.a. CIS) jedoch obligat [Miller und Weißbach 1998]. Einen Überblick über die Studien gibt Tabelle 25:

	Anzahl Patienten	Anzahl PEs/OP	Anteil CIS / Dys in den Random-biopsien	Rezidivrate mit / ohne path. Biopsien	Empfehlung
Flamm und Dona 1989	216	6-7	6% / 18%	63% / 37% / 5 Jahre	ja
Millan-Rodriguez et al. 2000	1529	6	19% / k.A.	1,6 fach / 4,5 Jahre	ja
v.d. Meijden et al. 1997	602	8	3,5% / k.A.	48% / 45% / 2 Jahre	nein
Kiemeney et al. 1994	1745	4	8% / 14%	56% / 54% / 3 Jahre	nein
Lübeck 2002	199	1-9	12,3% / k.A.	73% / 55%	ja

Tabelle 25: Prävalenz und Einfluss der pathologischen, Randombiopsien auf die Rezidivrate und daraus abgeleitete Empfehlung zur Biopsie-Entnahme (PE = Probebiopsie, k.A. = keine Angaben, Dys = Dysplasie).

Die Prävalenz der CIS – begleitenden Tumoren betrug im Lübecker Kollektiv 12,3% (n=37/299). Sie lag damit höher als in den Studien von Flamm und Dona (6%), v.d. Meijden et al. (3,5%) und Kiemeney et al. (8%). Flamm und Dona empfahlen die Entnahme von Random-Biopsien, da die Rezidivrate bei begleitenden CIS und Dysplasien erheblich höher lag als ohne (63% vs. 37%). In unserer Studie lag die Rezidivrate bei 73% für alle Fälle mit begleitendem CIS im Vergleich zu 55%. In unserer Studie wurden Dysplasien nicht berücksichtigt, während Flamm und Dona CIS und Dysplasien als gemeinsame Gruppe werteten.

V.d. Meijden et al. empfahlen die Random-Biopsie-Entnahme nicht aufgrund der geringen Prävalenz und der fehlenden therapeutischen Konsequenz, Kiemeney et al. aufgrund der geringen Chancen auf einen Benefit für die Patienten. In der Studie von Kiemeney et al. zeigten Patienten mit T1G3 Tumoren ohne begleitende CIS oder Dysplasien ein Rezidivrisiko von 58%, welches durch die BCG – Therapie auf 52% gesenkt wurde. Patienten mit TaG3 oder T1G3 Tumoren mit begleitenden CIS oder Dysplasien zeigten ein Risiko von 59%, welches durch die BCG – Therapie auf 56% gesenkt wurde. Dysplasien und CIS wurden in allen Studien als eine Gruppe behandelt.

Dies stellte einen wesentlichen Unterschied zu unserer Studie dar. Soloway merkte an, dass es sich bei Dysplasien nicht um Tumoren handelt [Soloway 1995]. Dies könnte die deutlich höhere Rezidivrate in unserem Kollektiv erklären, ebenso den größeren Effekt der BCG – Therapie. In unserer Studie wurden nur tatsächliche Tumoren untersucht. Die Rezidivrate betrug 86% vs. 68% nach BCG – Therapie ($p=0,406$ Fisher's exact test) und die rezidivfreie Zeit 32 vs. 51 Wochen ($p=0,058$). Jedoch handelte es sich hier um ein kleines Kollektiv ($n=37$ Fälle). Sollten die Daten die Wirklichkeit widerspiegeln, wäre ein Einfluss zwar vorhanden, jedoch in Anbetracht der Zeiträume gering. Dennoch scheint das Vorliegen von begleitenden CIS – Tumoren von großer Bedeutung für die Einschätzung des Rezidivrisikos zu sein. Erstaunlicherweise erhielten lediglich 52,4% der Patienten in der ALAFE – Gruppe und 56,3% in der WLE – Gruppe mit diesem Tumorstadium eine Rezidivprophylaxe mit BCG. Üblicherweise wurde nach dem stationären Aufenthalt die Empfehlung zur ambulanten Durchführung einer solchen empfohlen. Warum die Quote so niedrig war, lässt sich retrospektiv nicht genau eruieren.

Auffallend in der vorliegenden Untersuchung war ein deutlich höherer Anteil an CIS und CIS – begleitenden Tumoren in der ALAFE – Gruppe als in der WLE – Gruppe. Dieser lag in der ALAFE – Gruppe bei 44% und in der WLE – Gruppe bei 19% ($p<0,0001$ Chi-Quadrat-Test). Hierbei handelt es sich jedoch um eine retrospektive Analyse. Die Patienten wurden nicht randomisiert sondern nach klinischen Gesichtspunkten den verschiedenen Verfahren zugeteilt. Es wurden tendenziell mehr Patienten mit klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines high-risk Tumors oder CIS mit der ALAFE behandelt. Der alleinige Anteil der ALAFE an der verbesserten Diagnostik lässt sich somit retrospektiv nicht berechnen.

Trotz des höheren Anteils an CIS und CIS – begleitenden Tumoren war die Rezidivrate in der ALAFE – Gruppe niedriger als in der WLE – Gruppe. Diese betrug in der ALAFE – Gruppe 47% und in der WLE – Gruppe 60% ($p=0,066$

Fisher's exact Test). Dies ist erstaunlich, da in ALAFE – Gruppe darüber hinaus ein hoher Anteil an G3 Tumoren behandelt wurde (59,6%, n=28/47 Fälle bei gleichzeitig lediglich 4 TaG1 Tumoren). Ferner fiel ein höherer Anteil an multifokal wachsenden Tumoren in dieser Gruppe auf (68,1% respektive 59,6% in der WLE – Gruppe, nicht signifikant). Auch verhielt sich die Häufigkeit der Rezidive zwischen den Gruppen spiegelbildlich. Während in der ALAFE – Gruppe 60% bereits zuvor tumorreseziert waren, waren dies in der WLE – Gruppe lediglich 40%.

Wenngleich der Unterschied zwischen den Verfahren bezüglich der Rezidivrate das Signifikanzniveau nicht erreichte, scheint doch – unter Berücksichtigung des hohen Risikoprofils in der ALAFE – Gruppe – ein Vorteil in dieser Behandlungsgruppe zu bestehen. Es konnte in der Kaplan – Meier – Analyse keine Verlängerung der rezidivfreien Zeit in der ALAFE – Gruppe nachgewiesen werden, jedoch war sie auch nicht kürzer. Rückblickend konnten die Daten von 42 Patienten, die 47-mal mit der ALAFE behandelt wurden, ausgewertet werden. Filbeck et al. berichten von einer signifikant längeren rezidivfreien Zeit in einer prospektiv randomisierten Studie. Patienten, die mit der ALAFE behandelt wurden, waren in der Kaplan – Meier – Schätzung nach 2 Jahren in 89,6% der Fälle tumorfrei, die mit der WLE behandelten in 65,9% der Fälle ($p=0,004$). Der Einsatz des ALAFE – Verfahrens zeigte sich dabei als unabhängiger Faktor für das Rezidivrisiko [Filbeck et al. 2003]. Die Autoren zeigten sich davon überzeugt, dass durch das ALAFE – Verfahren eine Verbesserung der Tumorresektion erreicht werden konnte (Verminderung des Residualtumoranteils von 25,2% auf 4,5%), die sich in einer Verlängerung der rezidivfreien Zeit niederschlug. Die tendenziellen Vorteile der ALAFE scheinen sich somit in weiteren Studien zu bestätigen.

4.3 Ausblick

In mehreren Studien konnte die Wirksamkeit der ALA – Fluoreszenz – Endoskopie gezeigt werden. Tumoren lassen sich mit einer guten Sensitivität detektieren. Insbesondere die Kombination der Informationen aus der WLE und der ALAFE führte zu Werten um 99% [Koenig et al. 1999]. Im Hinblick auf die Spezifität berichteten DeDominics et al. von einem Trainingseffekt, durch den im Verlauf ihrer Studie die Zahl an falsch positiven Resektionen abnahm, da die Untersucher die Unterschiede in der Darstellung der ALA – Fluoreszenz – positiven Areale besser zu deuten wussten [DeDominics et al. 2001]. Zaak et al. entwickelten eine neue Methode zur digitalen Quantifizierung der Fluoreszenzintensität, mit der sie die Rate der falsch ALA – Fluoreszenz – positiven Resektionen um 30% senken konnten ohne eine Beeinträchtigung der hohen Sensitivität [Zaak et al. 2001b].

Die hohe Sensitivität für Carcinoma in situ begleitende Tumoren in der ALAFE – Gruppe könnte zu neuen Erkenntnissen über die Prävalenz dieser Tumorformen führen.

Trotz der kleinen Fallzahl deutete sich in unserer Studie tendenziell ein Vorteil für die ALA – Fluoreszenz – Endoskopie im Hinblick auf die Rezidivrate an. In 3 prospektiven Studien wurde die Verringerung der Quote an Residualtumoren in der Nachresektion nach der ALAFE berichtet [Riedl et al. 2001, Filbeck et al. 2002, Kriegmair et al. 2002]. Filbeck et al. berichteten bereits über einen positiven Einfluss auf die rezidivfreie Zeit [Filbeck et al. 2002]. Dieser wünschenswerte Fortschritt sollte in weiteren Studien untersucht werden.

5 Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der hohen Rezidivraten von 50 bis 70% beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom ist die Suche nach verbesserten Diagnose- und Therapiekonzepten unverändert aktuell. Die Aminolävulinsäure- (ALA-) induzierte Fluoreszenz – Endoskopie scheint eine vielversprechende Methode auf dem Weg zu einer verbesserten Diagnostik und radikaleren Tumorresektion zu sein.

Bei der Substanz ALA handelt es sich um ein Hämatoporphyrinderivat, welches nach intravesikaler Applikation verstärkt in den Tumorzellen akkumuliert. Durch Umbauprozesse wird Protoporphyrin IX gebildet. Dieser Farbstoff fluoresziert unter Anregung von blauem Licht in roter Farbe. Nach vielversprechenden Untersuchungen, die von einer Sensitivität bis zu 98% berichteten, besteht die Hoffnung, durch eine radikalere Resektion der Tumoren das Auftreten von Rezidiven zu verringern und die rezidivfreie Zeit zu verlängern. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob sich die ermutigenden Ergebnisse in der klinischen Alltagspraxis widerspiegeln und sich bereits positive Einflüsse abzeichnen.

Im Zeitraum 01/1994 bis 06/1998 wurden insgesamt 299 Tumorresektionen an 199 Patienten durchgeführt und in dieser Arbeit analysiert. In 47 Fällen wurde die ALA – Fluoreszenz – Endoskopie (ALAFE) angewandt. Die übrigen Fälle wurden konventionell mit der Weißlicht – Endoskopie (WLE) behandelt. Die Auswahl der Fälle für die ALAFE erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten. Retrospektiv wurde der klinische Verlauf der Erkrankungen bis 02/2002 beobachtet. Unter nicht standardisierten Studienbedingungen wurde für die ALAFE eine Sensitivität von 69% und eine Spezifität von 78% berechnet. Durch Kombination der Informationen aus der ALAFE und der gleichzeitig durchgeführten WLE ließ sich die Sensitivität auf 90% steigern. Bei den Fällen, die nur mit der WLE behandelt wurden, berechnete sich eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 72%. Die Ergebnisse für die

ALAFE waren damit nicht besser als das herkömmliche Verfahren und schlechter als in der Literatur beschrieben.

Jedoch war der Anteil an Carcinoma in Situ (CIS) und CIS – begleitenden Tumoren in der ALAFE – Gruppe signifikant höher. Welchen Anteil daran die ALAFE hat und inwiefern die Patientenzuteilung zu dieser Gruppe eine Rolle spielte, lässt sich durch das Studiendesign nicht klären. Das begleitende CIS stellte jedoch einen großen Einflussfaktor auf die Rezidivrate und die rezidivfreie Zeit dar. Weitere prognostische Faktoren waren in dieser Studie der Rezidivstatus und die Rezidivprophylaxe. Während bereits rezidierte Tumoren häufiger und früher erneut rezidierten als Ersttumoren, wurde durch die BCG – Prophylaxe eine Verringerung der Rate und eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit erreicht.

Fälle, die bereits ein Rezidiv erlitten hatten, und Tumoren mit begleitendem CIS kamen in der Gruppe, die mit der ALAFE behandelt wurden, signifikant häufiger vor. Trotz des höheren Risikoprofils zeigte sich im Hinblick auf die rezidivfreie Zeit kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Fällen, die mit der WLE behandelt wurden. Der Einfluss der ALAFE lässt sich jedoch aufgrund der geringen Fallzahl und des retrospektiven Studiendesigns als unabhängiger Prognosefaktor nicht beweisen.

Ziel zukünftiger Untersuchungen ist es, durch standardisierte Bedingungen und randomisierte Gruppeneinteilung den Einfluss der ALAFE zu verifizieren. Möglicherweise zeigt sich unter konsequenter Anwendung der Rezidivprophylaxe in Kombination mit einer verbesserten Tumordetektion und -resektion durch die ALAFE eine Verringerung der Rezidivrate und eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit.

6 Literaturverzeichnis

1. Abels C., Bäumlner W., Landthaler M., Seimes R.M.: Evaluierung neuer Photosensibilisatoren für die photodynamische Therapie in vitro und in vivo.
in: Lippert B.M., Schmidt S., Werner J.A. (Hrsg.): Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie. Shaker Verlag, Aachen, 2000, 93-98
2. Auler H. und Banzer G.: Untersuchungen über die Rolle der Porphyrine bei geschwulstkranken Menschen und Tieren. Z Krebsforsch 53 (1942) 65-68
3. Baumgartner R., Fisslinger H., Jocham D., Lenz H., Ruprecht L., Stepp H., Unsöld E.: A fluorescence imaging device for endoscopic detection of early stage cancer – instrumental and experimental studies. Photochem Photobiol 46 (1987) 759-763
4. Baumgartner R., Fuchs N., Jocham D., Stepp H., Unsöld E.: Photokinetics of fluorescent polyporphyrin Photofrin II in normal rat tissue and rat bladder tumor. J Photochem Photobiol 55 (1992) 5
5. Beyer W.: Systems for light application and dosimetry in photodynamic therapy. J Photochem Photobiol B 35 (1996) 153-156
6. Bichler K.H., Harzmann R., Flüchter S.H., Erdmann W.D.: Fortschritte der transurethralen Elektroresektion beim Harnblasenkarzinom. Urologe A 21 (1982) 3
7. Böhle A., Gerdes J., Ulmer A.J., Hofstetter A.G., Flad H.D.: Effects of local bacillus Calmette-Guérin therapy in patients with bladder carcinoma on immunocompetent cells of the bladder wall. J Urol 144 (1990) 53-58

8. Böhle A.: Oberflächliches Harnblasenkarzinom – offene Fragen. *Urologe A* 33 (1994) 536-539
9. Cole P.: A population based study of bladder cancer.
in: Doll, R., Vodopija I. (Hrsg.): Host environmental interactions in the aetiology of cancer in man. *IARC Sci* 7 (1973) 83
10. Cookson M.S., Herr H.W., Zhang Z., Soloway S., Sogani P., Fair W.R.: The treated natural history of high-risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 158 (1997) 62-67
11. DeBruyne F.M.J., vd Meijden P.M., Witjes J.A., Franssen M.P.H., DeJong W.H., Read J., v Leeuwen M.J.W., Hammond B., Steerenberg P.A., Sylvester R.: Bacillus Calmette-Guérin versus Mitomycin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *Urology (Suppl)* 40 (1992) 11-15
12. De Dominics C., Liberti M., Peruiga G., De Nunzio C., Sciobica F., Zuccalá A., Sarkozy A., Iori F.: Role of 5-aminolevulinic acid in the diagnosis and treatment of superficial bladder cancer: Improvement in diagnostic sensitivity. *Urology* 57 (2001) 1059-1062
13. D'Hallewin M.A., De Witte P., Waelkens E., Merlevede W., Baert L.: Fluorescence detection of flat bladder carcinoma in situ after intravesical instillation of Hypericin. *J Urol* 164 (2000), 349-351
14. D'Hallewin M.A., Kamuhabwa A.R., Roskams T., De Witte P., Baert L.: Hypericin-based fluorescence diagnosis of bladder carcinoma. *BJU Intern* 89 (2002) 760-763
15. Eichenauer R.: Harnblasentumoren.
in: Eichenauer R., Sandmann J., Vanherpe H. (Hrsg.): *Klinikleitfaden Urologie*. 3. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München, 2003, 352-353

16. Epstein J.I., Amin M.B., Reuter V.R., Mostofi F.K. and the Bladder Consensus Conference Committee: The World Health Organisation / International Society of Urological Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasm of the Urinary Bladder. *Am J Surg Pathol* 22 (1998) 1435-1448
17. Filbeck T., Roessler W., Knuechel R., Straub M., Kiel H.J., Wieland W.F.: 5-Aminolevulinic acid – induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional primary superficial bladder tumors. *Urology* 53 (1999a) 77-81
18. Filbeck T., Roessler W., Knuechel R., Straub M., Kiel H.J., Wieland W.F.: Clinical results of the Transurethral Resection and evaluation of superficial bladder carcinomas by means of fluorescence diagnosis after intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *J Endourology* 13 (1999b) 117-121
19. Filbeck T., Pichlmeier U., Knuechel R., Wieland W.F., Roessler W.: Senkung des Rezidivrisikos oberflächlicher Harnblasenkarzinome mittels 5-Aminolävulinsäure-induzierter Fluoreszenz- diagnostik. *Urologe A* 42 (2003) 1366-1373
20. Flamm J. und Dona S.: The significance of bladder quadrant biopsies in patients with primary superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 16 (1989) 81-85
21. Frimberger D., Zaak D., Stepp H., Knuechel R., Baumgartner R., Scheede P., Schmeller N., Hofstetter A.: Autofluorescence imaging to optimize 5-ALA-induced fluorescence endoscopy of bladder carcinoma. *Urology* 58 (2001) 372-375

22. Fritsch C., Becker-Wegerich P.M., Menke H., Ruzicka T., Goertz G., Olbrisch R.R.: Successful surgery of multiple recurrent basal cell carcinoma guided by photodynamic diagnosis. *Aesthetic Plast Surg* 21 (1997) 437-439
23. Gamarra F., Hautmann H., Häußinger K., Baumgartner R., Huber R.M.: Autofluoreszenz und 5-Aminolävulinsäure induzierte Protoporphyrin IX Fluoreszenz zur Frühdiagnostik von Tumoren im Bronchialsystem.
in: Lippert B.M., Schmidt S., Werner S.A. (Hrsg.): *Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie*. Shaker Verlag, Aachen (2000) 23-30
24. Gossner L. und Ell C.: Photodynamische Therapie von Dysplasien und Frühkarzinomen der Speiseröhre. *Leber Magen Darm* 26 (1995) 132-137
25. Hartmann A., Moser K., Kriegmair M., Hofstetter A., Hofstaedter F., Knuechel R.: Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma. *Am J Path* 154 (1999) 721-727
26. Helpap B.: Tumoren der ableitenden Harnwege.
in: Helpap B.: *Pathologie der ableitenden Harnwege und der Prostata*. Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1989, 85-113
27. Herr H.: Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 12-year outcome. *J Urol* 163 (2000) 60-62
28. Hillemanns P., Korell M., Schmitt-Sody M., Baumgartner R., Beyer W., Kimmig R., Untch M., Hepp H.: Photodynamic therapy in women with cervical intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 81 (1999) 34-38

29. Hoffmann D., Masuda Y., Wynder E.L.: Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 221 (1969) 254
30. Holzbeierlein J.M. und Smith J.A.: Surgical management of noninvasive bladder cancer (stages Ta/T1/Cis). *Urol. Clin. North Am.* 27 Number 1 (2000) 15-24
31. Hueper W.C., Wiley F.H., Wofle H.D.: Experimental production of bladder tumours in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J Indust Hyg Toxicology* 20/1 (1938) 46
32. Huland H.: Harnblasenkarzinom.
in: Hautmann R. und Huland H. (Hrsg.): *Urologie*, 2., vollständig überarbeitete Auflage. Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest, 2001, 204-212
33. Jeong H.H., Seong S.J., Dae K.K., Han Y.C., Soo E.C.: Photodynamic diagnosis (PDD) following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid (ALA) for detection of neoplastic urothelial lesions. *Eur Urol* 35 Suppl 2 (1999) 129 abstract 514
34. Jichlinski P., Wagnières G., Forrer M., Mizeret J. Guillou L., Oswald M., Schmidlin F., Graber P., van den Bergh H., Leisinger H.J.: Clinical assessment of fluorescence cystoscopy during transurethral bladder resection in superficial bladder cancer. *Urol Res* 25 Suppl 1 (1997) 3-6
35. Jocham D.: Maligne Tumoren der Harnblase.
in: Jocham und Miller (Hrsg.): *Praxis der Urologie*, Band II, 2. überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003 105-166
36. Jocham D., Göttinger H., Schmiedt E.: Stellenwert der Urinzytologie in der urologischen Diagnostik. Ein 10-Jahres-Bericht. *Urologe A* 21 (1982) 79-83

37. Jocham D., Baumgartner R., Fuchs N., Lenz H., Stepp H., Unsöld E.: Die Fluoreszenzdiagnose Protophyrinmarkierter - urothelialer Tumoren. *Urologe A* 28 (1989) 59
38. Katalinic A., Holzmann M., Bartel C., Greulich K., Pritzkeleit R., Raspe H.: Krebs in Schleswig-Holstein Band 2: Inzidenz und Mortalität im Jahr 2000. Schmidt-Römhild Verlag, Lübeck, 2002, 42-43
39. Kelly J.F.: Haematoporphyrins in the diagnosis and treatment of carcinoma of the bladder. *Proc R Soc Med* 68/8 (1975) 527-528
40. Kennedy J.C. und Pottier R.H.: Endogenous Protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 6 (1992) 275-292
41. Kiemeny L.A.L.M., Witjes J.A., Verbeek A.L.M., Heijbroek R.P., Debruyne F.M.J. & the members of the Dutch South-East Cooperative Urological Group: The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. *BJC* 67 (1993a) 806-812
42. Kiemeny L.A.L.M., Witjes J.A., Heijbroek R.P., Verbeek A.L.M., Debruyne F.M.J. & the members of the Dutch South-East Cooperative Urological Group: Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol* 150 (1993b) 60-64
43. Kiemeny L.A.L.M., Witjes J.A., Heijbroek R.P., Koper N.P., Verbeek A.L.M., Debruyne F.M.J. & the members of the Dutch South-East Cooperative Urological Group: Should random biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. *Br J Urol* 73 (1994) 164-171

44. Klän R., Loy V., Huland H.: Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 146 (1991) 316-318
45. Köhrmann K.U., Woeste M., Kappes J., Rassweiler J., Alken P.: Der Wert der transurethralen Nachresektion beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. *Akt Urol* 25 (1994) 208-213
46. Koenig F., McGovern F.J., Larne R., Enquist H., Schomacker K.T., Deutsch T.F.: Diagnosis of bladder carcinoma using Protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolevulinic acid. *BJU Intern* 83 (1999) 129-135
47. Kriegmair M. & Baumgartner R.: Intravesikuläre Instillation von Delta – Aminolävulinsäure (ALA) – Eine neue Methode zur photodynamischen Diagnostik und Therapie. *Laser Medizin* 8 (1992) 83
48. Kriegmair M., Baumgartner R., Knuechel R., Steinbach P., Ehsan A., Lumper W., Hofstädter F., Hofstetter A.: Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical application of 5 - aminolevulinic acid. *Urol* 44 (1994) 836-841
49. Kriegmair M., Stepp H., Steinbach P., Lumper W., Ehsan A., Stepp H.G., Rick K., Knuechel R., Baumgartner R., Hofstetter A.: Fluorescence Cystoscopy following intravesical instillation of 5-Aminolevulinic Acid: A new procedure with high sensitivity for detection of hardly visible urothelial neoplasias. *Urol Int* 55 (1995) 190-196
50. Kriegmair M., Baumgartner R., Knuechel R., Stepp H., Hofstädter F., Hofstetter A.: Detection of early bladder cancer by 5-Aminolevulinic Acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol* 155 (1996) 105-110

51. Kriegmair M., Zaak D., Rothenberger K.H., Rassweiler J., Jocham D., Eisenberger F., Tauber R., Stenzl A., Hofstetter A.: Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *J Urol* 168 (2002) 475-478
52. Kunze E., Calude J., Frentzel-Beyme R.: Association of cancer of the lower urinary tract with consumption of alcoholic beverages – a case control study. *Carcinogenesis* 7 (1986) 163
53. Lamm D.L., Blumenstein B.A., Crawford E.D., Monte J.E., Scardino P., Grossman H.B., Stansic T.H., Smith J.A., Sullivan J., Sarosdy M.F., Crissman J.D., Coltman C.A.: A randomized trial of intravesical Doxorubicin and immunotherapy with Bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 325 (1991) 1205-1209
54. Lamm D.L.: Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 19 (1992) 499-508
55. Lee R. und Droller M.J.: The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am* 27 (2000) 1-13
56. Malik Z. & Lugaci H.: Destruction of erythroleukaemic cells by photoactivation of endogeneous porphyrins. *BJC* 56 (1987) 589-595
57. Malmström P.U., Wijkström H., Lundholm C., Wester K., Busch C., Norlén B.J. and the members of the Swedish-Norwegian bladder cancer study group: 5-year followup of a randomized prospective study comparing Mitomycin C and Bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 161 (1999) 1124-1127

58. Martınez-Pineiro J.A., Leon J.J., Martınez-Pineiro L., Fiter L., Mosteiro J.A., Navarro J., Matres M.J.G., Carcamo P.: Bacillus Calmette-Guérin versus Doxorubicin versus Thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 143 (1990) 502-506
59. McClellan M.W.: The role of photodynamic therapy in the treatment of recurrent superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 27 (2000) 163-170
60. Mickisch G. und Alken P.: Urologische Onkologie.
in: Alken P. und Walz P.H. (Hrsg.): Urologie. Verlag Chapman & Hall, Basel, Cambridge, New York, Weinheim, 1992, 187-188
61. Millan-Rodrıguez F., Chechile-Toniolo G., Salvador-Bayarri J., Palou J., Vicente-Rodrıguez J.: Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 163 (2000) 73-78
62. Miller K. und Weißbach L.: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. *Urologe A* 37 (1998) 444
63. Moan J., Stecyste G. Bagdnonas S. Bech O., Berg K.: Photobleaching of Protoporphyrin IX in cells incubated with 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 70 (1997) 90
64. Morrison A.S. und Cole P.: Epidemiology of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 3 (1976) 13
65. Navone N.M., Polo C.F., Frisardi A.L., Andrade N.E., Battle A.M.: Heme biosynthesis in human breast cancer – mimetic „in vitro“ studies and some heme enzymic activity levels. *Int J Biochem* (1990) 1407-1411
66. Pearson R.M. und Soloway M.S.: Does cyclophosphamide induce bladder cancer? *Urology* 4 (1978) 437

67. Rasetti L., Rubino G.F., Drago W.: Ferrochelatase, ALA-dehydrase and ALA-synthetase activity in human tumour tissue. *Panminerva Med* 91 (1967) 135-135
68. Regula J., MacRobert A.J., Gorchein A., Buonaccorsi G.A., Thorpe S.M., Spencer G.M., Hatfield A.R., Brown S.G.: Photosensitisation and photodynamic therapy of oesophageal, duodenal and colorectal tumours using 5-aminolaevulinic acid induced Protoporphyrin IX – a pilot study. *GUT* 36 (1995) 67-75
69. Renz-Polster H. und Braun J. (Hrsg.): *Basislehrbuch Innere Medizin*, 2. Auflage. Urban & Fischer – Verlag, München, Jena, 2001, 250
70. Riedl C.R., Plas E., Pflueger H.: Fluorescence detection of bladder tumors with 5-Amino-Levulinic-Acid. *J Endourology* 13 (1999) 755-759
71. Riedl C.R., Daniltchenko D., Koenig F., Simak R., Loening S.A., Pflueger H.: Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol* 165 (2001) 1121-1123
72. Rübben H. und Otto T.: Harnblasenkarzinome.
in Rübben (Hrsg.): *Uroonkologie*. Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest, 1993, 79-157
73. RUTT (Registry for Urinary Tract Tumors): Harnwegstumregister, Jahresbericht. *Verh Dtsch Ges Urol* 37 (1985) 665
74. Silverberg E., Boring C.C., Squires T.S.: Cancer statistics. *CA* 40 (1990) 1-5

75. Sim H.G., Lau W.K., Olivo M., Tan P.H., Cheng C.W.: Is photodynamic diagnosis using hypericin better than white-light cystoscopy for detecting superficial bladder carcinoma? *BJU Intern* 95 (2005) 1215-1218
76. Sobin L.H. und Wittekind C.H.: *TNM Classification of Malignant Tumours*, 6th ed. Wiley-Liss Verlag, New York, 2002
77. Soloway M.S., Murphy W.M., Rao M.K.: Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. *J. Urol.* 120 (1978) 57-59
78. Soloway M.S.: The evaluation and follow-up of patients with Ta, Tcis, and T1 bladder cancer. *World J Urol* 11 (1993) 153-155
79. Soloway M.S.: Editorial comment zu: Kriegmair M., Stepp H., Steinbach P., Lumper W., Ehsan A., Stepp H.G., Rick K., Knuechel R., Baumgartner R., Hofstetter A.: Fluorescence Cystoscopy following intravesical instillation of 5-Aminolevulinic Acid: A new procedure with high sensitivity for detection of hardly visible urothelial Neoplasias. *Urol Int* 55 (1995) 190-196
80. Spiessl B., Beahrs O.H., Hermanek P., Hutter R.V.P., Scheibe O., Sobin L.H., Wagner G.: *TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 2. Auflage. Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, 1990, 245-250
81. Stummer W., Stocker S., Wagner S., Stepp H., Fritsch C., Goetz C., Goetz A.C., Kiefmann R., Reulen H.J.: Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic-acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery* 42 (1998) 518-525
82. Szeimes R.M., Ackermann G., Landthaler M., Abels C.: *Fluoreszenzdiagnostik epithelialer Tumoren*.
in: Lippert B.M., Schmidt S., Werner J.A. (Hrsg.): *Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie*. Shaker Verlag, Aachen, 2000, 7-13

83. Tauber S., Liedl B. Schneede P., Ließmann F., Waidelich R., Hofstetter A.: Fluoreszenzzytologie der Harnblase. *Urologe A* 40 (2001) 217 – 221
84. Trampisch, H.J. und Windeler, J. (Hrsg.): *Medizinische Statistik*. Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2000, 333 – 346
85. UICC: TNM classification of malignant tumours. 5th Edition. Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1997
86. van der Meijden A., Oosterlinck W., Bruasi M., Kurth R.S., de Balincourt C. and Members of the EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee: Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: A report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 35 (1999) 267-271
87. Vicente J., Chéchile G., Algaba F.: Value of in vivo mucosa-staining test with Methylene blue in the diagnosis of pretumoral and tumoral lesions of the bladder. *Eur Urol* 13 (1987) 15-15
88. von Tappeiner H.U. und Jesionek A.: Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen. *Münch Med Wochenschrift* 50 (1903) 2042-2044
89. Weiß, Christel: *Basiswissen medizinische Statistik*. Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio, 1999, 187
90. Witjes J.A., Kimeney L.A.L.M., Verbeek A.L.M.: Random bladder biopsies and the risk of recurrent superficial bladder cancer: a prospective study in 1026 patients. *World J Urol* 10 (1992) 231

91. Zaak D., Kriegmair M., Stepp H., Stepp H., Baumgartner R., Oberneder R., Schneede P., Corvin S., Frimberger D., Knuechel R., Hofstetter A.: Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: Results of 1012 fluorescence endoscopies. *Urology* 57 (2001a) 690-694
92. Zaak D., Frimberger D., Stepp H., Wagner S., Baumgartner R., Schneede P., Schneede P., Siebels M., Knuechel R., Kriegmair M., Hofstetter A.: Quantification of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence improves the specificity of bladder cancer detection. *J Urol* 166 (2001b) 1665-1669

7 Anhang

7.1 Beispiele zur Weisslicht – Endoskopie und ALA – Fluoreszenz – Endoskopie

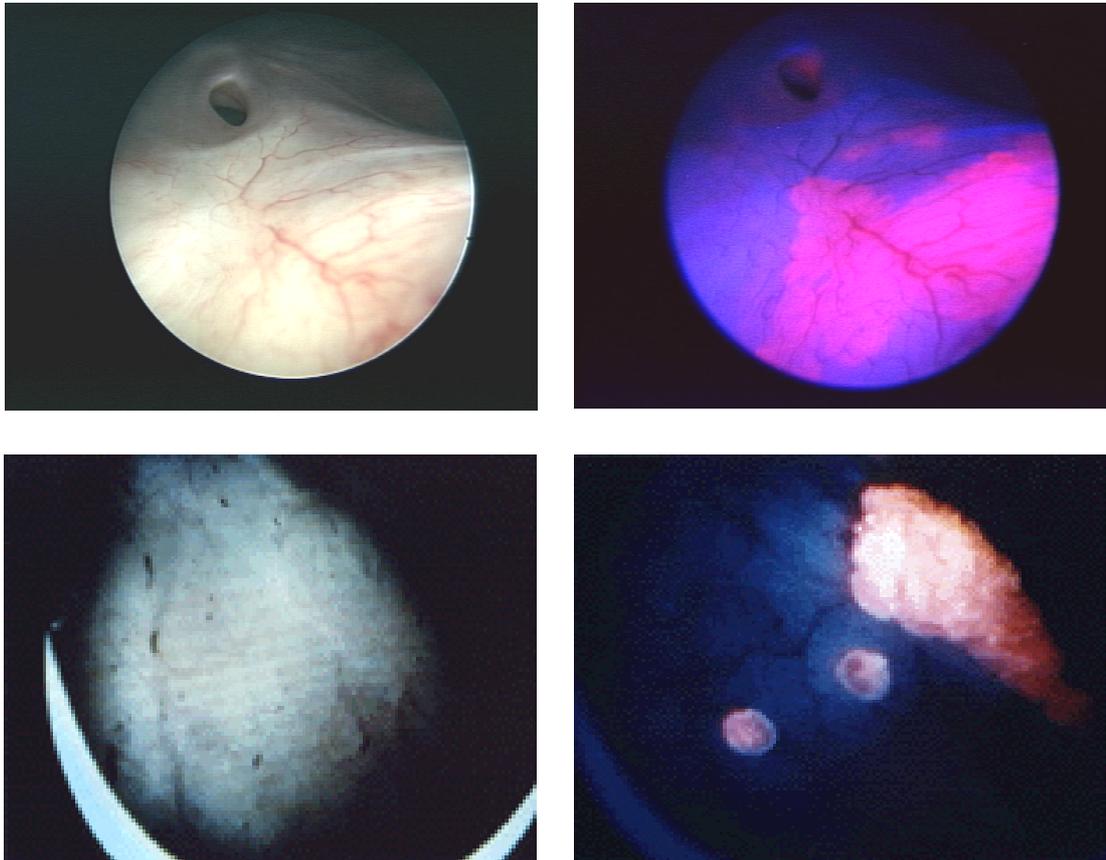


Abbildung 30: Beispiele flacher Läsionen, die in der Weisslicht – Endoskopie (linke Abbildungen) nicht sichtbar sind, sich jedoch in der ALA – Fluoreszenz – Endoskopie (rechte Abbildungen) rot auf blauem Hintergrund darstellen.

7.2 Erhebungsbogen

PATNR (Nr. des Patienten) _____

CODE (Initialen Nachname, Vorname, Geburtstag) _____

PATIENT (Name, Vorname) _____

GEBURT (Geburtsdatum des Patienten) _____

ADRESSE _____

ORT _____

TELEFON _____

GEWICHT(kg) _____ GROESSE(cm) _____

GESCHL (Geschlecht des Patienten) _____
(1 – männlich; 2 – weiblich)

ARZT (einweisender Arzt) _____

BERUF (Prädisponierte Berufsgruppe) _____
(0 – Nein; 1 - Gummi- & Kabelindustrie; 2 – Gasindustrie; 3 – Aluminiumhütte; 4 - Plastik- & Petroleumindustrie; 5 – Kraftfahrer, Tankwart; 6 - Büroangestellte, Autoren, Journalisten, Köche; 9 – unbekannt)

RAUCHENZ (Anzahl Zigaretten pro Tag) _____ RAUCHENJ (Jahre des Zigarettenkonsums) _____

RESTHARN (Restharn in ml, sonographisch) _____

STEINE (Blasensteine anamnestisch) _____ HWI (Chronischer HWI anamnestisch) _____
(0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht bekannt) (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht bekannt)

DK (Dauerhafte DK Anlage in Wochen vor Resektion) _____

BILHARZI (Bilharziose anamnestisch) _____
(0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht bekannt)

PHENACET (Phenacetinmißbrauch anamnestisch) _____
(0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht bekannt)

MEDI (Dauermedikation des Patienten) _____

_____ . TUMOR ERHEBUNGSZEITRAUM

DIA(Diagnosedatum)_____ GRUPPE (Untersuchungsverfahren)_____ (1-mit ALA; 2-konventionelle Weißlichtzystoskopie)

STAD (Tumorstadium)_____ GRAD (Histologisches Grading)_____ (1 – Ta; 2 – T1 ; 3 – Cis; 4 – Ta + Cis; 5 – T1 + Cis) (1 - G1; 2 - G2; 3 - G3)

REZIDIV (Zustand nach erfolgter Tumorresektion)_____ REZNR (Wieviertes Rezidiv – Anzahl)_____ (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht bekannt)

FREI (Anschließend Rezidiv freies Intervall in Wochen) _____

PROGR(Tumorprogression)_____ FOKAL (uni/multifokal)_____ (0 – Nein; 1 – Tiefenausdehnung zugenommen; 2 – höheres Grading; 3 – beides, 4 – uni -> multifokal, 5 – Remission T, 6 – Remission G, 7 Remission T+G) (1 – unifokal; 2 – multifokal; 8 – unklar; 9 – nicht bekannt)

TEXT (aus OP – Bericht)_____

Lokalisation:

(1 – Blasenboden; 2 – linke Blasenseitenwand; 3 – rechte Blasenseitenwand; 4 – Blasenhintwand; 5 – Blasendach; 6 – Blasenvorderwand; 7 - Prostatische Hamröhre; 8 – unbekannt; 9 – nicht vorhanden)

LOKUS1 (Lokalisation erste Biopsie)_____ TUMOR1 (Tumor in Biopsie 1?)_____ (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

GROE1 (Größe Histo)_____ EGROE1 (Einheit Größe1)_____ (Größe der Biopsie) (1 – g; 2 – mm;)

GROE1 (Größenbeschreibung Operateur geschätzt in mm)_____

WEISS1_____ ALA1 (Ala positiv?)_____ (sichtbar unter Weißlicht 0 – nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden) (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

LOKUS2 (Lokalisation zweite Biopsie)_____ TUMOR2 (Tumor in Biopsie 2?)_____ (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

GROE2 (Größe Histo)_____ EGROE2 (Einheit Größe1)_____ (Größe der Biopsie) (1 – g; 2 – mm;)

GROP2 (Größenbeschreibung Operateur geschätzt in mm)_____

WEISS2_____ ALA2 (Ala positiv?)_____ (sichtbar unter Weißlicht 0 – nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden) (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

LOKUS3 (Lokalisation dritte Biopsie)_____ TUMOR3 (Tumor in Biopsie 3?)_____ (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

GROE3 (Größe Histo)_____ EGROE3 (Einheit Größe1)_____ (Größe der Biopsie) (1 – g; 2 – mm;)

GROP3 (Größenbeschreibung Operateur geschätzt in mm)_____

WEISS3_____ ALA3 (Ala positiv?)_____ (sichtbar unter Weißlicht 0 – nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden) (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

LOKUS4 (Lokalisation vierte Biopsie)_____ TUMOR4 (Tumor in Biopsie 4?)_____ (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

GROE4 (Größe Histo)_____ EGROE4 (Einheit Größe1)_____ (Größe der Biopsie) (1 – g; 2 – mm;)

GROP4 (Größenbeschreibung Operateur geschätzt in mm)_____

WEISS4_____ ALA4 (Ala positiv?)_____ (sichtbar unter Weißlicht 0 – nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden) (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

(1 – Blasenboden; 2 – linke Blasenseitenwand; 3 – rechte Blasenseitenwand; 4 – Blasenhinterwand; 5 – Blasendach;
6 – Blasenvorderwand; 7 – Prostatistische Harnröhre; 9 – nicht vorhanden)

LOKUS5 (Lokalisation fünfte Biopsie) _____ TUMOR5 (Tumor in Biopsie 5?) _____
(0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

GROE5 (Größe Histo) _____ EGROE5 (Einheit Größe1) _____
(Größe der Biopsie) (1 – g; 2 – mm;)

GROP5 (Größenbeschreibung Operateur geschätzt in mm) _____

WEISS5 _____ ALA5 (Ala positiv?) _____
(sichtbar unter Weißlicht 0 – nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden) (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

LOKUS6 (Lokalisation sechste Biopsie) _____ TUMOR6 (Tumor in Biopsie 6?) _____
(0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

GROE6 (Größe Histo) _____ EGROE6 (Einheit Größe1) _____
(Größe der Biopsie) (1 – g; 2 – mm;)

GROP6 (Größenbeschreibung Operateur geschätzt in mm) _____

WEISS6 _____ ALA6 (Ala positiv?) _____
(sichtbar unter Weißlicht 0 – nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden) (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

LOKUS7 (Lokalisation siebte Biopsie) _____ TUMOR7 (Tumor in Biopsie 7?) _____
(0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

GROE7 (Größe Histo) _____ EGROE7 (Einheit Größe1) _____
(Größe der Biopsie) (1 – g; 2 – mm;)

GROP7 (Größenbeschreibung Operateur geschätzt in mm) _____

WEISS7 _____ ALA7 (Ala positiv?) _____
(sichtbar unter Weißlicht 0 – nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden) (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

LOKUS8 (Lokalisation achte Biopsie) _____ TUMOR8 (Tumor in Biopsie 8?) _____
(0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

GROE8 (Größe Histo) _____ EGROE8 (Einheit Größe1) _____
(Größe der Biopsie) (1 – g; 2 – mm;)

GROP8 (Größenbeschreibung Operateur geschätzt in mm) _____

WEISS8 _____ ALA8 (Ala positiv?) _____
(sichtbar unter Weißlicht 0 – nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden) (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

LOKUS9 (Lokalisation neunte Biopsie) _____ TUMOR9 (Tumor in Biopsie 9?) _____
(0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

GROE9 (Größe Histo) _____ EGROE9 (Einheit Größe1) _____
(Größe der Biopsie) (1 – g; 2 – mm;)

GROP9 (Größenbeschreibung Operateur geschätzt in mm) _____

WEISS9 _____ ALA9 (Ala positiv?) _____
(sichtbar unter Weißlicht 0 – nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden) (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht vorhanden;)

Prophylaxe, Cytologie, Symptome

PROPH (Rezidivprophylaxe nach Resektion) _____ APPLIK (Applikationen Anzahl/min) _____
(0 – Nein; 1 – BCG; 2 – Mitomycin C; 3 – Epirubicin 4 – BCG + Epirubicin; 5 PDT; 9 – nicht bekannt)

CYTOD (Dysplasien in Cytologie) _____ CYTOG (Grading in Cytologie) _____
(1 – D1; 2 – D2; 3 – D3;) (1 – G1; 2 – G2; 3 – G3)

BLUT (Blut im Urin) _____ DYSU (Dysurie, Schmerzen) _____
(0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht bekannt) (0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht bekannt)

POLYU (Pollakisurie) _____ NYKTU (Nykturie Anzahl) _____
(0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht bekannt)

INFEKT (Harnwegsinfekt vor OP) _____
(0 – Nein; 1 – Ja; 9 – nicht bekannt)

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dieter Jocham

danke ich für die Möglichkeit, in der Klinik für Urologie meine Dissertation zu schreiben, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes sowie für die Zurverfügungstellung von Klinikressourcen.

Herrn Dr. med. Rolf Eichenauer

möchte ich ganz herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung danken.

Frau Heide Häußermann und Herrn Torsten Jäger


bin ich für die Korrektur in sprachlicher Hinsicht sehr dankbar.

Schließlich bedanke ich mich ganz herzlich bei meiner Frau **Britta** und meinen **Eltern** für ihre Unterstützung.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Rainer Häußermann
Geburtsdatum/-ort: 16. März 1975 in Laichingen
Familienstand: verheiratet
Nationalität: deutsch



Schulischer Werdegang

07/1981 – 06/1985 Grundschule in Nellingen / Alb
07/1985 – 06/1994 Albert – Schweitzer – Gymnasium in Laichingen / Alb
Sommer 1994 Abitur

Zivildienst

08/1994 – 10/1995 Mariaberger Heime, 72501 Gammertingen:
Betreuer geistig behinderter Menschen

Studium

10/1995 – 03/1999 Vorklinischer & 1. klinischer Studienabschnitt:
Universität Ulm
04/1999 – 03/2002 2. klinischer Studienabschnitt:
Medizinische Universität zu Lübeck
01/2000 – 03/2002 Praktische Durchführung der Arbeit
04/2002 – 05/2003 Praktisches Jahr am Klinikum der
Justus – Liebig – Universität Gießen

Ärztliche Weiterbildung

01 – 09/2004 Arzt im Praktikum in der Klinik für Urologie und
Kinderurologie der Universitätsklinik Marburg
seit 10/2004 Assistenzarzt in der Klinik für Urologie und
Kinderurologie der Universitätsklinik Marburg

Marburg, den 24. Februar 2007

Rainer Häußermann