

Aus der Klinik für Urologie der Universität zu Lübeck
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Axel S. Merseburger

**Eine vergleichende Untersuchung zur Effektivität und Sicherheit
operativer Verfahren in der Behandlung des nicht-muskelinvasiven
Harnblasenkarzinoms: Die konventionelle transurethrale Resektion versus
die En Bloc-Resektion**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck
- aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Nadim Moharam
aus Berlin

Lübeck
2025

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Mario Wolfgang Kramer

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichtstatter: PD Dr. med. Andreas Schöer

Tag der mündlichen Prüfung: 18.03.2025

Zum Druck genehmigt, Lübeck den 24.03.2025

Promotionskommission der Sektion Medizin

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

WIDMUNG	i
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	v
TABELLENVERZEICHNIS	vi
ANHANGSVERZEICHNIS	vii
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	viii
KAPITEL	
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Histopathologie des Urothelkarzinoms der Harnblase	1
1.3 Risikogruppen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	5
1.4 Therapie des NMIBC	6
1.5 Fragestellung und Zielsetzung	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Studienpopulation	16
2.2 Studienaufbau	17
2.3 Datenerfassung	18
2.4 Operationsmethoden	20
2.5 Statistische Auswertung	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Screening Failures	23
3.2 Teilnehmerzahl und Randomisierung	24
3.3 Patientencharakteristika	25
3.4 Tumorcharakteristika	27
3.5 Operative Parameter	30
3.6 Intraoperative Komplikationen	34
3.7 Postoperative Komplikationen	37
3.8 Onkologische Parameter	39

4 Diskussion	40
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	40
4.2 Diskussion der Ergebnisse	41
4.3 Limitationen	48
5 Zusammenfassung	50
DANKSAGUNG	52
ANHÄNGE	53
LITERATUR	56

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung

1.1	Skizze der T-Stadien des Urothelkarzinoms der Harnblase.	2
1.2	Gegenüberstellung der beiden WHO Grading-Klassifikationen des Harnblasenkarzinoms [55]	3
1.3	Histologisches Präparat einer ERBT	4
1.4	Histopathologisches Präparat von Tumorfragmenten nach einer cTURBT	4
1.5	Schematische Darstellung einer ERBT	12
2.1	Studienschema	17
3.1	Gründe für eine Screening Failure	23
3.2	Übersicht der in die Studie eingeschlossenen Fälle	24
3.3	Häufigkeitsverteilung der ASA Scores (oben) und des ECOG Performance Status (unten)	26
3.4	Boxplot: mediane Tumorgrößen	27
3.5	Verteilung der Tumorlokalisationen	28
3.6	Tumorextraktion in Abhängigkeit der Tumorgröße	32
3.7	Resektionsdauer in Abhängigkeit der Tumorgröße	32
3.8	Blasenpüldauer und Zeitpunkt der Katheterentfernung	33
3.9	der Komplikationen in Abhängigkeit der Resektionsmethode	34

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle

1.1	Klassifikation der Risikogruppen des NMIBC nach der EAU-Leitlinie [5]	5
1.2	Risikoadaptiertes Instillationstherapieschema des NMIBC	6
2.1	Liste der teilnehmenden Studienzentren und Länder	18
3.1	Patientencharakteristika	25
3.2	T-Stadien	28
3.3	Grading	29
3.4	Energiequellen und Visualisierungsmethoden	30
3.5	Operationsdauer und Resektionsdauer	31
3.6	Art der Tumorbergung bei cTURBT und ERBT	31
3.7	Einflussvariablen auf das Auftreten intraoperativer Komplikationen	35
3.8	Operateure und intraoperative Komplikationen	36
3.9	Postoperative Komplikationen	37
3.10	Frühinstillation	38
3.11	Postoperative Interventionen bei cTURBT und ERBT	38
3.12	Resektionsstatus bei cTURBT und ERBT	39
3.13	TM und MM im Präparat bei cTURBT und ERBT	39

ANHANGSVERZEICHNIS

1 Ethikvotum	53
2 Vortrag	55

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BC Harnblasenkarzinom

ASA American Society of Anesthesiologists

BCG Bacillus Calmette-Guérin

Ch. Charrière

CIS Carcinoma in situ

CTC zirkulierende Tumorzellen

cTURBT konventionelle transurethrale Resektion von Harnblasentumoren

EAU European Association of Urology

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

ERBT en bloc Resektion von Harnblasentumoren

Hb Hämoglobin

HEXVIX Hexa-Aminolävulinsäure

ID Identifikationsnummer

IQA Interquartilsabstand

LMP Lamina propria mucosae

MIBC muskelinvasives Harnblasenkarzinom

MM Lamina muscularis mucosae

MMC Mitomycin C

NBI Narrow Band Imaging

NMIBC nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom

OR Obturator-Reflex
PDD photodynamische Diagnostik
Pys Pack Years
RCX radikale Zystektomie
RFS Rezidiv-freies Überleben
SA Standardabweichung
SPIES Storz Professional Image Enhancement System
Switch Intraoperativer Wechsel der Operationsmethode
TM Tunica muscularis
TURBT transurethrale Resektion von Harnblasentumoren
UC Urothelkarzinom
UICC Union for International Cancer Control
VP Venenplexus
WHO Weltgesundheitsorganisation

In der vorliegenden Arbeit wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit auf Doppelnennungen und gegenderte Bezeichnungen verzichtet. Personenbezeichnungen beziehen sich auf weibliche, männliche und diverse Personen.

Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom (BC) ist mit 573.278 weltweiten Fällen im Jahr 2020 die Krebserkrankung mit der zehnthöchsten jährlichen Inzidenz. Mit 212.536 bestätigten Todesfällen stellt sie zudem die tödlichste Krebserkrankung des Urogenitaltraktes dar. Männer sind mit 440.864 Fällen dabei etwa drei Mal häufiger betroffen als Frauen mit 132.414 Fällen [29]. In Deutschland erkrankten im Jahr 2019 17.954 Menschen an einem Harnblasenkarzinom, hiervon 13.212 Männer und 4742 Frauen [57].

1.2 Histopathologie des Urothelkarzinoms der Harnblase

1.2.1 T-Staging

Zum T-Staging nach der TNM-Klassifikation wird die aktuelle Einteilung der Union for International Cancer Control (UICC) angewandt [49]. In 75% der Fälle handelt es sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose um ein nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom (NMIBC) [14]. Das Urothelkarzinom (UC) repräsentiert dabei mit 90% die weitaus häufigste histologische Entität des NMIBC [39]. Die Unterscheidung zwischen muskelinvasivem oder nicht-muskelinvasivem Stadium ist therapeutisch und prognostisch von entscheidender Bedeutung [1]. Das jeweilige T-Stadium der Harnblasentumore ergibt sich aus der Infiltrationstiefe in die verschiedenen Schichten der Harnblasenwand. Die Einteilung des NMIBC wird in Carcinoma in situ (CIS), pTa- und pT1-Tumore vorgenommen [35]. Ab einer Infiltration der Tunica muscularis (TM) propria, also der

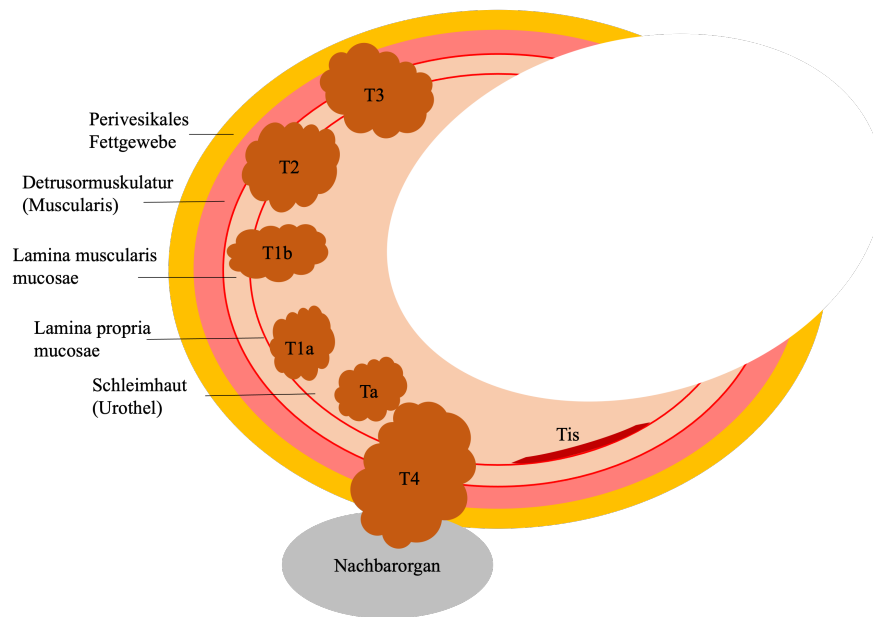


Abbildung 1.1: Skizze der T-Stadien des Urothelkarzinoms der Harnblase. Die Definition der T-Stadien erfolgt durch die jeweilige Schicht, die durch den Tumor infiltriert wird.

Detrusormuskulatur, handelt es sich definitionsgemäß um ein muskelinvasives Harnblasenkarzinom und damit in Abhängigkeit der weiteren, infiltrierten Schichten um ein T2-T4 Stadium.

pTa Handelt es sich um ein nicht-infiltrierendes, papilläres Harnblasenkarzinom, so wird dieses als pTa-Befund klassifiziert [35].

pT1 Infiltriert der Harnblasentumor die Lamina propria mucosae, jedoch nicht die Lamina muscularis propria, klassifiziert man den Tumor als pT1 [35].

pT1-Subklassifikation Das pT1-Stadium lässt sich mittels Subklassifizierung weiterhin in die Stadien pT1a und pT1b unterteilen. Ein pT1a-Stadium besteht im Falle einer oberflächlichen Infiltration der Lamina muscularis mucosae, ohne diese jedoch zu überschreiten. Das pT1b-Stadium wird durch eine tiefe Tumordinfiltration über die Lamina muscularis mucosae hinaus definiert, allerdings ohne Infiltration der Lamina muscularis propria [50]. Die pT1-Subklassifizierung ist von prognostischer Relevanz. Rouprêt et al. zeigten, dass pT1b-Tumore signifikant früher progredient werden als pT1a-Tumore. Bei den pT1b-Patienten musste eine radikale Zystektomie (RCX), also

die komplette operative Entfernung der Harnblase, bis zu 6 Monate früher durchgeführt werden als bei den Patienten mit pT1a-Tumoren [47].

pTis, CIS Ein Carcinoma in situ der Harnblase beschreibt eine solide, flache, urotheliale Läsion mit dem für ein Urothelkarzinom typischen, dysplastischen Merkmalen, jedoch ohne Infiltration in die tieferen Gewebsschichten. Das CIS ist mit einem sehr hohen Progressionsrisiko assoziiert [47]. Bei T1 high grade (G3) Karzinomen mit begleitendem CIS steigt das Risiko, innerhalb von einem bzw. fünf Jahren einen Progress zu erleiden, von 10% ohne begleitendes CIS auf 29%, bzw. von 29% auf 74% mit begleitendem CIS [47]. Das CIS stellt somit eine aggressive Sonderform des NMIBC dar und muss gesondert betrachtet und behandelt werden.

1.2.2 Grading

Das Tumorigradung kann entweder nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Klassifikation von 1973 oder der WHO-Klassifikation von 2004 vorgenommen werden. Die beiden Klassifikationen unterscheiden sich hauptsächlich in der Beurteilung mittelgradig differenzierter Urothelkarzinome und sind Gegenstand aktueller, kontroverser Diskussionen [55].

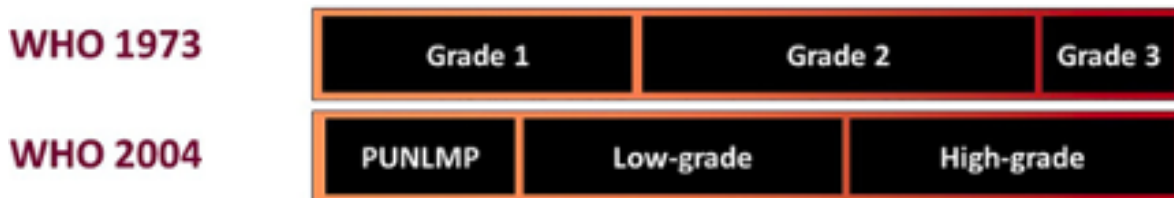


Abbildung 1.2: Gegenüberstellung der beiden WHO Grading-Klassifikationen des Harnblasenkarzinoms [55]

1.2.3 Anforderungen an die histopathologische Beurteilbarkeit

Wie bereits dargelegt, ist die korrekte histopathologische Einteilung des BC prognostisch und therapeutisch von entscheidender Bedeutung, da anhand der Einteilung Therapie und Nachsorge geplant werden [1, 5]. Dabei stellt die transurethrale Resektion von Harnblasentumoren (TURBT) zugleich Diagnostik und Therapie dar. Die vollständige Entfernung des Tumors mittels transurethraler Resektion ist ein essenzieller

Behandlungsschritt des NMIBC. Zugleich wird das Tumorresektat zum T-Staging nach der TNM-Klassifikation verwendet. Das wichtigste Gütekriterium für eine qualitativ hochwertige Resektion stellt der Nachweis von TM im Tumorpräparat dar [6].

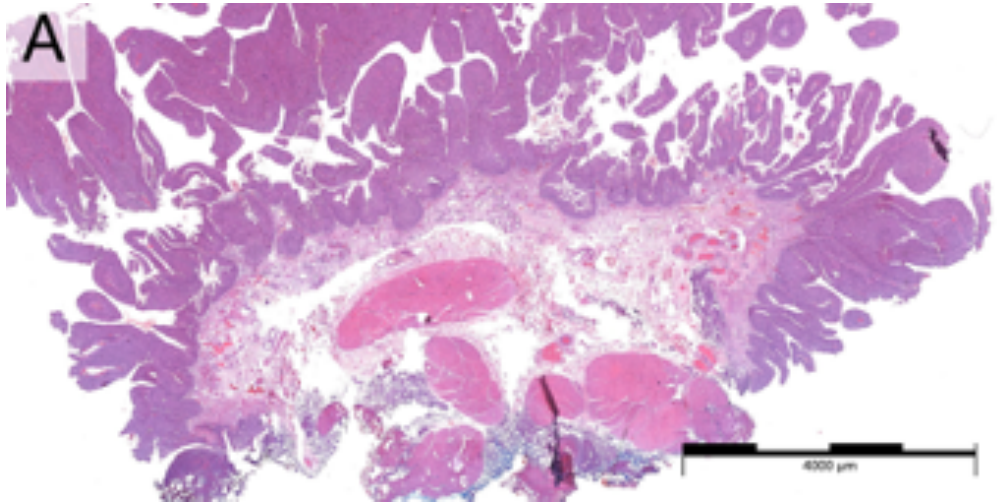


Abbildung 1.3: Tumorpräparat einer ERBT mit erkennbarer Schichtung. Abbildung verwendet mit freundlicher Genehmigung des Institutes für Pathologie der Universität zu Lübeck

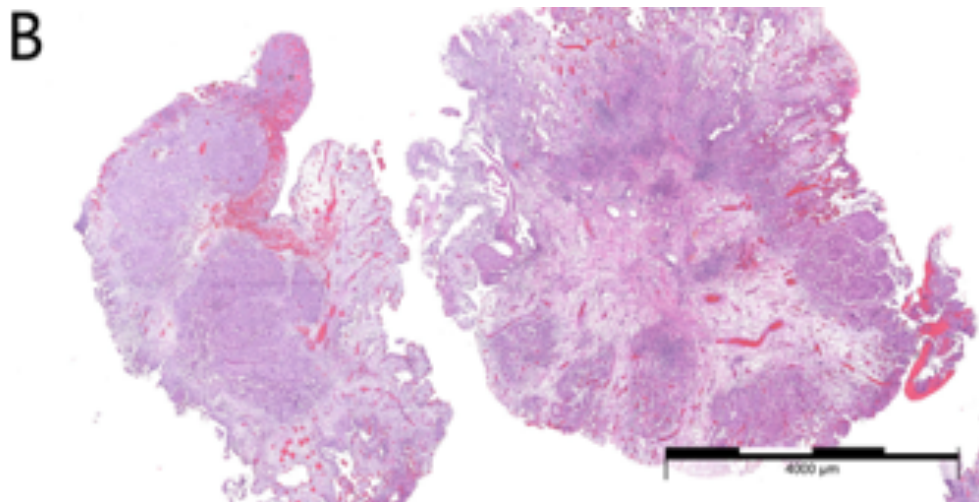


Abbildung 1.4: Histopathologisches Präparat von Tumorfragmenten nach einer cTURBT. Abbildung verwendet mit freundlicher Genehmigung des Institutes für Pathologie der Universität zu Lübeck

1.3 Risikogruppen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Die Einteilung des BC in eine der im Folgenden genannten Risikogruppen, die sich an der UICC-Klassifikation orientiert [5], bestimmt die adjuvante Therapie im Anschluss an die transurethrale Resektion. Nach der aktuellen Leitlinie der European Association of Urology (EAU) von 2021 [5] können Patienten in eine von vier Risikogruppen eingeteilt werden: low risk, intermediate risk, high risk und very high risk (Vgl. Tabelle 1.1). Neben dem Tumorgrading und dem T-Stadium stellen Tumordurchmesser ($>3\text{cm}$), Tumoranzahl (multifokal) und Patientenalter (>70 Jahre) drei weitere wichtige Risikofaktoren für die Risikostratifizierung des NMIBC dar [35, 5].

Risikogruppe	Beschreibung
Low Risk	<ul style="list-style-type: none"> - Primärer, singulärer Ta/T1, low grade/G1 Tumor, < 3 cm im Durchmesser ohne CIS, Pat. < 70 Jahre - Primärer Ta Tumor, Low Grade/G1, ohne CIS mit maximal einem Risikofaktor
Intermediate Risk	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten ohne CIS, die weder der Low Risk noch der High / Very High Risk Gruppe zugeordnet werden
High Risk	<ul style="list-style-type: none"> - Alle T1 high grade/G3 ohne begleitendes CIS; ausgenommen very high risk Gruppe - Alle CIS; ausgenommen very high risk Gruppe - Ta low grade/G2 oder T1 G1, ohne CIS, mit allen drei Risikofaktoren - Ta high grade/G3 oder T1 low grade ohne CIS mit mindestens 2 Risikofaktoren - T1 G2 ohne CIS mit mindestens einem Risikofaktor
Very High Risk	<ul style="list-style-type: none"> - Ta high grade/G3 und CIS mit allen 3 Risikofaktoren - T1 G2 und CIS mit mindestens 2 Risikofaktoren - T1 high grade/G3 und CIS mit mindestens einem Risikofaktor - high grade/G3 ohne CIS mit allen 3 Risikofaktoren

Tabelle 1.1: Klassifikation der Risikogruppen des NMIBC nach der EAU-Leitlinie [5]

1.4 Therapie des NMIBC

Die Therapie des NMIBC umfasst die TURBT, ggf. gefolgt von einer adjuvanten Instillationstherapie, abhängig von den zuvor genannten EAU-Risikogruppen und unter Ausschluss entsprechender Kontraindikationen wie floriden Harnwegsinfekten oder einer Makrohämaturie [1, 5]. Für die intravesikale Instillationstherapie kommen in Deutschland hauptsächlich Mitomycin C (MMC) und Bacillus Calmette-Guérin (BCG) zum Einsatz [10]. MMC ist ein Chemotherapeutikum, welches vor allem für die intravesikale Frühinstillation, also innerhalb von 24h nach der TURBT, angewendet wird und signifikant die Rezidivrate senkt [22]. BCG-Instillationen rufen eine komplexe, lokale Immunantwort in den Blasenwandschichten hervor, die eine Destruktion von Tumorzellen bewirkt [24]. BCG senkt dabei zusätzlich das Progressionsrisiko [10]. Art und Dauer der Instillationstherapie werden anhand der Risikogruppe festgelegt (Vgl. Tabelle 1.2) [1, 5].

Risikogruppe nach EAU	Therapieschema
Low Risk	- Einmalige Frühinstillation mit Mitomycin C innerhalb von 24 Std nach der TURBT
Intermediate Risk	- Einjährige BCG-Instillationsbehandlung in voller Dosierung (wöchentliche Induktionsphase über 6 Wochen + 3-wöchentliche Instillation an den Zeitpunkten 3, 6 und 12 Monaten) oder - Mitomycin-Instillationen für maximal 1 Jahr, wobei ein optimaler Therapieplan bisher nicht bekannt ist - Individuell risikoadaptierte Behandlung
High Risk	- Volle Dosis BCG-Instillationen für 1-3 Jahre oder - Radikale Zystektomie
Very High Risk	- Radikale Zystektomie oder - BCG-Instillationen für 1-3 Jahre im Falle Verweigerung einer radikalen Zystektomie bzw. bei ungeeigneten Patienten

Tabelle 1.2: Risikoadaptiertes Instillationstherapieschema des NMIBC nach der EAU Leitlinie [5]

1.4.1 Operative Therapie des NMIBC

Nicht-muskelinvasive Harnblasentumoren werden mittels TURBT entfernt. Dabei wird ein Resektoskop durch die Harnröhre in die Blase eingeführt und damit der Tumor abgetragen. Es existieren unterschiedliche Methoden zur Resektion der Tumore. Prinzipiell wird hier zwischen der konventionellen transurethralen Resektion (cTURBT) und einer en bloc Resektion von Harnblasentumoren (ERBT) unterschieden [28].

1.4.2 Tumorvisualisierung

Nicht alle Tumore sind mithilfe der reinen Weißlichtzystoskopie detektierbar [26]. Es existieren mehrere Verfahren, die die Detektionsrate von Blasentumoren signifikant erhöhen können [26, 37]. Neben der Weißlichtzystoskopie stellen die am häufigsten verwendeten, ergänzenden Visualisierungsmöglichkeiten die photodynamische Diagnostik (PDD), Narrow Band Imaging (NBI) sowie das Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) dar [37]. Bei der PDD wird Hexa-Aminolävulinsäure (HEXVIX)[®] über einen Blasenkatheter in die Blase instilliert. HEXVIX[®] bewirkt als Prodrug von Protoporphyrin IX, welches wiederum einen Bestandteil der Häm-Biosynthese darstellt eine Akkumulierung von Protoporphyrin IX in Tumorzellen. Protoporphyrin IX kann anschließend während der TURBT durch eine gesonderte Lichtquelle mit einer Wellenlänge von 375-440 nm sichtbar gemacht werden. Gewebe mit einem höheren Protoporphyrin IX-Umsatz wie Tumor- und entzündetes Gewebe - erscheinen rot, während gesundes Gewebe bläulich erscheint [19, 30]. Das NBI funktioniert hingegen ohne zusätzliche Substanzen. Dabei wird durch die Verwendung bestimmter Wellenlängen (415 nm und 450 nm) stärker vaskularisiertes Gewebe – wie maligne Tumore - optisch hervorgehoben, indem sich das Absorptionsspektrum von Hämoglobin zunutze gemacht wird [30, 21]. Das SPIES der Firma Karl Storz verarbeitet ebenfalls die unterschiedlichen Absorptionsspektren des Hämoglobins und errechnet daraufhin ein stärker kontrastiertes Bild des Gewebes, wobei auch hier Areale mit höherem Hämoglobinanteil rötlich hervorgehoben werden [20].

1.4.3 Die konventionelle transurethrale Resektion von Harnblasentumoren (cTURBT)

Die cTURBT stellt den Goldstandard der transurethralen Resektion dar [24]. Erstmals beschrieben wurde die Elektroresektion im Jahr 1891. Etabliert wurde die cTURBT

schließlich durch McCarthy im Jahr 1931 [46]. Die Verbesserungen und Modifikationen dieses Verfahrens beinhalteten hauptsächlich eine Modifikation der Arbeitskanäle und der Visualisierungsmöglichkeiten. Das Prinzip der Resektion ist bis heute gleichgeblieben. Bei der cTURBT wird der Tumor mittels einer elektrischen Schlinge schichtweise abgetragen. Bereits das Update der Leitlinienempfehlung der EAU von 2016 beinhaltet dabei eine Schritt-für-Schritt Anleitung der konventionellen TURBT: Die Abtragung der exophytischen Tumore, der darunterliegenden Blasenwand mit Anteilen von TM und der Resektionsränder sollte bei einem Tumordurchmesser von > 1 cm fraktioniert erfolgen. Kleinere Tumore sollten in toto reseziert werden. Klassischerweise wird hierfür die Elektresektion verwendet. Hierbei wird ein hochfrequenter Strom erzeugt, der schneidende Eigenschaften aufweist (Elektrotomie), sodass Gewebe abgetragen werden kann. Es kann dabei eine mono- oder bipolare Resektionselektrode bzw. -schlinge verwendet werden [1, 6].

1.4.3.1 Komplikationen der cTURBT

Blutung Die häufigste Komplikation der cTURBT ist die intra- und/oder postoperative Blutung im Sinne einer Makrohämaturie mit einer Häufigkeit von 2,3% bis 8% aller transurethralen Resektionen [42, 45, 13]. Die postoperative Makrohämaturie lässt sich je nach Studie in 74-87% mit einer prolongierten Spüldauer und Katheterverweildauer konservativ therapieren [45, 13]. In 13% der Fälle wird eine erneute, interventionelle, transurethrale Blutstillung notwendig (26) und 2,3 - 3,4% der cTURBT-Patienten benötigen eine intra- oder postoperative Bluttransfusion im Falle eines signifikanten Absinkens des Hämoglobinwerts (Hb) [42, 13].

Blasenperforation und Obturatorreflex Die zweithäufigste Komplikation der cTURBT stellt die intra- oder extraperitoneale Perforation der Harnblase mit einer Rate zwischen 1,3% bis 3,5% dar [42, 13]. Dabei werden die Schichten der Blasenwand von innen mit dem Resektoskop vollständig perforiert. Die häufigere der beiden Komplikationsformen ist dabei die extraperitoneale Perforation, welche regelhaft mit einer antibiotischen Prophylaxe und einer prolongierten Katheterverweildauer konservativ therapiert werden kann [42, 13, 4]. Intraperitoneale Perforationen sind zwar mit 25% - 35% aller Blasenperforationen weniger häufig, jedoch hat eine intraperitoneale Blasenperforation in der Regel einen offen-chirurgischen Eingriff zur Folge [31]. Häufig ist die Blasenperforation mit einer Reizung der Nn. Obturatorii assoziiert (sog. Obturator-

Reflex (OR)). Die Nn.Obturatorii liegen in unmittelbarer Umgebung der Blasenseitenwände und werden durch den elektrischen Strom der Resektionsschlinge gereizt, was in der Folge zu einer Kontraktion der Adduktoren führt und damit zu einer starken, plötzlichen, unerwarteten und ruckartigen Bewegung des Patienten [44].

1.4.4 Limitationen und Problematiken der cTURBT

Komplikationsrate Die intra- und postoperative Gesamtkomplikationsrate der konventionellen transurethralen Resektion mittels bipolarer oder monopolarer Resektion wird mit 5,8% bis 16% angegeben [42, 45]. Die hohe Varianz lässt sich unter anderem durch die uneinheitliche Klassifizierung der Komplikationen erklären. Um dies zu vereinheitlichen, entwickelten Bansal et al. ein Klassifizierungssystem auf dem Boden der Clavien-Dindo-Klassifikation [7].

Fraktionierte Abtragung des Tumorgewebes Die konventionelle, fraktionierte Abtragung von Harnblasentumoren im Rahmen der cTURBT widerspricht dem „No-Touch-Prinzip“ der onkologischen Chirurgie, bei der ein direkter Kontakt zum Tumorgewebe oder gar ein Einschneiden in den Tumor vermieden wird, bevor die abführenden Venen ligiert wurden [2]. Eine Untersuchung von Engilbertsson et al. ergab einen Anstieg der Konzentration an zirkulierende Tumorzellen (CTC) im Patientenserum während und nach einer cTURBT, wobei noch nicht belegt ist, ob CTC Fernmetastasen des BC verursachen [16].

Kauterisierungsartefakte und histopathologische Beurteilbarkeit Das T-Stadium der TNM-Klassifikation ist einer der entscheidenden Parameter für die Risikostratifizierung und die Behandlungskonzepte des NMIBC [35, 5]. Die histopathologische Aufarbeitung und Beurteilbarkeit kann durch intraoperative Faktoren beeinflusst und eingeschränkt werden. Hierunter fallen thermische Schäden am Tumorpräparat wie z.B. Kauterisierungsartefakte im Bereich der Schnittländer [35, 54]. Die Kauterisierungsartefakte treten bei der elektrischen Resektion mittels Schlinge unabhängig von der Stromquelle (bipolar oder monopolar) auf. Dabei liegen die thermischen Schäden oder Kauterisierungsartefakte häufig in der für das Staging relevanten Zone, also der Lamina propria mucosae (LMP) und der Lamina muscularis propria [34]. Das größte Patientenrisiko besteht in einem „Understaging“ aufgrund eingeschränkter Beurteilbarkeit des Tumormaterials. Bei einem Understaging wird ein niedrigeres T-Stadium angenommen,

als in Realität vorhanden ist. Dies führt im Zweifelsfall zu unzureichenden therapeutischen Maßnahmen bzw. zu falschen Therapiealgorithmen. Truong et al. zeigten, dass bei Vorliegen eines größeren Kauterisierungsartefaktes im Tumorpräparat einer cTURBT 50% der Patienten ein Understaging erlitten. Zugleich zeigte die genannte Studie, dass das Tumorgrading durch Kauterisierungsartefakte nicht erschwert wurde [54].

Nachweis von TM als Qualitätskriterium der cTURBT Wie bereits ausgeführt ist das Vorhandensein von TM im Tumorresektat zum Ausschluss einer tumorösen Infiltration von entscheidender Bedeutung für das korrekte Staging und eine nachfolgend adäquate Behandlung des NMIBC [35, 5]. Die Abwesenheit von TM im Tumorpräparat stellt einen unabhängigen Risikofaktor für ein Understaging dar [35]. Dabei werden bei einer cTURBT unterschiedlich hohe Nachweisraten an Detrusormuskulatur im Präparat zwischen 67% bis 79% erreicht [17, 38, 48].

1.4.5 Nachresektionen nach TURBT

Brausi et al. stellten eine große Variabilität hinsichtlich der Rezidivraten in der ersten Kontrollzystoskopie fest, die zwischen 3,4% und 20,6% lagen. Die Kontrollzystoskopie erfolgte dabei nach 2 Wochen. Dabei war eine Erklärung für das Wiederauftreten des NMIBC eine unvollständige erste Resektion [9]. Die aktuelle EAU-Leitlinie empfiehlt eine Nachresektion, also eine zweite TURBT in folgenden Fällen:

- Nach einer unvollständigen TURBT (mikroskopischer oder makroskopischer Nachweis eines Residualtumors) oder Unsicherheit bezüglich der Tumorfreiheit
- Wenn keine Detrusormuskulatur im Tumorpräparat nachgewiesen wird, ausgenommen sind hier Ta Low-grade/G1 Tumore und primäre CIS
- Bei allen T1 Tumoren [5]

Dabei sollte die Nachresektion innerhalb von 14-42 Tagen durchgeführt werden [5]. Die Nachresektion kann dabei das Rezidivrisiko senken bzw. das Rezidiv-freie Überleben (RFS) verlängern [51]. Hier zeigt sich nun der Stellenwert der vollständigen Resektion des Harnblasentumors und der histopathologischen Beurteilbarkeit auf Tumorfreiheit, da sie das Rezidivfreie-Überleben, wie dargestellt, verlängern können. Gleichmaßen kann nach einer vollständigen Resektion, sofern Detrusormuskulatur im Präparat nachgewiesen wurde, bei Patienten mit einem Ta-Tumor auf eine zweite

Resektion verzichtet werden [5].

1.4.6 Die en bloc Resektion von Harnblasentumoren (ERBT)

Die ERBT beschreibt die Entfernung von Harnblasentumoren in einem Stück [52]. Erstmals beschrieben wurde sie im Jahre 1980. Damals wurde eine Resektionsschlinge zur Entfernung von Kolonpolypen für die ERBT von Harnblasentumoren verwendet [27]. Mittlerweile existieren unterschiedliche Verfahren zur ERBT. Die häufigsten angewandten Verfahren und Energiequellen sind die monopolare oder bipolare Resektion, Holmium-Laser- und Thulium-Laserresektionen und das Hybrid-Knife® der Firma ERBE [52]. Die ERBT wurde entwickelt, um die Limitationen und Problematiken der cTURBT zu bewältigen. Bei einer ERBT wird der Tumor zuerst zirkumferent markiert, um einen Sicherheitsabstand von mindestens 5 mm zum Tumor zu schaffen. Dann wird der Tumor auf Höhe der Detrusorschicht in einem Stück an seiner Basis abgeschoben und nicht wie bei der cTURBT fragmentweise bzw. in Schichten abgetragen [52] (Vgl. Abbildung 1.5).

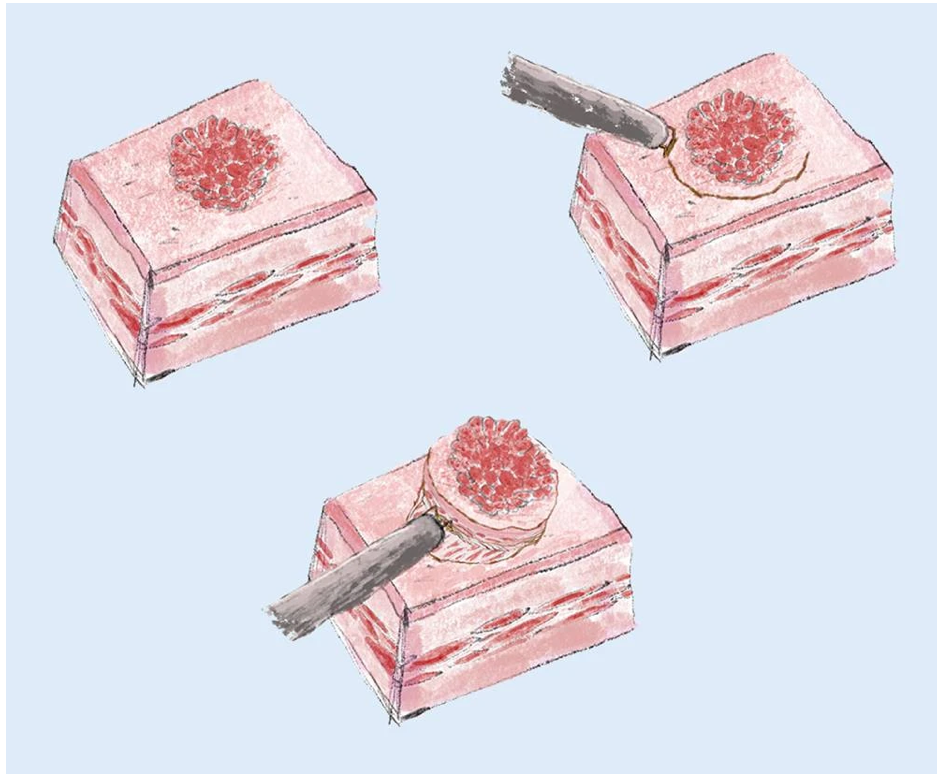


Abbildung 1.5: Schematische Darstellung einer ERBT. Zuerst erfolgt die zirkuläre Markierung des Sicherheitsabstandes um den Tumor und anschließend die antegrade Resektion des Befundes. Abbildung verwendet mit freundlicher Genehmigung von David Oswald©

1.4.6.1 Komplikationsrate der ERBT

Studien zum Vergleich der perioperativen Sicherheit der ERBT versus cTURBT legen eine geringere Komplikationsrate bei der ERBT nahe, insbesondere bei der Anwendung von Lasern [29, 52, 11, 58, 12]. Dies wird im Folgenden erläutert.

OR und Blasenperforation Chen et al. führten eine prospektive, nicht-randomisierte Studie zum Vergleich der Green-light-Laser-ERBT im Vergleich zur cTURBT durch. Bei der Greenlight- Laser-ERBT trat bei 83 Patienten kein OR auf, während in der cTURBT-Gruppe bei 75 Patienten 9 OR dokumentiert wurden [12]. Ein Vergleich der monopolen cTURBT mit der bipolaren ERBT zeigte eine verminderte Auftretswahrscheinlichkeit für einen OR mit 4,4% in der bipolaren ERBT-Gruppe im Vergleich zu 11,1% bei der monopolen cTURBT [11].

Blutung Es lassen sich Hinweise für eine verminderte Blutungsrate aus einer verkürzten Blasenspüldauer und einer kürzeren Katheterverweildauer bei der ERBT im Vergleich zur cTURBT ableiten [58, 12]. Unterschiede im postoperativen Hämoglobin (Hb)-Abfall sind zwar als signifikant zugunsten der ERBT beschrieben worden, jedoch mit einer Differenz von 0,23 g/dL klinisch zu vernachlässigen [12]. Dies legt zudem nahe, dass der Hb-Wert allein als Parameter zur Messung der perioperativen Blutungskomplikationen im Rahmen einer TURBT bzw. ERBT nicht geeignet ist.

Detrusormuskulatur im Tumorpräparat bei der ERBT Mithilfe der Resektion des Tumors beginnend an seiner Basis unter Erhalt der anatomischen Strukturen und Schichtungen der Harnblasenwand soll eine höhere Rate an TM im endgültigen Tumorpräparat erreicht werden. Retrospektiv erhobene Daten von Li et al. beschreiben eine Detrusorrate von 95,6% in mittels Thulium-Laser-ERBT gewonnenen Resektaten [32]. Eine Metaanalyse von Zhang et al. beschreibt eine Detrusorrate von 94%, jedoch handelte es sich auch hier um eine Auswertung retrospektiver Studien [58]. Ein prospektiv-randomisierter Vergleich der HEXVIX®-assistierten cTURBT mit der en bloc Hydrodissektion, bei der vor dem Abtragen des Tumors ein submukosales Wasserlassen injiziert wird, ergab eine TM-Nachweisrate von 66,7% [17].

1.4.6.2 Limitationen und Problematiken der ERBT

Tumorgröße und Extraktion Resektoskope, die für eine TURBT verwendet werden, haben in der Regel einen Durchmesser von 24-26 Charrière (Ch.), was 8 - 8,67 mm entspricht. Hieraus ergeben sich potenzielle Größenlimitationen für die transurethrale in toto Extraktion von mittels ERBT gewonnener Tumore. Studiendaten konnten zeigen, dass die Größe von mittels ERBT resezierten Tumore im Mittel jedoch einen Durchmesser von 3 cm nicht übersteigt [41]. Durch technische Modifikationen konnten Naselli et al. dennoch erfolgreich Tumore mit einem Durchmesser bis zu 4,5 cm extrahieren, ohne das Präparat zu beschädigen und dadurch die histopathologische Beurteilbarkeit einzuschränken [40]. Die gängigsten Extraktionsmethoden umfassen das Ausspülen von Tumorgewebe über den Resektionsschaft, das Ausspülen mittels Kolbenspritze, das Greifen und Extrahieren mittels Fasszange, ein Einklemmen des Präparates zwischen Resektoskop und Schaft sowie die Verwendung von endoskopischen Bergebeuteln. Bei Tumoren mit einem Durchmesser von >3 cm wurde zudem eine intravesikale Zerkleinerung und anschließende Extraktion des Tumors beschrieben [41]. Diese Tech-

nik sollte allerdings sorgsam gegenüber dem Risiko einer Distribution von Tumorzellen sowie einer Beschädigung des Tumorpräparates mit anschließend eingeschränkter histopathologischer Beurteilbarkeit abgewogen werden. Bisher sind für die Machbarkeit der ERBT keine klaren Grenzen für den Tumordurchmesser bekannt.

Tumorlokalisation Die Durchführbarkeit einer ERBT kann von der Lokalisation des Tumors innerhalb der Blase abhängig sein. Tumore, die nahe oder auf den Ureterostien, am Blasendach oder an der Blasenvorderwand liegen, stellen aufgrund der Erreichbarkeit mit dem Resektoskop keine optimalen Lokalisationen für die en bloc Technik dar [41, 25]. Diese Lokalisationen sind jedoch nicht als absolute Kontraindikationen zu sehen.

Intraoperativer Wechsel der Operationsmethode (Switch) Tumorgröße, Tumorlokalisation, das Auftreten von intraoperativen Komplikationen wie Blutungen oder OR können in Abhängigkeit der genutzten Energiequelle einen sogenannten „Switch“ auf die cTURBT-Methode notwendig machen [29] und sind in der Regel problemlos möglich. Daher sollte jeder Blasentumor unter Berücksichtigung der zuvor genannten Faktoren individuell betrachtet werden, um die geeignete Resektionstechnik festlegen zu können.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Die cTURBT ist ein etabliertes Verfahren in der Urologie. Sie stellt Diagnostikum und Therapie zugleich dar. Trotz des Status als „Goldstandard“ zur Resektion von nicht-muskelinvasiven Harnblasentumoren hat die cTURBT Limitationen. Insbesondere die histopathologische Beurteilbarkeit leidet unter der fraktionierten Abtragungstechnik. Die ERBT soll bestimmte Limitationen der cTURBT, insbesondere hinsichtlich der histopathologischen Beurteilbarkeit und der onkologischen Sicherheit (R-Status) überwinden. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Anwendbarkeit und perioperative Sicherheit der En Bloc Resektion im Vergleich zur konventionellen transurethralen Resektion der Harnblase in einer prospektiven Studie zu untersuchen. Weiterhin wurde die Rate der Detrusormuskulatur im Tumorpräparat in Abhängigkeit des jeweiligen Operationsverfahrens untersucht.

Um dies zu erreichen, wurde eine prospektive, randomisierte, interventionelle, multizentrische, einfach verblindete Studie zur Anwendung der En Bloc Resektion (ERBT) im Vergleich zur Standardresektion (cTURBT) bei Patienten mit der Erstdiagnose nicht-muskelinvasiver Blasentumore (NMIBC) durchgeführt (EBRUC II Studie).

Primäre Endpunkte der EBRUC II Studie waren die nicht-Unterlegenheit der ERBT hinsichtlich der Rezidivrate sowie ein höherer Anteil an Tunica Muscularis (TM) im ERBT-Arm. Sekundäre Endpunkte waren die Progressionsrate, die Rate an Residualtumoren in der Nachresektion sowie die perioperative Sicherheit und die Komplikationsrate. Weiterhin wurde die histopathologische Beurteilbarkeit hinsichtlich des vollständigen Resektionsstatus und der Durchführbarkeit einer pT1-Subklassifikation untersucht.

Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Einschlusskriterien

Bei allen Studienteilnehmern musste die mittels Sonografie, schnittbildgebenden Verfahren oder Urethrozystoskopie gestellte Erstdiagnose mindestens eines papillären Harnblasentumors vorliegen. Es wurden therapienaive Patienten gewählt, um die Vergleichbarkeit der verschiedenen Techniken gewährleisten sowie das Auftreten von Rezidiven besser beurteilen zu können. Weiterhin mussten alle gesichteten Tumore der Studienteilnehmer nach Ansicht des Operators hinsichtlich Lage, Größe und Konfiguration potenziell für eine ERBT geeignet sein. Die Tumore mussten dabei einen Mindestdurchmesser von mehr als 4.3 mm (± 0.1 mm) aufweisen. Dieser Grenzwert entspricht dem Durchmesser einer Standardresektionsschlinge der Firma Karl Storz, Produktnummer 27050 G, Tuttlingen, Deutschland. Der Mindestdurchmesser wurde gewählt, um den Ausschluss solcher Tumore sicherzustellen, die mit einem einzelnen Resektionsschlag einer Standardschlinge „en bloc“ reseziert werden können, da diese im Anschluss weder der cTURBT noch der ERBT sicher zugeordnet werden könnten.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Studienteilnehmer, die ein rezidivierendes, bekanntes Urothelkarzinom der Harnblase aufwiesen, wurden von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, da in diesen Fällen eine Homogenität der Randomisierungsgruppen nicht erreicht werden könnte. Eine vorausgegangene cTURBT galt ebenfalls als Ausschlusskriterium. Patienten mit Tumoren, die nicht für eine ERBT in Frage kamen, wie solide, breitbasige Tumore, muskelinvasive Befunde oder primäre, singuläre CIS, wurden ebenfalls von der Studie

ausgeschlossen. Patienten, die Tumore aufwiesen, die mittels eines Resektionsschlags einer Standardresektionsschlinge (Vgl. 2.1.1) en bloc reseziert werden konnten, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

2.1.3 Fallzahlberechnung

Die Fallzahlberechnung vor Beginn der Studie erfolgte durch das Institut für Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover (Institut für Biometrie, OE 8410, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover). Um zu zeigen, dass die ERBT Technik genauso effektiv wie die cTURBT ist, ergaben sich 177 Patienten pro Interventionsarm.

2.2 Studienaufbau

2.2.1 Studienschema und Randomisierungsprozess

Es handelte sich bei der durchgeführten Studie um eine internationale, multizentrische, kontrolliert-randomisierte, einfach-verblindete, zweiarmige Interventionsstudie. Abbildung 2.1 beschreibt den Studienaufbau. Nach entsprechender Aufklärung der Patienten wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Konnten die Patienten eingeschlossen werden, wurde vor der Resektion eine Übersichtszystoskopie durchgeführt. Befand der Operateur, dass alle sichtbaren Tumore potenziell en bloc resektabel waren, so wurde ein Randomisierungsumschlag geöffnet und die entsprechende Operationsmethode, also ERBT oder cTURBT, angewendet.

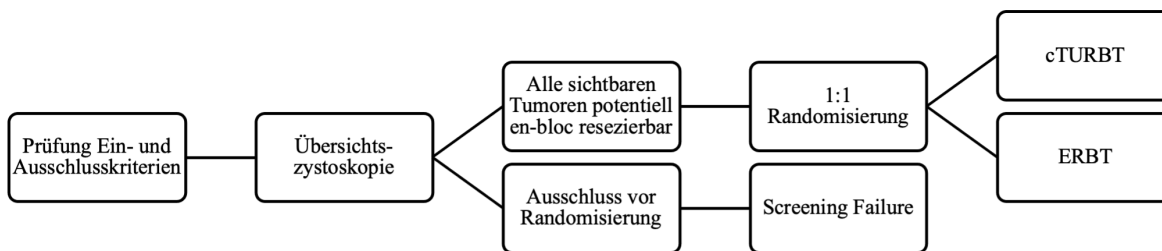


Abbildung 2.1: Studienschema der EBRUC II Studie

2.2.2 Studienzentren

Die Studie wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung in 6 europäischen, urologischen Kliniken durchgeführt.

Studienzentrum	Land
Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck	Deutschland
Klinik für Urologie Klinikum Wolfsburg, Sauerbruchstr. 7, 38440 Wolfsburg	Deutschland
Universitätsklinik für Urologie und Andrologie Landeskrankenhaus Müllner Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg	Österreich
Klinik für Urologie und Kinderurologie, SLK-Kliniken Heilbronn GmbH Am Gesundbrunnen 20-26, 74078 Heilbronn	Deutschland
Department of Urology, Second Faculty of Medicine, Charles University, V Úvalu 84 Praha 5, 150 06 Prag	Tschechische Republik
L’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, con sede legale in Via del Pozzo 71, 41124 Modena	Italien

Tabelle 2.1: Liste der teilnehmenden Studienzentren und Länder

2.3 Datenerfassung

2.3.1 Dokumentation und Übermittlung

Alle Studiendaten wurden auf Studienbögen in Papierform dokumentiert. Die Studienbögen waren zu den jeweils relevanten Zeitpunkten der Studie auszufüllen und an die Studienleitung in Lübeck zu übermitteln. Zu den Studienbögen zählten neben der Patienteninformation, Aufklärung und Einverständniserklärung eine Baseline-Datenerhebung vor der Operation, ein Dokumentationsbogen der Operation inklusive einer Blasenskizze zum Einzeichnen der Tumorlokalisationen, ein postoperativer Erhebungsbogen sowie ein Bogen zur Erhebung der standardisierten, histopathologischen Untersuchung der Tumore.

2.3.1.1 Studienbögen

Die Studienbögen wurden mit der jeweiligen Zentrumsnummer, dem Datum und der zentrumsspezifischen Patienten-Identifikationsnummer (ID) versehen. Somit wurden die Patientendaten pseudonymisiert erhoben. Die Studienbögen wurden in einem Multiple Choice-Format erstellt, um die Auswertbarkeit zu standardisieren. Hiervon ausgenommen waren numerische Angaben.

Baseline Der Baseline-Studienbogen wurde vor der Operation ausgefüllt. Dabei wurden die Basisdaten des Patienten sowie Raucheranamnese, die Einteilung nach der ASA Risikoklassifikation [3] und der Performance-Status des Patienten nach der ECOG [43] erhoben.

Screening Failure Patienten, bei denen nach der intraoperativen Übersichtszystoskopie, jedoch vor der Randomisierung, den Ausschlusskriterien nach ein singuläres CIS, ein solider Tumor, eine ungünstige Tumorkonfiguration und/oder -lage, der Verdacht auf ein muskelinvasives Harnblasenkarzinom (MIBC) oder ein Tumor mit einer Größe von $\leq 4,3$ mm festgestellt wurde, mussten als Screening Failure angegeben werden und wurden nicht randomisiert.

Tumorresektion Im Anschluss an die Tumorresektion wurde diese auf dem entsprechenden Bogen dokumentiert. Hierbei wurden Basisdaten wie Operationsdatum und -dauer erfasst sowie jedem Operateur eine zentrumsspezifische ID zugeordnet. Weiterhin wurden die angewendeten Verfahren der Tumorresektion, der -visualisierung sowie der -extraktion dokumentiert. Zudem wurden hier die endoskopisch ermittelte Tumorgröße und die Lokalisation der Tumore angegeben, sowie gegebenenfalls eine Multifokalität. Auf dem Tumorresektionsbogen wurde ebenfalls dokumentiert, ob nach protokollgemäßem Beginn einer ERBT nach erfolgreicher Randomisierung aufgrund unvorhergesehener Gegebenheiten zu einer cTURBT gewechselt werden musste (Switch). Gründe für einen solchen „Switch“ konnten Tumorgröße, -lokalisierung oder ein erhöhtes Risiko der Schädigung sensibler Strukturen wie der Harnröhre oder der Harnleiterostien sein. Intraoperativ aufgetretene Komplikationen wurden ebenfalls dokumentiert. Zusätzlich wurden die Tumorlokalisationen vom Operateur auf einer Blasenskizze eingezeichnet.

Postoperative Angaben Der postoperative Verlauf bis zur Entlassung aus der jeweiligen Klinik wurde auf dem Studienbogen „postoperative Angaben“ erfasst. Hier wurden

der prä- sowie der postoperative Hb-Wert, die Dauer der postoperativen Harnblasenspülung mittels Blasenspülkatheter, die Zeitpunkte der Entfernung des Katheters sowie der Entlassung des Patienten erfasst. Des Weiteren wurden postoperativ aufgetretene Komplikationen mittels Clavien-Dindo-Klassifikation [15] dokumentiert. Postoperativ notwendig gewordene Reinterventionen und Details zur frühen Instillationstherapie wurden ebenfalls erhoben.

Tumorpathologie Es wurden Tumorstadium, -grading, -größe und -art erfasst sowie die Infiltration des submukösen Venenplexus (VP) und umliegender Lymphgefäße (L1-Stadium) erfasst. Weiterhin wurden die Infiltrationstiefe des Tumors und der Infiltrationsstatus der Resektionsränder (R-Status), der LMP, der TM und der MM erhoben. Dies beinhaltete zudem die pT1-Subklassifikation.

2.4 Operationsmethoden

2.4.1 Visualisierungsmethoden

Es wurden alle gängigen Visualisierungsmöglichkeiten wie Weißlicht, die PDD mittels HEXVIX® der Firma Photocure ASA, Oslo, Norwegen), das NBI sowie das SPIES der Firma Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland, für beide Interventionsarme zugelassen.

2.4.2 Energiearten

Es wurden alle gängigen Energiearten zugelassen. Für die cTURBT-Gruppe konnten dies die konventionelle elektrische, mono- oder bipolare Resektion der Harnblase sein. Für die ERBT-Kohorte konnten dies die elektrische, mono- oder bipolare en bloc Resektion der Harnblase, die en bloc Resektion mittels Thulium- oder Holmium-Laser oder mittels HybridKnife® der Firma Erbe sein.

2.4.3 Methoden der Tumorbergung

Bei der Art der Tumorbergung wurde zwischen „en bloc“ und „fragmentiert“ unterschieden. Es wurden alle gängigen, bereits in Abschnitt 1.4.6.2 erwähnten Bergungsmethoden zugelassen. Dazu zählten die Bergung mittels Kolbenspritze, Fasszange, EndoBag™, Ausspülen oder das Einklemmen und Herausziehen mittels Instruments.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS, Version 26.0 durchgeführt. Bei metrischen Variablen wurde ein t-Test durchgeführt. Für nicht-metrische Variablen wurde entsprechend ein Chi-Quadrat Test verwendet. Bei Fallzahlen < 5 wurde ein Fisher-Exakt Test verwendet. Für die Einflussvariablen auf die intraoperative Komplikationsrate wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde bei allen Signifikanztests $\alpha = 5\%$ gewählt. Wurde ein Switch durchgeführt, so wurden diese Patienten von den folgenden Analysen der perioperativen Sicherheit ausgeschlossen. Es erfolgte eine statistische Beratung durch das Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck.

3

Ergebnisse

Die geplante Fallzahl (n=354 Patienten, 177 je Studienarm) wurde nicht erreicht. Aufgrund einer erhöhten Rate an Blasenperforationen im Interventionsarm ERBT wurde die Studie vor Erreichen des Rekrutierungsziels beendet. Somit handelt es sich in dieser Auswertung um eine Teilanalyse von 134 gescreenten bzw. 106 randomisierten Patienten.

3.1 Screening Failures

Es wurden 134 Patienten für die Studie gescreent. Davon wurden 28 Patienten (20,90%) als Screening Failure von der Randomisierung ausgeschlossen. Dabei wurden insgesamt 15 (11,19%) der gescreenten Patienten explizit für eine ERBT ausgeschlossen (Kriterien: Lokalisation, Konfiguration (bspw. rasenartiges Tumorwachstum, solider Tumor), Größe, solider Tumor + Lokalisation, über 20 Tumore), 6 (4,47%) weitere aufgrund der Einschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie (singuläres CIS, Mindestgröße von 4,3 mm). Die verbleibenden 7 (5,22%) Patienten wurde aufgrund weiterer, heterogener Gründe ausgeschlossen (Vgl. Abb. 3.1). Eine Randomisierung erfolgte somit in 79,10% der gescreenten Patienten.

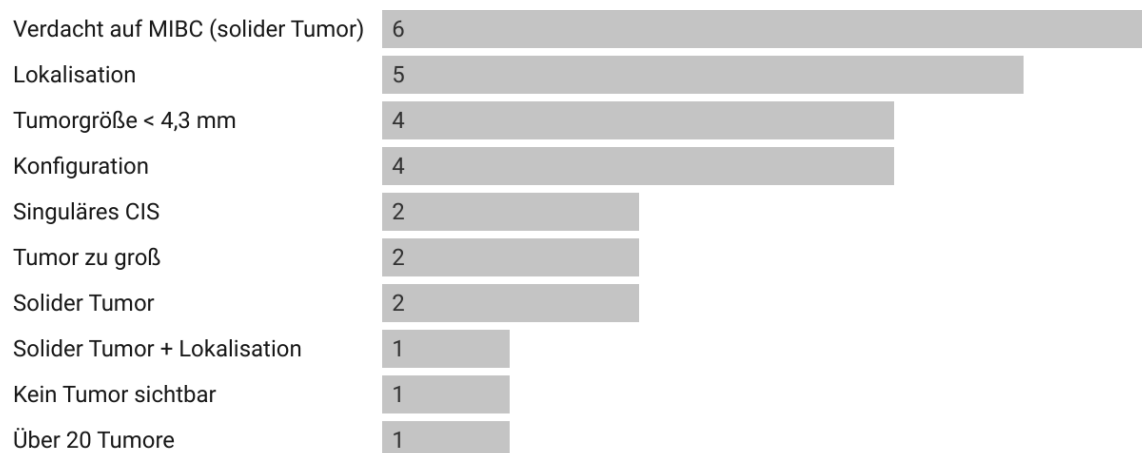


Abbildung 3.1: Gründe für eine Screening Failure nach durchgeführter Übersichtszystoskopie

3.2 Teilnehmerzahl und Randomisierung

Es wurden 106 Patienten randomisiert (Vgl. Abb. 3.2). 8 Patienten wurden nach dem Erhalt des histopathologischen Berichts aufgrund von Muskelinvasivität (pT2 oder pT3 Stadium), einem singulären CIS oder einer benignen Histologie von der Analyse ausgeschlossen. Ein Fall wurde für eine cTURBT randomisiert, jedoch en bloc reseziert und folglich aus der Analyse ausgeschlossen. Somit wurden 97 gültige Fälle ausgewertet. 40 Patienten (41,2%) wurden der cTURBT Gruppe und 57 Patienten (58,8%) initial der ERBT Gruppe zugeteilt. Bei 2 (3,5%) ERBT Patienten wurde ein Switch auf die cTURBT durchgeführt.

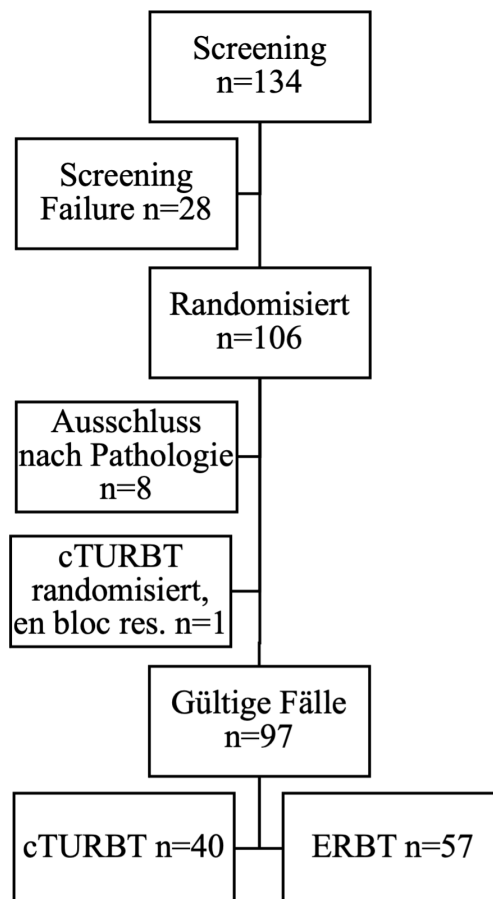


Abbildung 3.2: Übersicht der in die Studie eingeschlossenen Fälle

3.3 Patientencharakteristika

Die Patienten waren in den beiden Gruppen annähernd gleich verteilt (Vgl. Tab. 3.1). Abb. 3.3 zeigt die Verteilung der ECOG bzw. ASA Scores in den Vergleichsgruppen.

Patientencharakteristika	cTURBT (n=46)		ERBT (n=60)		p-Wert
Geschlecht n (%)					
Männlich	32	(80,0%)	38	(66,7%)	0,187
Weiblich	8	(20,0%)	18	(31,6%)	
Keine Angabe			1	(1,8%)	
Alter in Jahren					
Mittelwert (SA)	69,42 (\pm 10,37)		70,18 (\pm 11,09)		0,734
Median IQA	69	(12,5)	71	(16,5)	
Raucherstatus n (%)					
Nichtraucher	14	(35,0%)	20	(35,7%)	0,672
Raucher	16	(40,0%)	26	(46,4%)	
Ehemaliger Raucher	10	(25,0%)	10	(17,9%)	
Raucher - Pack years					
Mittelwert (SA)	24,00 (\pm 12,94)		39,22 (\pm 20,03)		0,112
Median (IQA)	25	(10)	40	(28)	
Ehemaliger Raucher - Pack years					
Mittelwert (SA)	24,71 (\pm 12,38)		24,44 (\pm 19,84)		0,974
Median (IQA)	20	(25)	16	(27)	

Tabelle 3.1: Patientencharakteristika und ihre Verteilung zwischen cTURBT und ERBT

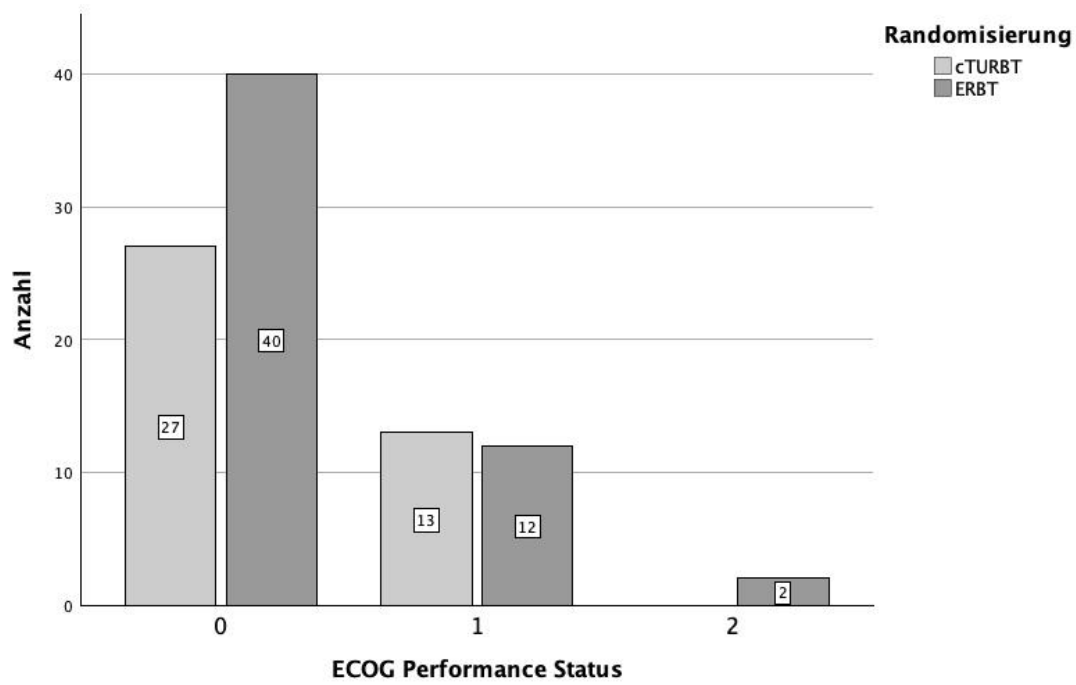
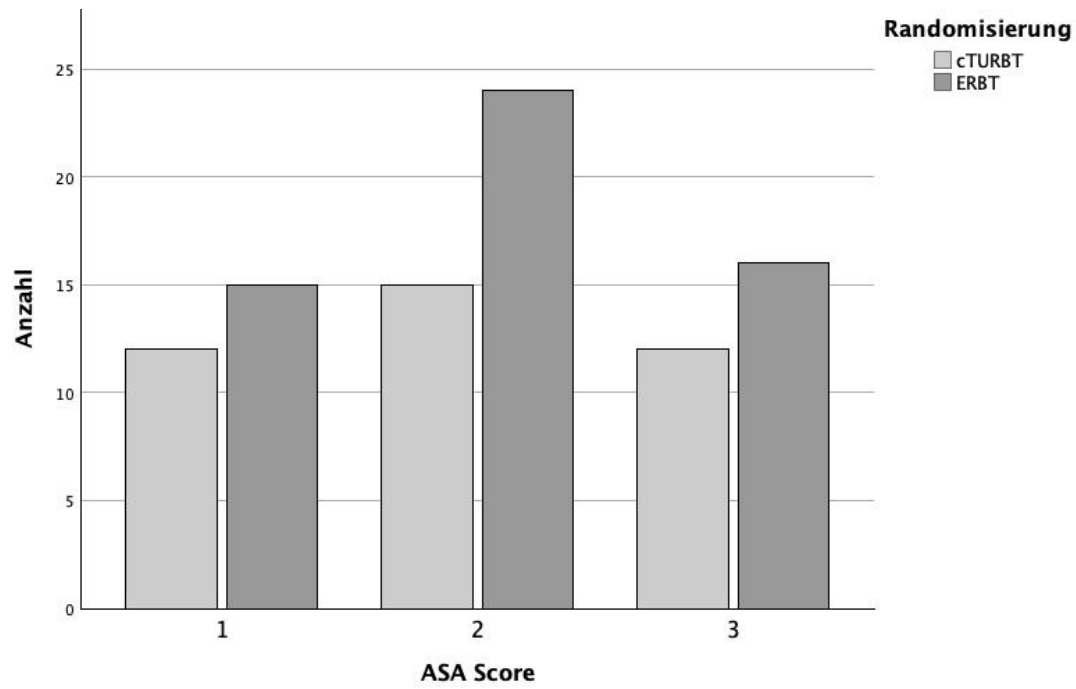


Abbildung 3.3: Häufigkeitsverteilung der ASA Scores (oben) und des ECOG Performance Status (unten)

3.4 Tumorcharakteristika

Eine Multifokalität von Blasentumoren bestand in der cTURBT Gruppe bei 22,5% (n=9) und in der ERBT Gruppe bei 26,3% (n=15) der Fälle (p=0,668). Bei einer Multifokalität wurden durchschnittlich in der cTURBT Gruppe 2,00 (± 0) und in der ERBT Gruppe 2,33 ($\pm 0,724$) Tumore reseziert (p=0,096). Die durchschnittliche Tumorgöße betrug in der cTURBT Gruppe 2,61 cm ($\pm 1,22$ cm) und in der ERBT Gruppe 2,01 ($\pm 1,13$ cm) (p=0,017). Die Tumore waren in beiden Gruppen überwiegend an den Seitenwänden lokalisiert (cTURBT: 66,00%, ERBT: 57,97%). In der cTURBT Gruppe waren die Tumore signifikant häufiger im Bereich der rechten Seitenwand lokalisiert (p=0,004) (Vgl. Abb. 3.5).

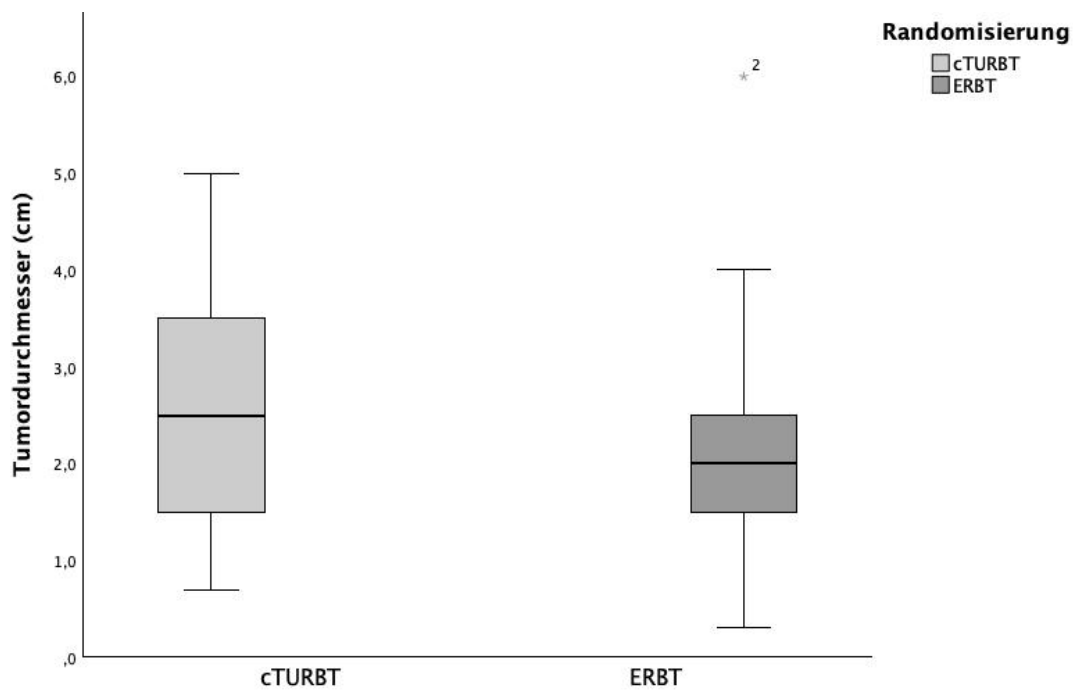


Abbildung 3.4: Boxplot: mediane Tumorgößen in der cTURBT- bzw. ERBT-Gruppe, p=0,017

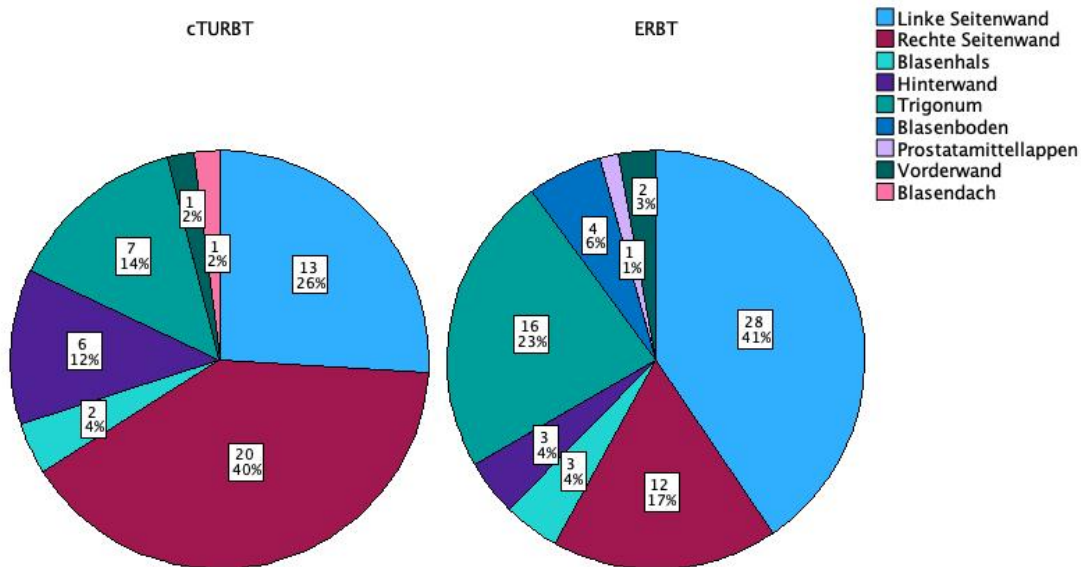


Abbildung 3.5: Verteilung der Tumorlokalisationen. Eine Verteilung ist über mehrere Areale möglich, jede Lokalisation wurde einzeln erfasst.

T-Stadium	cTURBT	ERBT
Ta	25 (62,5%)	45 (78,9%)
T1	12 (30,0%)	10 (17,5%)
T1 + Tis	1 (2,5%)	-
PUNLMP	-	2 (3,5%)
Keine Angabe	2 (5,0%)	-

Tabelle 3.2: T-Stadien der mittels cTURBT und ERBT resezierten Tumore

WHO 1973	WHO 2004	cTURBT	ERBT
G1 + G3	Low + high-grade	1 (2.2%)	-
G1 + G3	High-grade	-	1 (1.7%)
G1	Low-grade	10 (21.7%)	11 (18.3%)
G2	Low-grade	6 (13.0%)	12 (20.0%)
G2	High-grade	2 (4.3%)	8 (13.3%)
G3	High-grade	11 (23.9%)	11 (18.3%)
PUNLMP		-	2 (3.3%)

Tabelle 3.3: Grading der mittels cTURBT und ERBT resezierten Tumore, hier sind lediglich die Tumore angegeben, bei denen beide Grading-Versionen (WHO 1973 und WHO 2004) verwendet wurden, Vgl. Abb. 1.2

3.5 Operative Parameter

3.5.1 Energiequellen und Visualisierungsmethoden

Die häufigsten Verwendeten Energiequelle war bipolarer Strom. Die häufigsten Visualisierungsmethoden waren Weißlicht und NBI (Vgl. Tab. 3.4)

Energiequelle	cTURBT	ERBT
Bipolarer Strom	39 (95,1%)	41 (71,9%)
Monopolarer Strom	1 (2,5%)	3 (5,3%)
Holmium Laser	-	11 (19,3%)
Switch (ERBT bipolar auf cTURBT bipolar)	-	2 (3,5%)
Visualisierungsmethode		
Weißlicht	25 (62,5%)	34 (59,6%)
NBI	8 (20,0%)	20 (35,1%)
PDD (HEXVIX [®])	4 (10,0%)	2 (3,5%)
SPIES [®]	2 (5,0%)	-
SPIES [®] + PDD (HEXVIX [®])	1 (2,5%)	1 (1,8%)

Tabelle 3.4: Verwendete Energiequellen und Visualisierungsmethoden bei cTURBT und ERBT

3.5.2 Wechsel der Operationsmethode (Switch)

Ein Switch musste in 2 Fällen (3,5%) der ERBT Gruppe durchgeführt werden. Gründe hierfür waren in einem Fall die Tumorlokalisierung innerhalb eines Blasendivertikels und in einem Fall die Tumorgröße von 4,0 cm.

3.5.3 Operations- und Resektionsdauer

Operations- und Resektionsdauer unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Die Operationsdauer der ERBT lag im Mittel 1,99 Minuten über der cTURBT (p=0,495). Die Resektionsdauer der ERBT lag im Mittel 0,92 Minuten über der cTURBT (Vgl. Tab. 3.5).

Kategorie	cTURBT	ERBT	p-Wert
Operationsdauer (min.)			
Mittelwert (SA)	25,38 ($\pm 13,60$)	27,61 ($\pm 14,46$)	0,450
Median (IQA)	25 (15)	25 (19)	
Resektionsdauer (min.)			
Mittelwert (SA)	15,45 ($\pm 11,38$)	16,32 ($\pm 12,75$)	0,732
Median (IQA)	12 (12)	12 (13)	

Tabelle 3.5: Operationsdauer und Resektionsdauer bei cTURBT und ERBT

3.5.4 Tumorbergung

Die mittlere Tumorgröße für die fragmentiert geborgenen ERBT-Tumore lag bei 3,3 ($\pm 1,4$) cm. Der größte en bloc geborgene Tumor hatte einen Durchmesser von 4,0 cm. Tabelle 3.6 zeigt die Art der Tumorbergung in Abhängigkeit der Resektionsmethode. In Abb. 3.6 zeigt sich ein Anstieg der fragmentiert extrahierten Tumore ab ca. 3 cm Tumorgröße. In Abb. 3.7 zeigt sich ein Anstieg der Resektionsdauer einer ERBT in Abhängigkeit der Tumorgröße.

Art der Tumorbergung (n, %)	cTURBT (n, %)	ERBT (n, %)	p-Wert
En Bloc	-	46 (83,6%)	<0,0001
Fragmentiert	40 (100%)	9 (16,4%)	

Tabelle 3.6: Art der Tumorbergung bei cTURBT und ERBT

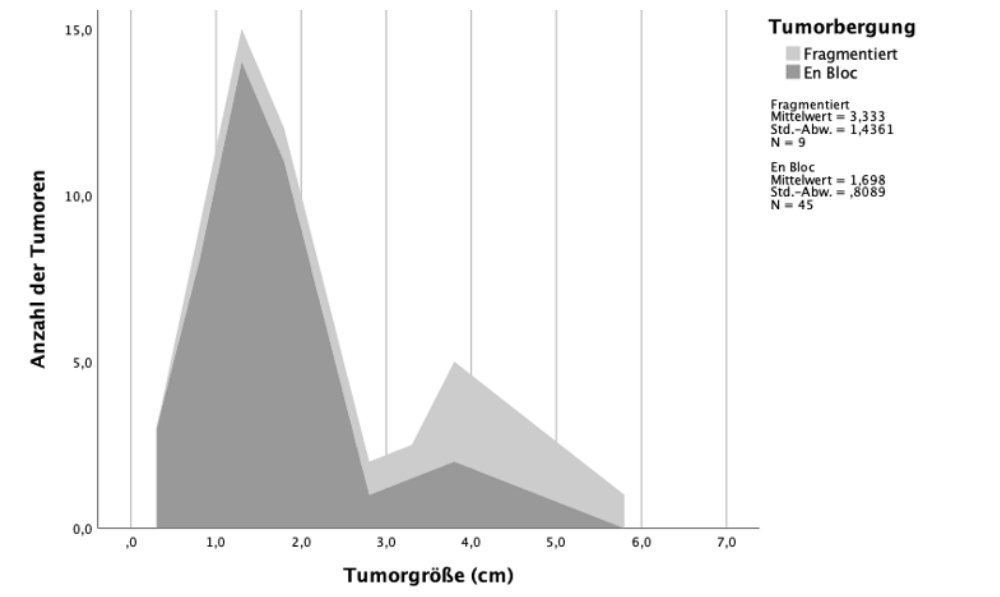


Abbildung 3.6: Darstellung der Tumorextraktionsart (en bloc bzw. fragmentiert) bei Tumoren der ERBT-Gruppe in Abhängigkeit der Größe

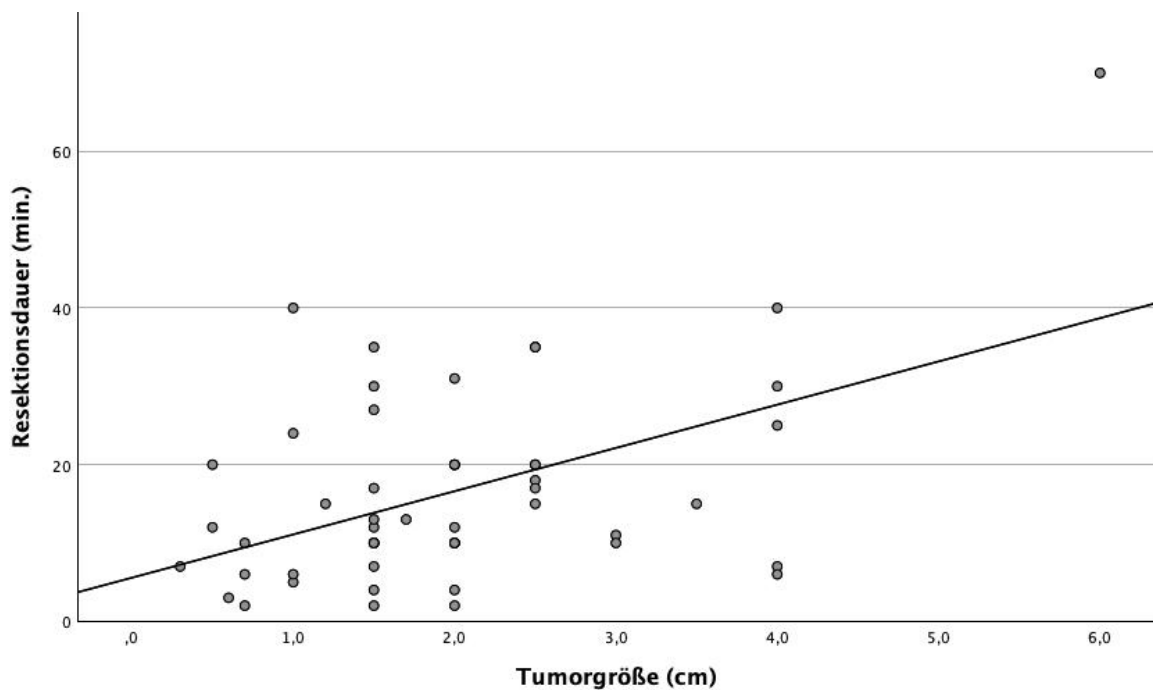


Abbildung 3.7: Abhängigkeit der Resektionsdauer der ERBT-Fälle von der Tumorgroesse (p<0,001)

3.5.5 Blutverlust und Blasenpüldauer

Der mittlere Hb-Verlust in der cTURBT-Gruppe betrug $0,42 (\pm 1,00)$ g/dL, in der ERBT-Gruppe betrug er $0,58 (\pm 1,02)$ g/dL ($p=0,488$).

Die Blasenpüldauer betrug in der cTURBT Gruppe durchschnittlich $21,15 (\pm 15,97)$ h und in der ERBT Gruppe $21,62 (\pm 19,08)$ h ($p=0,898$).

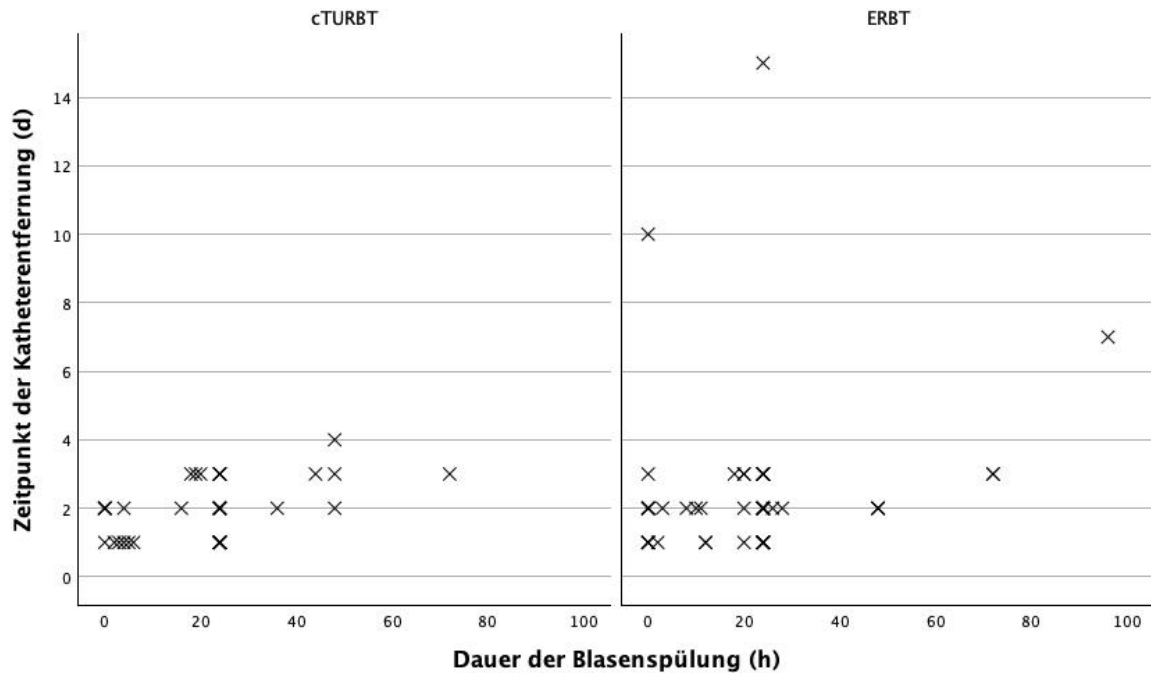


Abbildung 3.8: Streudiagramm zur Gegenüberstellung der postoperativen Blasenpüldauer (h) und dem Zeitpunkt der Katheterentfernung (d)

3.5.6 Zeitpunkt der Katheterentfernung und Entlasszeitpunkt

In der cTURBT-Gruppe wurde der intraoperativ eingelegte Blasenkatheter durchschnittlich nach $1,97 (\pm 0,87)$ Tagen entfernt (Vgl. Abb. 3.8). In der ERBT-Gruppe waren es durchschnittlich $2,44 (\pm 2,29)$ Tage ($p=0,173$). cTURBT-Patienten wurden im Mittel nach $2,36 (\pm 1,22)$ Tagen entlassen, bei ERBT-Patienten waren es im Mittel $2,72 (\pm 2,72)$ Tage ($p=0,389$).

3.6 Intraoperative Komplikationen

Intraoperative Komplikationen traten in der cTURBT-Gruppe in 3 Fällen (7,5%) und in der ERBT-Gruppe in 10 Fällen (11 Komplikationen) (20% bzw. 18,2%) auf ($p=0,142$ bzw. $p=0,226$). Es kam in der ERBT-Gruppe signifikant häufiger zu Blasenperforationen ($p=0,020$) (Vgl. Abb. 3.9. Bei den Switch-Fällen traten keine intraoperativen Komplikationen auf.

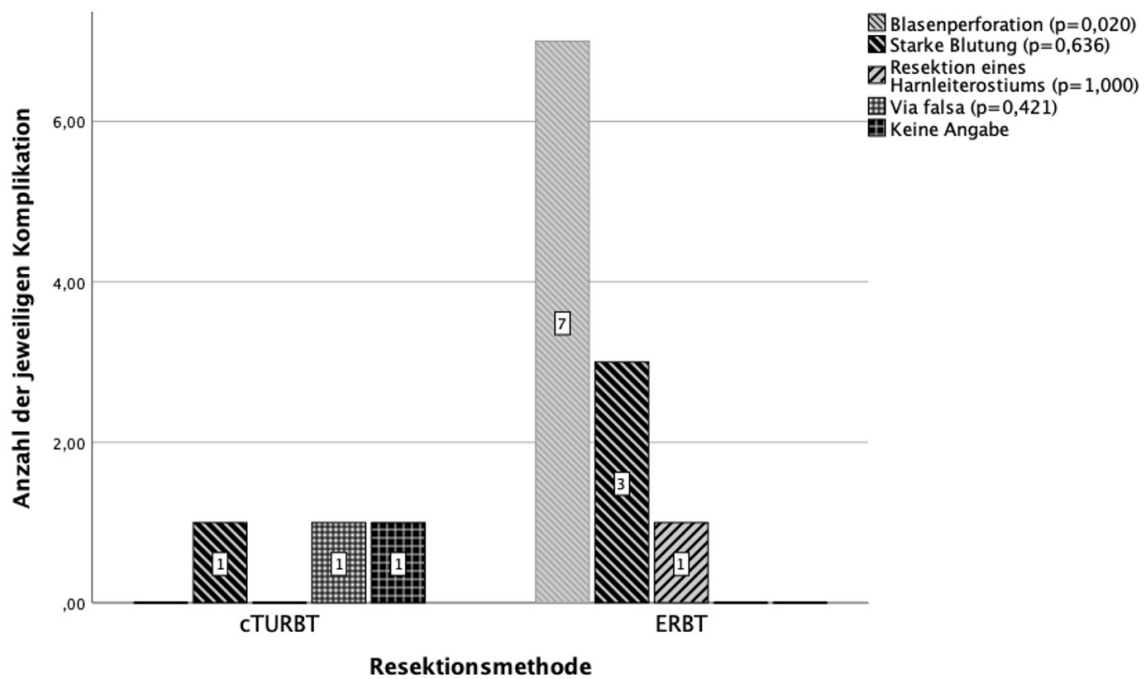


Abbildung 3.9: Komplikationen in Abhängigkeit der Resektionsmethode

3.6.1 Einflussvariablen auf die intraoperative Komplikationsrate

Das Risiko für intraoperative Komplikationen steigt mit zunehmendem Patientenalter und der Resektionsdauer. Zudem zeigt sich ein Trend zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine intraoperative Komplikation bei niedrigem ECOG Performance Status. Das gewählte Operationsverfahren zeigt unter Ausschluss der weiteren Einflussvariablen keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko für eine intraoperative Komplikation (Vgl. Tab. 3.7).

Parameter	Standardfehler	p-Wert	Odds Ratio	95% CI
Alter	0,058	0,015*	1,153	1,028 - 1,292
ASA Score	0,674	0,463	0,610	0,163 - 2,284
ECOG Performance Status	1,292	0,059	0,087	0,007 - 1,100
Resektionsdauer	0,046	0,043*	1,098	1,003 - 1,202
Resektionsmethode	0,948	0,161	3,773	0,588 - 24,207
Tumorlokalisation	0,098	0,089	0,847	0,700 - 1,025
Tumorgröße	0,408	0,990	0,995	0,447 - 2,215
Anzahl der Tumore	0,810	0,486	0,569	0,116 - 2,783

Tabelle 3.7: Übersicht der unabhängigen Einflussvariablen auf das Auftreten intraoperativer Komplikationen im Rahmen einer ERBT

3.6.2 Intraoperative Komplikationsrate und Studienzentrum bzw. Operateur

Bei der ERBT traten in Zentrum 01 keine Komplikationen auf. In Zentrum 03 traten $n=3$ (30% der dortigen ERBT), in Zentrum 04 keine, in Zentrum 06 $n=2$ (22,22%), in Zentrum 08 $n=1$ (7,14%) und in Zentrum 15 traten $n=4$ (22,2%) intraoperative Komplikationen auf ($p=0,669$). Für die cTURBT traten in Zentren 01, 03, 04 und 06 $n=0$, in Zentrum 08 $n=1$ (20,00%) und in Zentrum 15 $n=2$ (15,38%) intraoperative Komplikationen auf ($p=0,721$). Es zeigten sich keine signifikanten Häufungen von intraoperativen Komplikationen in Abhängigkeit der Operateure ($p=0,504$, Vgl. Tab. 3.8).

Operateurs-ID	Komplikationen bei cTURBT	Komplikationen bei ERBT
17	1	-
18	1	-
Keine Angabe	1	-
01	-	3
03	-	1
07	-	1
14	-	1
16	-	1
19	-	1
20	-	1
26	-	1

Tabelle 3.8: Übersicht über die Operateure, bei denen intraoperative Komplikationen aufgetreten sind, $p=0,504$

3.7 Postoperative Komplikationen

Die Rate an postoperativen Komplikationen unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Postoperative Komplikationen traten in der cTURBT Gruppe in 4 Fällen (10,52%) und in der ERBT Gruppe in 7 Fällen (12,72%) auf ($p=1,000$).

Postoperative Komplikation	cTURBT	ERBT
Keine postoperative Komplikation	34 (89,5%)	47 (87,0%)
Grad I:	2 (5,3%)	2 (3,7%)
Fieber ohne Antibiotikagabe	-	1
Blutung ohne Transfusion	1	1
Keine Angabe	1	-
Grad II:	2 (5,3%)	2 (3,7%)
Blutung mit Transfusion	1	1
Fieber mit Antibiotikagabe	1	1
Grad IIIa:	-	1 (1,9%)
Harnverhalt mit Kathetereinlage	-	1
Grad IIIb:	-	1 (1,9%)
Keine Angabe	-	1
Grad IVa:	-	1 (1,9%)
Kardiale Dekompensation	-	1

Tabelle 3.9: Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation [15]. Bei der Grad IVa Komplikation handelte es sich um eine 81-jährige Patientin mit einem ASA Score von 1, einem ECOG Performance Status von 1, welche mittels Holmiumlaser en bloc reseziert wurde und postoperativ eine kardiale Dekompensation erlitt.

3.7.1 Frühinstillation mit Mitomycin C

Die Rate an durchgeführten Frühinstillationen unterschied sich in den Gruppen signifikant. In der cTURBT Gruppe wurden in 43,59% ($n=17$), in der ERBT Gruppe in 67,27% ($n=37$) der Fälle keine postoperative Frühinstillation durchgeführt ($p=0,022$). Die Gründe hierfür waren heterogen (Vgl. Tab. 3.10).

Gründe für Nicht-Instillation, n (%)	cTURBT	ERBT	p-Wert
Blasenperforation	-	7 (12,7%)	0,020
Beinahe Blasenperforation (sehr tief res.)	-	1 (1,8%)	1,000
Blutung	5 (12,5%)	8 (14,5%)	1,000
Lieferengpass von MMC	3 (7,5%)	4 (7,3%)	1,000
Verdacht auf benignen Tumor	-	1 (1,8%)	1,000
Hohes Patientenalter	1 (2,5%)	-	0,421
Blasenspülung bevorzugt	-	2 (3,6%)	0,507
Keine Indikation	1 (2,5%)	5 (9,1%)	0,396
Verdacht auf High-grade Tumor	1 (2,5%)	-	0,421
Krampfanfall	-	1 (1,8%)	1,000
Andere / keine Angabe	5 (12,5%)	4 (7,3%)	0,486

Tabelle 3.10: Gründe für Nicht-Instillation (Frühinstillation von MMC)

3.7.2 Postoperative Interventionen

Zusätzliche, postoperative Prozeduren sind in der cTURBT-Gruppe in 2 Fällen (5,3%) und in der ERBT Gruppe in 4 Fällen (7,5%) durchgeführt worden (p=1,000) (Vgl. Tab. 3.11).

Postoperative Intervention, n (%)	cTURBT	ERBT	p-Wert
Keine postoperative Intervention	36 (94,7%)	50 (92,6%)	1,000
Verlängerte Blasenspülung	2 (5,3%)	3 (5,6%)	
Einlage einer Harnleiterschiene und Anlage einer perkutanen Nephrostomie	-	1 (1,9%)	

Tabelle 3.11: Postoperative Interventionen bei cTURBT und ERBT

3.8 Onkologische Parameter

3.8.1 Resektionsstatus (R-Status)

Es konnte signifikant häufiger ein R0-Status nach einer ERBT festgestellt werden. Zudem wurde bei der cTURBT häufiger ein RX-Status angegeben bzw. wurde der Resektionsstatus nicht angegeben.

Resektionsstatus n (%)	cTURBT	ERBT	p-Wert
R0	18 (45,0%)	40 (72,73%)	0,006
R1	4 (10,0%)	1 (1,8%)	0,158
RX / keine Angabe	18 (45,0%)	14 (25,5%)	0,047

Tabelle 3.12: Resektionsstatus bei cTURBT und ERBT

3.8.2 Nachweis von TM, MM und Substaging

Ein T1-Substaging wurde in der cTURBT-Gruppe in 38,36% (n=5) der T1-Fälle und in der ERBT-Gruppe in 90% (n=9) der T1-Fälle (p=0,006) durchgeführt. Die Rate an eingeschlossener Detrusormuskulatur sowie einer Identifikationsmöglichkeit der Lamina muscularis mucosae war in beiden Gruppen vergleichbar.

Tunica Muscularis im Präparat n (%)	cTURBT	ERBT	p-Wert
Ja	28 (73,7%)	37 (67,3%)	0,687
Nein	10 (26,3%)	18 (32,7%)	
Muscularis mucosae im Präparat identifizierbar n (%)			
Ja	19 (57,6%)	28 (52,8%)	0,667
Nein	14 (42,4%)	25 (47,2%)	

Tabelle 3.13: TM und MM im Präparat bei cTURBT und ERBT

Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden die ERBT und die cTURBT hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit, der perioperativen Sicherheit und der Resektionsqualität verglichen. Dabei stellt diese Studie die erste vergleichende, multizentrische, randomisiert-kontrollierte, prospektive Studie zur ERBT, bei der alle Energiequellen zulässig waren, dar. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen ERBT und cTURBT hinsichtlich Operationsdauer, Resektionsdauer, Hb-Verlust und Entlasszeitpunkt. Der mittlere Tumordurchmesser in der cTURBT-Gruppe war signifikant größer als die Tumore in der ERBT-Gruppe (cTURBT: 2,61cm vs. ERBT: 2,01cm, $p=0,017$). Die Gesamtraten intra- und postoperativer Komplikationen waren nicht signifikant unterschiedlich. Es konnten jedoch signifikant häufiger Blasenperforationen in der ERBT-Gruppe beobachtet werden ($p=0,020$). Ein R0-Status konnte bei Patienten nach ERBT signifikant häufiger beschrieben werden als nach cTURBT ($p=0,006$). Ebenso wurde ein RX-Status signifikant häufiger in der cTURBT-Gruppe vergeben ($p=0,047$). Ein T1-Substaging konnte in der ERBT signifikant häufiger durchgeführt werden ($p=0,006$). Der Anteil an Tumorpräparaten, in dem TM nachgewiesen wurde, unterschied sich in den Gruppen nicht signifikant ($p=0,687$).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Screening Failures und Anwendbarkeit

Von den 28 Screening Failures wurden n=15 Patienten (11,19%) aufgrund von Tumorkonfiguration, zu großem Tumordurchmesser oder der Tumorkonfiguration explizit für eine ERBT ausgeschlossen. Weitere n=6 (4,4%) Patienten wurden aufgrund der definierten Einschlusskriterien nach der Übersichtszystoskopie ausgeschlossen (Tumor kleiner 4,3 mm, singuläres CIS). Weitere, heterogene Gründe (kein sichtbarer Tumor, Verdacht auch muskelinfiltrierenden Tumor, solider Tumor) führten zum Ausschluss von n=15 (11,19%) zusätzlichen Patienten. Betrachtet man ausschließlich die für die Fragestellung der Anwendbarkeit der ERBT relevanten Gründe für eine Screening Failure (Lokalisation, Größe, Konfiguration und Vielzahl der Tumore), so lässt sich feststellen, dass in dem von uns gewählten Setting eine ERBT in annähernd 90% der transurethralen Resektionen eine potenziell anwendbare Operationsmethode ist. Kramer et al. kamen in einer Metaanalyse von 2017 zu dem Schluss, dass eine ERBT nur in 70% der Fälle durchführbar sei [28]. Verglichen mit diesen Daten sowie den Ergebnissen der prospektiven, nicht-randomisierten HYBDRIDBLUE-Studie von Gakis et al., in der die Einschlusskriterien limitierender waren als in der hier durchgeführten Studie und in welcher sich mit n=125 ausgeschlossenen von n=181 gescreenten Patienten eine Ausschlussrate von 69,06% ergab [17], zeigt sich in den hier vorgestellten Zwischenergebnissen der EBRUCII-Studie ein deutlicher Unterschied zugunsten einer generellen Anwendbarkeit der ERBT.

In n=2 (3,5%) Fällen musste intraoperativ auf eine cTURBT gewechselt werden. Somit war eine als ERBT begonnene Resektion in 96,5% auch als solche durchführbar. Die Rate an Wechseln von einer auf die andere Technik, den sog. Switches, die in unserer Studie durchgeführt wurden, bewegt sich somit zwischen den Ergebnissen bisheriger Studien. So berichteten Hurle et al. in einer unizentrischen, prospektiven, nicht-randomisierten Beobachtungsstudie mit 0,97% eine noch geringere Rate an notwendigen Switches, wobei in der genannten Studie eine strengere Patientenauswahl für die reine ERBT durchgeführt wurde: Patienten mit mehr als 3 Tumoren oder Tumore mit einem Durchmesser von >3 cm sowie ungünstig gelegene Tumore wurden von der reinen ERBT ausgeschlossen [25]. Im systematischen Review von Naselli et al. wurde eine Konversionsrate von ERBT auf cTURBT von 6,5% berichtet [40].

4.2.2 Patientenkollektiv

Die Patienten waren in beiden Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Scores und Raucherstatus homogen verteilt. Das mediane Alter für die cTURBT-Gruppe lag bei 69,42 Jahren, das mediane Alter des ERBT-Kollektivs betrug 70,18 Jahre. Verglichen mit den prospektiven, nicht-randomisierten Studien zur bipolaren ERBT vs. monopolarer cTURBT von Bălan et al. und Chen et al. handelte es sich bei der hier durchgeführten Studie in beiden Gruppen um etwas ältere Patienten (Bălan: cTURBT: 66,1 Jahre, ERBT: 64,7; Chen: cTURBT: 65,31, ERBT: 63,43 Jahre) [11, 58]. Dies zeigt, dass auch ein fortgeschrittenes Patientenalter keine Limitation für eine ERBT darstellt. Hinsichtlich ASA-Score und ECOG Performance Status liegen aus anderen Studien mit ähnlichem Studienaufbau keine vergleichbaren Daten vor.

4.2.3 Tumorcharakteristika und Anwendbarkeit

Multifokale Tumore waren in unserem Studienaufbau explizit zugelassen. Es bestand kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von multifokalen Tumoren in cTURBT- und ERBT-Gruppe ($p=0,668$). Die resezierten Tumore waren jedoch in der cTURBT-Gruppe im Mittel 0,6 cm größer als in der ERBT-Gruppe ($p=0,017$). Die mittlere Größe für fragmentiert extrahierte Tumore, die zuvor mittels ERBT reseziert wurden ($n=9$, 16,4%), betrug 3,3 cm. Abb. 3.6 zeigt, dass die Rate an en bloc resezierten, jedoch fragmentiert extrahierten Tumoren ab etwa 3 cm zunimmt. Dies bestätigt die bisherigen Annahmen und Ergebnisse, dass eine Bergung des Tumors im Ganzen ab etwa 3 cm Durchmesser technisch anspruchsvoll ist [32, 41, 28]. Naselli et al. zeigten in ihrem systematischen Review, dass die Tumorgröße dabei aber wenig limitierend für die en bloc Resektion selbst ist [41]. In dieser Studie wurden $n=2$ Patienten vor der Randomisierung aufgrund der Tumorgröße als Screening Failure ausgeschlossen. In lediglich $n=1$ randomisiertem Fall (1,8%) musste aufgrund einer Tumorgröße von 4,0 cm ein Switch auf eine cTURBT durchgeführt werden. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die Tumorgröße keine generelle Kontraindikation für eine En Bloc-Resektion darstellt.

4.2.4 Operations- und Resektionsdauer

Die mittlere Operations- und Resektionsdauer von cTURBT und ERBT unterschieden sich in der aktuellen Auswertung nicht ($p=0,450$ bzw. $p=0,732$). Die mittlere Operationsdauer für die ERBT lag bei 27,61 Min. Die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse

von Li et al., welche eine signifikant kürzere Operationsdauer der ERBT verglichen mit der cTURBT zeigten, konnten nicht bestätigt werden [32]. Li et al berichteten über eine mittlere Operationsdauer für die Thulium-Laser-ERBT von 25,96 Min. [32] . Mit einem Unterschied von 1,65 Min. kommt dies unseren Ergebnissen sehr nahe. In der HYBRIDBLUE-Studie stellten die Autoren mit 37,1 min. vs. 22,4 min. eine signifikant längere Operationsdauer der en bloc Hydrodissektion verglichen mit der cTURBT fest, wobei es sich aufgrund der Wasserinjektionstechnik um eine aufwändigere Operationstechnik handelt [17]. Die mittlere Operationsdauer der ERBT ist somit möglicherweise stark vom angewendeten Operationsverfahren – Laser bzw. HybridKnife® bzw. Strom – abhängig.

4.2.5 Blutverlust

Der mittlere Hb-Verlust unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,488$). In der ERBT-Gruppe betrug er 0,58 g/dL, in der cTURBT Gruppe 0,42 g/dL. Kramer et al. stellten in der EBRUC-Studie einen signifikant höheren Blutverlust in der Laser-ERBT-Gruppe fest [29]. In unserer Studie handelte es sich – verglichen mit der o.g. Studie – um eine heterogene Verteilung hinsichtlich der verwendeten Energiequellen bei der ERBT (Vgl. 3.4). Der Hb-Verlust lag in der Studie von Kramer et al. bei 0,46 g/dL [29]. Somit liegt der in der vorliegenden Arbeit gemessene Hb-Verlust in einem ähnlichen Bereich wie in vorangegangenen Studien, jedoch konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten der cTURBT in diesem Studiensetting nicht bestätigt werden. In Folgestudien zu diesem Thema sollte die Bestimmung des Hämoglobinwertes aufgrund der mangelnden klinischen Relevanz als Sicherheitsparameter kritisch hinterfragt werden. Ein Parameter mit größerer klinischer Relevanz ist das Auftreten von Blasentamponaden, welche mittels Blasenspritze evakuiert werden müssen oder zu einer erneuten Intervention führen. Weiterhin relevant sind die Blasenspüldauer bzw. der Zeitpunkt der Katheterentfernung.

4.2.6 Blasenspüldauer

Die mittlere Blasenspüldauer unterschied sich in den Gruppen nicht signifikant ($p=0,898$). In der cTURBT-Gruppe betrug sie 21,15 h und in der ERBT-Gruppe 21,62 h. Hurle et al. berichteten von einer durchschnittlichen Blasenspüldauer von 18 Stunden [25]. Kramer et al. berichteten eine durchschnittliche Blasenspüldauer von 0,76 Tagen

(=18,24 h) in der ERBT- und 0,63 Tage (=15,12 h) in der cTURBT-Gruppe [29]. Unsere Ergebnisse bekräftigen also die bisherigen Aussagen, dass die Blasenspüldauer für die ERBT ebenso wie für die cTURBT in der Regel unter 24 Stunden liegt. In der Zusammenschau des nicht-signifikanten Hb-Verlustes (s. Kapitel 3.5.5 und 4.2.5) und der ähnlichen Blasenspüldauer lässt sich ableiten, dass ERBT-Patienten weder mehr Blut während der Operation verlieren, noch länger bluten als cTURBT-Patienten. Hierzu sollte jedoch zudem erwähnt sein, dass die Indikation zur postoperativen Dauer der Blasenspülung eine subjektive Entscheidung ist, und nicht anhand objektivierbarer Kriterien gestellt wird.

4.2.7 Zeitpunkt der Katheterentfernung und Entlasszeitpunkt

Postoperativ eingelegte Blasenspülkatheter wurden in der cTURBT-Gruppe nach 1,97 Tagen und in der ERBT-Gruppe nach 2,44 Tagen entfernt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,173$). Maheshwari et al. ermittelten eine Dauer von 1,76 Tagen bis zur Katheterentfernung nach einer Holmium-Laser-ERBT [36]. Im prospektiven, nicht-randomisierten Vergleich von Chen et al. (Green-Light-Laser-ERBT vs. cTURBT) war die Dauer bis zur Katheterentfernung nach Green-Light-Laser-ERBT mit 1,98 Tagen signifikant kürzer als nach cTURBT mit 2,49 Tagen [12]. Die HYBRIDBLUE-Studie stellte eine Katheterverweildauer von 2,0 Tagen für beide Gruppen fest. In dem vorliegenden Vergleich mit mehreren zugelassenen Energiequellen zeigt sich die ERBT hinsichtlich der Katheterverweildauer gleichwertig mit der cTURBT. Weitere Studien geben jedoch Hinweise darauf, dass die Verwendung eines Lasers für die Resektion mit einer früheren Katheterentfernung assoziiert sein könnte [12, 36]. In der vorliegenden Studie wurden die cTURBT-Patienten im Mittel nach 2,36 Tagen und die ERBT-Patienten im Mittel nach 2,72 Tagen entlassen ($p=0,389$). Verglichen mit Chen et al. (3,41 Tage für Laser-ERBT vs. 4,03 Tage für cTURBT) [12] ist die Hospitalisierungsdauer in unserer Studie in beiden Gruppen kürzer. In der HYBRIDBLUE-Studie blieben Hydrodissektions-ERBT-Patienten im Mittel 2,6 Tage hospitalisiert, cTURBT-Patienten 2,5 Tage [17].

4.2.8 Resektionsstatus (R-Status):

In der ERBT-Gruppe konnten signifikant häufiger freie Tumorränder und -gründe und damit der R0-Status (72,7%) erreicht werden als in der cTURBT-Gruppe (45,0%,

$p=0,006$). Ebenso wurde in der cTURBT-Gruppe signifikant häufiger ein RX-Status beschrieben bzw. keine Angabe zum R-Status gemacht ($p=0,047$). In der HYBRIDBLUE-Studie wurden ähnliche Ergebnisse berichtet, jedoch lag die R0-Rate in der ERBT-Gruppe nur bei 53,6% [17], die Rate an RX-Angaben in der cTURBT-Gruppe lag bei 81,4%. Dabei gilt es zu beachten, dass in einigen teilnehmenden Studienzentren der vorliegenden EBRUCII-Studie Tumorgrundproben bzw. zusätzliche Biopsien an den Tumorrändern entnommen wurden. Dies war bei der HYBRIDBLUE-Studie nicht der Fall. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass nach einer ERBT das Tumorpräparat signifikant besser hinsichtlich des Randstatus beurteilbar ist. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die ERBT die Rate an Nachresektionen verringern kann. Tosoni et al. untersuchten die Interobserver-Variabilität bei der histologischen Begutachtung von Blasen Tumoren. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede in der Begutachtung durch unterschiedliche Pathologen [53]. In Folgestudien wäre eine zusätzliche, externe, standardisierte histopathologische Begutachtung von Tumorgrund- und Tumorrandproben, ratsam, um eine möglichst exakte Aussage über die Histopathologie treffen zu können.

4.2.9 Nachweis von Tunica muscularis, muscularis mucosae und Substaging

Ein vorbeschriebener Vorteil der ERBT ist die bessere histopathologische Beurteilbarkeit der Tumorpräparate, wobei insbesondere das Staging, der Status der Tumorränder und der Nachweis von Tunica muscularis von Bedeutung sind [17, 28, 56]. In der cTURBT-Gruppe wurde in 73,7% der Fälle und bei der ERBT in 69,8% der Fälle TM nachgewiesen ($p=0,687$). In der EBRUC-Studie wurden TM-Nachweisraten von 96,2% bis 100% angegeben. Hierbei kamen mono- und bipolare Resektionen und Laser-Resektionen zum Einsatz [29]. Die HYBRIDBLUE-Studie zeigte analog zu der hier durchgeführten Studie keinen signifikanten Unterschied bei der Nachweisrate von TM im Tumorpräparat: Nach einer cTURBT war in 66,7% der Präparate TM nachweisbar und nach der Hydrodissektions-ERBT in 77,4% [17]. Hurle et al. berichteten ebenfalls von einer 100%-igen Nachweisrate von Detrusormuskulatur, jedoch handelte es sich hierbei um eine nicht-randomisierte Beobachtungsstudie mit restriktiveren Einschlusskriterien [25]. In einer unizentrischen, prospektiven randomisierten Interventionsstudie zeigten Gallioli et al. ebenfalls Detrusornachweisraten von 93% bis 96%, jedoch zeigte sich auch in dieser randomisierten, prospektiven Studie kein Vorteil für die ERBT [18].

Die vielversprechenden, retrospektiven Daten zur höheren TM-Nachweisrate konnten bisher in prospektiven randomisierten Studien nicht belegt werden. Die ERBT scheint somit, unabhängig von der gewählten Energiequelle, der cTURBT hinsichtlich der Rate an Detrusormuskulatur im Tumorpräparat nicht unterlegen, jedoch auch nicht signifikant überlegen.

Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie die Rate an Präparaten ermittelt, in denen die Lamina muscularis mucosae identifiziert wurde sowie die Tumore, bei denen anschließend ein T1-Substaging durchgeführt werden konnte. Eine Untersuchung von Liang et al. legte nahe, dass bei der ERBT eine höhere Rate an Muscularis mucosae nachgewiesen werden kann [33]. Insgesamt konnte in unserer Studie keine höhere Rate an MM bei der ERBT nachgewiesen werden ($p=0,687$). Das T1-Substaging wurde jedoch innerhalb der T1-Tumore bei der ERBT signifikant häufiger ermittelt ($p=0,006$). Unsere Ergebnisse deuten somit auf eine bessere histopathologische Beurteilbarkeit hinsichtlich des T1-Substagings bei der ERBT verglichen mit der cTURBT hin, die auf intakte Schichtung der Tumorpräparate nach einer ERBT zurückzuführen ist.

4.2.10 Intraoperative Komplikationen

Die Rate an intraoperativen Komplikationen lag bei der cTURBT bei 7,5% ($n=3$), bei der ERBT bei 20% bzw. 18,2% ($n=10$ Fälle mit insgesamt $n=11$ Komplikationen), jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,226$ bzw. $p=0,142$). Auffällig sind jedoch mit $n=7$ (12,72%) die signifikant häufigeren Blasenperforationen innerhalb der intraoperativen Komplikationen in der ERBT-Gruppe ($p=0,020$). Chen et al. sahen einen Vorteil für die ERBT hinsichtlich des Auftretens von Blasenperforationen (cTURBT: $n=2$ ERBT $n=0$), welcher jedoch statistisch nicht signifikant war [12]. Auch in der HYBRIDBLUE-Studie unterschieden sich die intraoperativen Komplikationen und die Rate an Blasenperforationen in beiden Armen nicht signifikant, noch gab es hierbei eine Tendenz [17]. Hurle et al. berichten bei $n=68$ Patienten, die ausschließlich mittels ERBT reseziert wurden, ebenfalls von lediglich einer Blasenperforation [25]. In der prospektiven randomisierten Studie von Gallioli et al. zeigten sich bei der ERBT in ca. 20% der Fälle Blasenperforationen (vs. 17% bei der cTURBT, $p=0,9$), jedoch ohne signifikanten Unterschied [18]. In unserer Studie wurden Blasenperforationen nach subjektiver Einschätzung durch den Operateur (bspw. sichtbares, perivesikales Fettgewebe im Resektionsareal) erhoben. Es erfolgte keine objektive Erhebung bzw. Differenzierung zwischen extra- oder klinisch schwerwiegenderer,

intraperitonealer Perforation. Somit lassen die vorliegenden Studienergebnisse nur einen indirekten Rückschluss darauf zu, wie klinisch schwerwiegend die Blasenperforationen im Rahmen der ERBT waren. In dieser Studie hatten die Perforationen einen Trend zu längerer Katheterverweildauer zur Folge ($p=0,058$), jedoch keine offene abdominelle Operation. Somit ist von extraperitonealen Perforationen auszugehen. Nichtsdestotrotz führten die Blasenperforationen weder zu einer verlängerten Blasenpüldauer ($p=0,449$), noch zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts ($p=0,993$). In der multivariaten Analyse zum Auftreten von intraoperativen Komplikationen konnten das Patientenalter und die Resektionsdauer als einzig signifikante Einflussfaktoren identifiziert werden (vgl. Tab. 3.7). Die Resektionsdauer kann mit unterschiedlichen Faktoren zusammenhängen. Dabei zeigt Abb. 3.4 den linearen Zusammenhang zwischen Tumorgöße und Resektionsdauer bei einer ERBT. Dieser Zusammenhang legt nahe, dass die intraoperative Komplikationsrate nicht direkt mit der Tumorgöße zusammenhängt, jedoch eine längere Resektionsdauer mit steigender Tumorgöße wahrscheinlicher wird, und diese wiederum einen Risikofaktor für eine intraoperative Komplikation darstellt. Die Resektionsmethode war in der multivariaten Analyse kein signifikanter Prädiktor für eine intraoperative Komplikation ($p=0,161$). Die intraoperativen Komplikationen sind hinsichtlich Studienzentren und Operateuren heterogen verteilt. Die Ergebnisse von Bebane et al. deuten darauf hin, dass der Erfahrungsgrad des Operateurs (Assistenzarzt vs. Oberarzt) einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von intra- und postoperativen Komplikationen hat bei einer TURBT [8]. Der Erfahrungsgrad des Operateurs sollte in zukünftigen Untersuchungen erhoben werden. Weiterhin sollte eine größere Fallzahl zur definitiven Evaluation der Komplikationsraten abgewartet werden, um einen besseren Vergleich zu bereits durchgeführten Studien ziehen zu können.

4.2.11 Postoperative Komplikationen und Interventionen

Die Rate an postoperativen Komplikationen war in beiden Gruppen nahezu gleich verteilt ($p=1,000$). Bei der ERBT traten in $n=7$ Fällen (12,96%) postoperative Komplikationen auf. Nach Clavien-Dindo-Klassifikation [15] traten 3 behandlungswürdige Komplikationen auf (>Grad II), wobei in $n=1$ Fall keine Angabe zur genauen Komplikation gemacht wurde. Bei der Patientin mit einer kardialen Dekompensation (Grad IVa) handelte es sich um eine 81-jährige Frau mit einem ASA-Score von 1 und einem ECOG-Performance-Status von 1, welche mittels Holmiumlaser en bloc reseziert wurde. Eine schwere Elektrolytverschiebung mit neurologischer Symptomatik, das sog. TUR-

Syndrom [23], kommt vor allem bei monopolen Resektionen aufgrund der Verwendung einer elektrolytfreien Purisole-Spüllösung vor und ist bei Laserresektionen sehr unwahrscheinlich. Nicht alle Vergleichsstudien geben eine postoperative Komplikationsrate an. In der prospektiven Beobachtungsstudie von Hurle et al. wird für die ERBT eine Gesamtrate postoperativer Komplikationen von 10,59% angegeben. Bei der EBRUC-Studie wurden in 3,9% - 6,2% der Fälle Komplikationen > Grad I und in 1,9%-4,6% Komplikationen > Grad II angegeben [25]. In unserer Studie lag die Rate der postoperativen Komplikationen der ERBT also zwischen den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen. Hier muss erneut berücksichtigt werden, dass es sich in den genannten Studien ausschließlich um Laser-ERBT handelte. Unsere Ergebnisse deuten dennoch darauf hin, dass es keinen Unterschied hinsichtlich der Rate an postoperativen Komplikationen zwischen cTURBT und ERBT gibt. In n=3 Fällen (5,6%) musste nach einer ERBT und in n=2 Fällen (5,3%) nach einer cTURBT die Blasen-spülung verglichen mit der Standardspüldauer verlängert werden. In der ERBT-Gruppe musste zudem in n=1 Fall eine Harnleiterschleife eingelegt und eine Nephrostomie angelegt werden. In anderen Studien wurde die Rate an Folgeeingriffen nicht berichtet. Die geringe Anzahl an notwendig gewordenen Zweiteingriffen in unserer Studie legt nahe, dass die ERBT nicht häufiger zu Folgeeingriffen führt als die cTURBT.

4.2.12 Frühinstillationsrate

In der ERBT-Gruppe wurden signifikant weniger Frühinstillationen durchgeführt als in der cTURBT-Gruppe ($p=0,022$). Einer der Gründe waren die signifikant häufigeren Blasenperforationen bei der ERBT ($p=0,019$). In den bisher durchgeführten Studien werden die Raten an Frühinstillationen nicht berichtet. In der vorliegenden Studie sind die Gründe für nicht durchgeführte Frühinstillation zudem sehr heterogen, sodass eine Vergleichbarkeit im Sinne der Leitlinien konformen Anwendung der Frühinstillation nur sehr eingeschränkt möglich ist.

4.3 Limitationen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Interim-Analyse von ca. 27% der initial geplanten Patienten. Hierdurch ergibt sich eine Einschränkung der statistischen Power, welche bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist. Die Studie ist nach der Zwischenauswertung aufgrund der Blasenperforationsrate beendet worden. Das Langzeit-

Follow up war noch nicht beendet.

Bei der Erhebung der Blasenperforationen ist keine objektive Methode angewandt worden, wie bspw. ein Zystogramm mit Kontrastmittelinstitution, um die Schwere der Perforation zu beurteilen. Somit lassen sich nur indirekte Rückschlüsse auf die klinische Relevanz der Perforationen bei einer ERBT ableiten. Folgestudien mit dieser spezifischen Fragestellung und systematischer Durchführung von Zystogrammen wären wünschenswert. Mit den Fragebögen, die vor und nach der Operation ausgefüllt wurden, wurden Daten zum Patientenstatus, der Operation, dem postoperativen Verlauf und der Histopathologie des Tumors erhoben. Bei der Erhebung wurde zur Vergleichbarkeit auf eine standardisierte Angabe der Items geachtet. So wurde zur Angabe der postoperativen Komplikationen die Clavien-Dindo-Klassifikation [15] verwendet. Gleichzeitig mussten die Fragebögen, insbesondere der Operationsfragebogen, so kurzgehalten werden, dass die Operateure diese unmittelbar nach der Operation in angemessener Zeit vollständig ausfüllen konnten. Trotzdem wurden Fragebögen zum Teil unvollständig oder per Freitext ausgefüllt. Bei weiteren Erhebungen sollte auf eine noch unkompliziertere Erhebungsmethode (bspw. digitale Erhebungsplattformen) geachtet werden, bei denen unvollständige Daten direkt abgefragt und von den lokalen Studienteams ergänzt werden können. Um eine Häufung an Komplikationen für die jeweilige Operationstechnik bei einzelnen Operateuren ausschließen zu können, wurden pseudonymisierte Operateurs-IDs in jedem Zentrum vergeben. Nicht erhoben wurde jedoch der Erfahrungsgrad des jeweiligen Operateurs, was eine Limitation der vorliegenden Studie darstellt. Bebane et al. zeigten 2021, dass der Erfahrungsgrad des Operateurs ein maßgeblicher Prädiktor für das Auftreten intra- und postoperativer Komplikationen ist [8]. Ob die Operateurserfahrung ein Prädiktor für das Auftreten intra- und postoperativer Komplikationen bei der ERBT darstellt, gilt es in Folgestudien zu untersuchen. Dennoch sollte in der EBRUCII-Studie gezeigt werden, dass die ERBT eine für alle Urologen anwendbare Technik darstellt. Bei den Screening Failures wurde zwar der jeweilige Grund erhoben, der aus Sicht des Operateurs eine ERBT unmöglich machte, jedoch nicht die Spezifizierung der Begründung. Wurde der Tumor beispielsweise als zu groß eingeschätzt, so wurde nicht die exakte Tumorgöße erhoben. Diese Daten könnten weiteren Aufschluss zur Anwendbarkeit der ERBT geben und sollten bei Folgestudien erhoben werden.

Zusammenfassung

Die konventionelle transurethrale Resektion von Harnblasentumoren ist die Standardmethode der invasiven Diagnostik und initialen Therapie des nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms. Dabei wird der Tumor schichtweise abgetragen. Die Resektion erfolgt bis in die Detrusormuskulatur, um eine mögliche Infiltration nachzuweisen oder auszuschließen, da dies entscheidend für den Therapiealgorithmus und prognostisch relevant ist. Die Resektion kann entweder mittels schneidendem Plasmastrom oder verschiedenen Lasertechniken erfolgen.

Die schichtweise Abtragung der Tumore weist jedoch Nachteile auf. Die entstehenden Tumorfragmente können ausgeprägte Kauterisierungsartefakte an den Resektionsrändern aufweisen, wodurch die histopathologische Begutachtung erschwert ist und möglicherweise zu einer Untertherapie führt. Zudem bleibt unklar, ob durch das Einschneiden des Tumors Tumorzellen in der Blase verteilt oder in das Gefäßsystem ausgesät werden und so Tumorrezidive oder eine Metastasierung begünstigt.

Die transurethrale en bloc Resektion zielt darauf ab, diese Limitationen zu überwinden, indem die Tumore im Ganzen entfernt werden. Dabei wird der Tumor zirkumferent markiert und anschließend unterhalb der Tumorbasis abgetragen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war ein Vergleich zwischen der en bloc Resektion und der konventionellen Resektion hinsichtlich der Machbarkeit, der perioperativen Sicherheit und der Stagingqualität.

Hierfür wurde eine internationale, multizentrische, randomisiert-kontrollierte Studie durchgeführt, bei der alle Energiequellen zugelassen waren, um die Durchführbarkeit

in einer typischen, realen Klinikumgebung zu gewährleisten. Die Studie umfasste keine Einschränkungen hinsichtlich der Tumoranzahl, Tumorgöße oder Tumorklassifikation, welche in früheren Studien oft als Ausschlusskriterien galten. Die Randomisierung erfolgte unmittelbar präoperativ, wobei die Bewertung der Durchführbarkeit einer en bloc Resektion durch den Operateur bzw. die Operateurin erfolgte, um einen zeitlichen und untersucherabhängigen Selektionsbias zu reduzieren.

Diese Arbeit stellt eine im Studienprotokoll vorgesehene Zwischenanalyse dar. Es wurden 138 Patienten gescreent, von denen 97 Patienten randomisiert wurden. Eine erhöhte Rate an Blasenperforationen im Interventionsarm führte zur vorzeitigen Beendigung der Interventionsstudie.

Im Interventionsarm zeigte sich weder intraoperativ noch postoperativ eine erhöhte Gesamtkomplikationsrate. Überraschenderweise traten jedoch signifikant häufiger Blasenperforationen bei der en bloc Resektion auf. Das in retrospektiven Studien angenommene geringere Risiko für Perforationen konnte in diesem prospektiven, randomisierten Setting nicht bestätigt werden.

Hinsichtlich der Stagingqualität zeigte sich die en bloc Resektion überlegen. Signifikant häufiger konnte ein R0-Status erreicht werden, was insbesondere bei Tumoren mit geringem Risikoprofil zu einer Reduktion von Folgeeingriffen führen soll. In der Kontrollgruppe trat dagegen häufiger ein Rx-Befund auf, was zu onkologischer Unsicherheit führt. In der Interventionsgruppe konnte zudem signifikant häufiger ein Substaging durchgeführt werden, welches von prognostischer Relevanz ist.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Mario W. Kramer, für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung. Deine fachkundigen Ratschläge und Deine wertvolle Zeit haben diese Arbeit erst ermöglicht.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Dr. med. Julian Struck für die vorbildliche und tatkräftige Betreuung. Deine konstruktiven Anmerkungen und Deine kontinuierliche und unermüdliche Unterstützung haben dieses Projekt erst möglich gemacht.

Mein Dank gilt zudem Univ.-Prof. Dr. Axel S. Merseburger. Durch die Überlassung des Themas und die herausragende Förderung meiner urologischen Tätigkeiten während meiner Zeit als Studentische Hilfskraft haben Sie maßgeblich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen.

Ich möchte mich zudem bei Frau Dr. Maike Schnoor vom Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck bedanken. Ihre geduldige und schnelle Beantwortung meiner Rückfragen war von unschätzbarem Wert für die Durchführung dieser Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die sich so oft geduldig meine Gedanken zu dieser Dissertation anhören mussten und mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein Dank gilt ebenso allen Mitwirkenden der teilnehmenden Studienzentren.

Besonders möchte ich den Patientinnen und Patienten danken, die sich dazu bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Anhang 1

Ethikvotum

Die vorliegende Studie (EBRUC II) wurde der Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck vorgelegt. Die Kommission hatte gegen die Durchführung der Studie keine Bedenken.

Aktenzeichen: 18-284

Beschluss vom 19.03.2019



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Dr. med. Struck
Klinik für Urologie
im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 18-284

Datum: 19. März 2019

Sitzung am 01. November 2018

Antragsteller: Herr Dr. Struck

Prospektive, randomisierte, interventionelle, multizentrische, einfach verblindete Phase III-Studie zur Anwendung der en bloc Resektion (ERBT) im Vergleich zur Standardresektion (cTURBT) bei Patienten mit der Erstdiagnose nicht-muskelinvasiver Blasen Tumoren - Die EBRUC II Studie

Sehr geehrter Herr Dr. Struck,
vielen Dank für Ihr Schreiben vom, in dem Sie den Hinweisen aus unserer Sitzung vom 01. November 2018 nachkommen.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- Ihr Anschreiben und Basisformular vom 10. März 2019 sowie Studienprotokoll
- Verzeichnis von Verarbeitungstätigkeiten
- Erhebung Tumorresektion, Baseline, Blasen topogramm, Follow-Up-Pathologie, Ein- und Ausschlusskriterien, Histopathologie, 6 Monate nach der Operation, 12 Monate nach der Operation, 24 Monate nach der Operation, postoperative Angaben in der Version 1.0 vom 01. November 2018
- Aufklärung und Einwilligung in der Version 2.0 vom 24. Oktober 2018
- Pathologische SOP in der Version 1.0 vom 10. Februar 2019

Die Kommission hat gegen die Durchführung der Studie keine Bedenken.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.


Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de).

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichem Gruß


Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

Anhang 2

Vortrag

Vortrag auf dem 74. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., Hamburg, 23.09.2022: „Safety first: Erste prospektive Daten zu perioperativer Sicherheit und Resektionsqualität der internationalen EBRUC II-Studie (En Bloc Resektion (ERBT) vs. konventionelle Resektion (cTURBT) nicht-muskelinvasiver Harnblasentumoren)“

N. Moharam¹, M.W. Kramer¹, A. Leitenberger², J. Weber², L. Lusuardi³, D. Oswald³, J. Rassweiler⁴, M. Fiedler⁴, J. Hornak⁵, M. Babjuk⁵, S. Micali⁶, T. Spreu⁷, F. Friedersdorff⁷, A.S. Merseburger¹, J.P. Struck¹

¹ Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland ² Klinik für Urologie, Klinikum Wolfsburg, Wolfsburg, Deutschland, ³ Universitätsklinik für Urologie und Andrologie Salzburg, Salzburg, Österreich, ⁴ Klinik für Urologie und Kinderurologie, SLK-Klinikum, Heilbronn, Deutschland, ⁵ Department of Urology of the 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prag, Tschechische Republik, ⁶ Department of Urology, Ospedale Civile S. Agostino Estense, Modena, Italien, ⁷ Klinik für Urologie, Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Berlin, Deutschland

Literaturverzeichnis

- [1] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, 2016, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL.
- [2] H. Adachi, H. Ito, and N. Sawabata. Circulating Tumor Cells and the Non-Touch Isolation Technique in Surgery for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers*, 14(6):1448, 2022.
- [3] American Society of Anaesthesiologists and Committee of Oversight: Economics. ASA Physical Status Classification System, 2020.
- [4] M. Babjuk. Transurethral Resection of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology Supplements*, 8(7):542–548, 2009.
- [5] M. Babjuk, M. Burger, E. Compérat, P. Gontero, and F. Liedberg. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), 2021.
- [6] M. Babjuk, A. Böhle, M. Burger, O. Capoun, D. Cohen, E. M. Compérat, V. Hernández, E. Kaasinen, J. Palou, M. Rouprêt, B. W. van Rhijn, S. F. Shariat, V. Soukup, R. J. Sylvester, and R. Zigeuner. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *European Urology*, 71(3):447–461, 2017.
- [7] A. Bansal, S. Sankhwar, A. Goel, M. Kumar, B. Purkait, and R. Aeron. Grading of complications of transurethral resection of bladder tumor using Clavien–Dindo classification system. *Indian Journal of Urology*, 32(3):232, 2016.
- [8] S. Bebane, J. Denize, A. Goujon, P. Meria, J. Verine, P. Mongiat-Artus, F. Desgrandchamps, and A. Masson-Lecomte. Perioperative outcomes of transurethral resection for t1 bladder tumors: quality evaluation based on patient, tumor and surgeon criteria. *World Journal of Urology*, 39(11):4159–4165, 2021.
- [9] M. Brausi, L. Collette, K. Kurth, A. P. van der Meijden, W. Oosterlinck, J. Witjes, D. Newling, C. Bouffieux, and R. J. Sylvester. Variability in the Recurrence Rate at First Follow-up Cystoscopy after TUR in Stage Ta T1 Transitional Cell Carcinoma

- of the Bladder: A Combined Analysis of Seven EORTC Studies. *European Urology*, 41(5):523–531, 2002.
- [10] A. Böhle and P. Bock. Intravesical bacille calmette-guérin versus mitomycin c in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 63(4):682–686, 2004.
- [11] G. X. Bălan, P. A. Geavlete, D. A. Georgescu, C. V. Ene, C. A. Bulai, M. A. Păunescu, A. Niculae, I. Peride, I. Lascăr, T. P. Neagu, and B. F. Geavlete. Bipolar en bloc tumor resection versus standard monopolar TURBT - which is the best way to go in non-invasive bladder cancer? *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie*, 59(3):773–780, 2018.
- [12] J. Chen, Y. Zhao, S. Wang, X. Jin, P. Sun, L. Zhang, and M. Wang. Green-light laser en bloc resection for primary non-muscle-invasive bladder tumor versus transurethral electroresection: A prospective, nonrandomized two-center trial with 36-month follow-up: LBO LASER RESECTION VERSUS TURBT FOR NMIBT. *Lasers in Surgery and Medicine*, 48(9):859–865, 2016.
- [13] A. Collado, G. Chéchile, J. Salvador, and J. Vicente. EARLY COMPLICATIONS OF ENDOSCOPIC TREATMENT FOR SUPERFICIAL BLADDER TUMORS. *Journal of Urology*, 164(5):1529–1532, 2000.
- [14] M. G. K. Cumberbatch, I. Jubber, P. C. Black, F. Esperto, J. D. Figueroa, A. M. Kamat, L. Kiemeny, Y. Lotan, K. Pang, D. T. Silverman, A. Znaor, and J. W. Catto. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *European Urology*, 74(6):784–795, 2018.
- [15] D. Dindo, N. Demartines, and P.-A. Clavien. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery*, 240(2):205–213, 2004.
- [16] H. Engilbertsson, K. E. Aaltonen, S. Björnsson, T. Kristmundsson, O. Patschan, L. Rydén, and S. Gudjonsson. Transurethral Bladder Tumor Resection Can Cause Seeding of Cancer Cells into the Bloodstream. *Journal of Urology*, 193(1):53–57, 2015.
- [17] G. Gakis, A. Karl, S. Bertz, M. Burger, H. Fritsche, A. Hartmann, F. Jökisch, C. Kempkensteffen, K. Miller, J. Mundhenk, B. Schneevoigt, T. Schubert, C. Schwentner, B. Wullich, and A. Stenzl. Transurethral *en bloc* submucosal hydrodissection vs conventional resection for resection of non-muscle-invasive bladder cancer (HYBRIDBLUE): a randomised, multicentre trial. *BJU International*, 126(4):509–519, 2020.

- [18] A. Gallioli, P. Diana, M. Fontana, A. Territo, Rodriguez-Faba, J. M. Gaya, F. Sanguedolce, J. Huguet, A. Mercade, A. Piana, J. Aumatell, A. Bravo-Balado, F. Algaba, J. Palou, and A. Breda. En Bloc Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Single-center Prospective Randomized Noninferiority Trial. *European Urology Oncology*, 5(4):440–448, 2022.
- [19] B. Geavlete, R. Muțescu, D. Georgescu, and P. Geavlete. Hexvix blue light fluorescence cystoscopy—a promising approach in diagnosis of superficial bladder tumors. *Journal of Medicine and Life*, 1(3):355–362, 2008.
- [20] K. Gm and d. Bruin DM. Storz Professional Image Enhancement System: A New Technique to Improve Endoscopic Bladder Imaging. *Journal of Cancer Science & Therapy*, 08(03), 2016.
- [21] P. Gravestock, N. Coulthard, R. Veeratterapillay, and R. Heer. Systematic review and meta-analysis of narrow band imaging for non-muscle-invasive bladder cancer. *International Journal of Urology*, 28(12):1212–1217, 2021.
- [22] S. Gudjónsson, L. Adell, F. Merdasa, R. Olsson, B. Larsson, T. Davidsson, J. Richt-hoff, G. Hagberg, M. Grabe, P. O. Bendahl, W. Månsson, and F. Liedberg. Should All Patients with Non–Muscle–Invasive Bladder Cancer Receive Early Intravesical Chemotherapy after Transurethral Resection? The Results of a Prospective Randomised Multicentre Study. *European Urology*, 55(4):773–780, 2009.
- [23] R. G. Hahn. The transurethral resection syndrome. *Acta Anaesthesiologica Scan-dinavica*, 35(7):557–567, 1991.
- [24] J. Han, X. Gu, Y. Li, and Q. Wu. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 129:110393, 2020.
- [25] R. Hurle, M. Lazzeri, P. Colombo, N. Buffi, E. Morengi, R. Peschechera, L. Castaldo, L. Pasini, P. Casale, M. Seveso, S. Zandegiacomo, G. Taverna, A. Benetti, G. Lughezzani, G. Fiorini, and G. Guazzoni. “En Bloc” Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. *Urology*, 90:126–130, 2016.
- [26] P. Jichlinski and H.-J. Leisinger. Fluorescence Cystoscopy in the Management of Bladder Cancer: A Help for the Urologist! *Urologia Internationalis*, 74(2):97–101, 2005.
- [27] K. Kitamura, K. Kataoka, H. Fujioka, and K. Kashiwai. Transurethral Resection of a Bladder Tumor by the use of a Polypectomy Snare. *Journal of Urology*, 124(6):806–807, 1980.

- [28] M. W. Kramer, V. Altieri, R. Hurle, L. Lusuardi, A. S. Merseburger, J. Rassweiler, J. P. Struck, and T. R. Herrmann. Current Evidence of Transurethral En-bloc Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *European Urology Focus*, 3(6):567–576, 2017.
- [29] M. W. Kramer, J. J. Rassweiler, J. Klein, A. Martov, N. Baykov, L. Lusuardi, G. Janetschek, R. Hurle, M. Wolters, M. Abbas, C. A. von Klot, A. Leitenberger, M. Riedl, U. Nagele, A. S. Merseburger, M. A. Kuczyk, M. Babjuk, and T. R. W. Herrmann. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World Journal of Urology*, 33(12):1937–1943, 2015.
- [30] P. Kutwin, T. Konecki, M. Cichocki, P. Falkowski, and Z. Jabłonowski. Photodynamic Diagnosis and Narrow-Band Imaging in the Management of Bladder Cancer: A Review. *Photomedicine and Laser Surgery*, 35(9):459–464, 2017.
- [31] J. Lee, J. Suh, C. W. Jeong, C. Kwak, H. H. Kim, and J. H. Ku. Efficacy of the Treatment of Intraperitoneal Bladder Perforation during Transurethral Resection of Bladder Tumor with the Urethral Catheter Alone: Retrospective Analysis of over 15 Years Using the Clinical Data Warehouse System. *Urologia Internationalis*, pages 1–9, 2021.
- [32] K. Li, Y. Xu, M. Tan, S. Xia, Z. Xu, and D. Xu. A retrospective comparison of thulium laser en bloc resection of bladder tumor and plasmakinetic transurethral resection of bladder tumor in primary non-muscle invasive bladder cancer. *Lasers in Medical Science*, 34(1):85–92, 2019.
- [33] H. Liang, T. Yang, K. Wu, D. He, and J. Fan. En bloc resection improves the identification of muscularis mucosae in non-muscle invasive bladder cancer. *World Journal of Urology*, 37(12):2677–2682, 2019.
- [34] A. Lopez-Beltran and L. Cheng. Stage T1 bladder cancer: diagnostic criteria and pitfalls. *Pathology*, 53(1):67–85, 2021.
- [35] M. J. Magers, A. Lopez-Beltran, R. Montironi, S. R. Williamson, H. Z. Kaimakliotis, and L. Cheng. Staging of bladder cancer. *Histopathology*, 74(1):112–134, 2019.
- [36] P. Maheshwari, A. Arora, M. Sane, and V. Jadhao. Safety, feasibility, and quality of holmium laser en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder tumors – A single-center experience. *Indian Journal of Urology*, 36(2):106, 2020.
- [37] A. Mari, M. Abufaraj, K. M. Gust, and S. F. Shariat. Novel endoscopic visualization techniques for bladder cancer detection: a review of the contemporary literature. *Current Opinion in Urology*, 28(2):214–218, 2018.

- [38] N. A. Maruniak, K. Takezawa, and W. M. Murphy. Accurate Pathological Staging of Urothelial Neoplasms Requires Better Cystoscopic Sampling. *Journal of Urology*, 167(6):2404–2407, 2002.
- [39] J. Miyazaki and H. Nishiyama. Epidemiology of urothelial carcinoma. *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, 24(10):730–734, 2017.
- [40] A. Naselli, C. Introini, F. Germinale, B. Spina, and P. Puppo. En bloc transurethral resection of bladder lesions: a trick to retrieve specimens up to 4.5 cm: FOCUS ON DETAILS. *BJU International*, 109(6):960–963, 2012.
- [41] A. Naselli and P. Puppo. En Bloc Transurethral Resection of Bladder Tumors: A New Standard? *Journal of Endourology*, 31(S1):S–20–S–24, 2017.
- [42] A. M. Nieder, D. S. Meinbach, S. S. Kim, and M. S. Soloway. TRANSURETHRAL BLADDER TUMOR RESECTION: INTRAOPERATIVE AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN A RESIDENCY SETTING. *Journal of Urology*, 174(6):2307–2309, 2005.
- [43] M. M. Oken, R. H. Creech, D. C. Tormey, J. Horton, T. E. Davis, E. T. McFadden, and P. P. Carbone. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group:. *AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 5(6):649–656, 1982.
- [44] K. Ozer, M. Ozan Horsanali, S. Nuri Gorgel, and E. Ozbek. Bladder injury secondary to obturator reflex is more common with plasmakinetic transurethral resection than monopolar transurethral resection of bladder. *Central European Journal of Urology*, 68(3), 2015.
- [45] A. Pycha, M. Lodde, L. Lusuardi, S. Palermo, D. Signorello, A. Galantini, C. Mian, and R. Hohenfellner. Teaching transurethral resection of the bladder: still a challenge? *Urology*, 62(1):46–48, 2003.
- [46] M. A. Reuter and H. J. Reuter. The development of urological endoscopy in America. *World Journal of Urology*, 17(3):176–183, 1999.
- [47] M. Rouprêt, T. Seisen, E. Compérat, S. Larré, C. Mazerolles, F. Gobet, F. Fetissov, G. Fromont, A. Safsaf, B. F. d’Arcier, O. Celhay, P. Validire, F. Rozet, J. Irani, M. Soulié, C. Pfister, and Comité de Cancérologie de l’Association Française d’Urologie. Prognostic Interest in Discriminating Muscularis Mucosa Invasion (T1a vs T1b) in Nonmuscle Invasive Bladder Carcinoma: French National Multicenter Study with Central Pathology Review. *Journal of Urology*, 189(6):2069–2076, 2013.
- [48] O. Shoshany, R. Mano, D. Margel, J. Baniel, and O. Yossepowitch. Presence of detrusor muscle in bladder tumor specimens—predictors and effect on outcome as

- a measure of resection quality. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 32(1):40.e17–40.e22, 2014.
- [49] L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, C. Wittekind, and I. U. against Cancer, editors. *TNM classification of malignant tumours*. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ, 7th ed edition, 2010. OCLC: ocn427608863.
- [50] J. P. Struck, M. W. Kramer, O. Katzendorn, M. C. Hupe, T. Ozimek, M. J. P. Hennig, J. R. Wießmeyer, C. A. J. von Klot, M. A. Kuczyk, H. H. Kreipe, A. S. Merseburger, S. Perner, and F. F. Dressler. Bicentric Retrospective Analysis of en Bloc Resection and Muscularis Mucosae Detection Rate in Non-Muscle Invasive Bladder Tumors: A Real-World Scenario. *Advances in Therapy*, 38(1):258–267, 2021.
- [51] R. Taoka, Y. Matsuoka, K. Kohashiguchi, T. Miura, Y. Tohi, Y. Miyauchi, T. Kato, H. Tsunemori, N. Ueda, Y. Kakehi, and M. Sugimoto. Impact of second transurethral resection on recurrence in patients with high-grade Ta bladder cancer. *International Journal of Urology*, 27(12):1130–1135, 2020.
- [52] J. Y.-C. Teoh, S. MacLennan, V. W.-S. Chan, J. Miki, H.-Y. Lee, E. Chiong, L.-S. Lee, Y. Wei, Y. Yuan, C.-P. Yu, W.-K. Chow, D. M.-C. Poon, R. Chan, F. Lai, C.-F. Ng, A. Breda, M. W. Kramer, B. Malavaud, H. Mostafid, T. Herrmann, and M. Babjuk. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *European Urology*, 78(4):546–569, 2020.
- [53] I. Tosoni, U. Wagner, G. Sauter, M. Egloff, H. Knönagel, G. Alund, F. Bannwart, M. Mihatsch, T. Gasser, and R. Maurer. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU International*, 85(1):48–53, 2000.
- [54] M. Truong, L. Liang, J. Kukreja, J. O’Brien, J. Jean-Gilles, and E. Messing. Caustery artifact understages urothelial cancer at initial transurethral resection of large bladder tumours. *Canadian Urological Association Journal*, 11(5):203, 2017.
- [55] M. Varma, B. Delahunt, and T. van der Kwast. Grading Noninvasive Bladder Cancer: World Health Organisation 1973 or 2004 May Be the Wrong Question. *European Urology*, 76(4):413–415, 2019.
- [56] M. Wolters, M. W. Kramer, J. U. Becker, M. Christgen, U. Nagele, F. Imkamp, M. Burchardt, A. S. Merseburger, M. A. Kuczyk, T. Bach, A. J. Gross, and T. R. W. Herrmann. Tm:YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience. *World Journal of Urology*, 29(4):429–432, 2011.

- [57] Zentrum Für Krebsregisterdaten (ZfKD) Im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Epi2021_1, verfügbare Diagnosejahre bis 2019, 2022.
- [58] D. Zhang, L. Yao, S. Yu, Y. Cheng, J. Jiang, Q. Ma, and Z. Yan. Safety and efficacy of en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, 18(1):4, 2020.