

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Photodynamische Diagnostik des
pTA/pT1/pTis-Harnblasenkarzinoms:
eine onkologische Bilanz nach 100
Monaten**

Otto W, Fritsche HM, Burger M
Rößler W, Wieland WF, Denzinger S

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2009; 16 (2)

(Ausgabe für Österreich), 35-39

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2009; 16 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 22-26

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Photodynamische Diagnostik des pTa/pT1/pTis-Harnblasenkarzinoms: eine onkologische Bilanz nach 100 Monaten

W. Otto, H.-M. Fritsche, M. Burger, W. Rößler, W. F. Wieland, S. Denzinger

Kurzfassung: *Einleitung:* Die photodynamische Diagnostik (PDD) oberflächlicher Harnblasenkarzinome (pTa, pT1, pTis) mit 5-Aminolävulininsäure (5-ALS) gilt als Ergänzung der transurethralen Resektion mit prognostischem Potential. Wir stellen Langzeitergebnisse einer randomisierten, prospektiven Phase-III-Studie vor, in der die transurethrale Resektion (TUR) unter konventionellem Weißlicht (WL) mit 5-ALS induzierter PDD verglichen wird. *Patienten und Methoden:* Wir verglichen die Rezidivraten von 103 Patienten nach konventioneller Weißlicht-TUR mit 88 Patienten nach PDD-TUR mit 5-ALS, die alle zwischen Mai 1997 und August 2000 an unserer Klinik behandelt wurden. *Ergebnisse:* Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 102 (WL) bzw. 98 (PDD) Monate. Die Rezidivrate in der WL-Gruppe

lag bei 57 % und war damit statistisch signifikant höher als in der PDD-Gruppe mit 28 % ($p < 0,001$). *Schlussfolgerung:* Die TUR oberflächlicher Harnblasentumoren mit PDD ist der konventionellen WL-TUR in Bezug auf die Rezidivrate im Langzeitverlauf statistisch signifikant überlegen.

Abstract: Photodynamic diagnostic of pTa/pT1/pTis bladder carcinoma: oncological long-term results. *Introduction:* Photodynamic diagnostic (PDD) with 5-aminolevulinic acid (5-ALA) seems to improve the oncological outcome of patients with urothelial bladder carcinoma staged pTa, pT1 and pTis. We present long-term results after 100 months of a prospective monocentre randomized trial assessing recurrence rate

of primary transurethral resection (TUR) using PDD with 5-ALA. *Patients and Methods:* We compared recurrence rates of 103 patients undergoing conventional TUR and of 88 patients undergoing PDD-TUR between May 1997 and August 2000 at our institution. *Results:* Median follow-up of the patients were 102 (conventional TUR) and 98 (PDD TUR) months. Recurrence rate in PDD arm was 28 % and 57 % in conventional TUR arm, respectively ($p < 0,001$). Thus in the PDD arm recurrence rate was statistically significant decreased in comparison to conventional TUR independently of risk groups. *Conclusions:* We present the first 100 months' long term data demonstrating that 5-ALA induced fluorescence diagnostic significantly lowers recurrence rates. **J Urol Urogynäkol 2009; 16 (2): 35–9.**

■ Einleitung

70 bis 80 % der vesikalen Urothelkarzinome sind auf die oberflächlichen Harnblasenwandabschnitte Lamina mucosa und Lamina submucosa beschränkt [1]. Trotz makroskopisch kompletter Entfernung des Tumors unter transurethraler Resektion (TUR) mit Weißlicht tritt bei über zwei Drittel der Betroffenen ein Rezidiv auf; in etwa 15 % der Fälle zeigt sich dabei eine Stadienprogredienz hin zu muskelinvasiven Tumoren [2]. Eine hohe Rate von Residualtumoren ist zumeist auf eine inkomplette transurethrale Resektion v.a. kleiner papillärer Strukturen sowie makroskopisch schlecht sichtbarer flacher Tumorareale wie dem Carcinoma in situ (Cis) zurückzuführen.

In den vergangenen Jahren wurde nach Möglichkeiten gesucht, die Visualisierung von Tumoren und somit die Resektionsqualität zu verbessern. Ab den frühen Neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts gelang es, mit der photodynamischen Diagnostik (PDD) nach intravesikaler Applikation von 5-Aminolävulininsäure (ALS) ein klinisch anwendbares Verfahren zu etablieren [3]. Bei der PDD handelt es sich um eine hochsensitive Methode, die vor allem die Detektion von unter konventionellem Weißlicht nicht oder schlecht sichtbaren flachen Läsionen der Blase erlaubt [4, 5]. Vor einer TUR in die Harnblase instillierte 5-ALS wird dabei in der Urothelzelle zu Protoporphyrin-IX verstoffwechselt. Während in nicht malignen Zellen das Enzym Ferrochelatase diesen Fluoreszenzstoff

in Häm transformiert, ist dieser Schritt in malignen, aber auch inflammatorisch veränderten Geweben gestört: Protoporphyrin-IX akkumuliert und wird unter Blaulicht (345–440 nm) als rötlich imponierendes Areal sichtbar [6].

In den ersten publizierten Arbeiten zur 5-ALS induzierten PDD wurden zur Darstellung der diagnostischen Aussagekraft der Methode zumeist biopsiebezogene Auswertungen herangezogen. Dabei ergaben sich Sensitivitäten von über 97 % und Spezifitäten zwischen 35 und 70 % [5, 7–12]. Die hohe Sensitivität ließ Befürworter einen allgemeinen Einsatz der PDD bei der Harnblasentumordiagnostik fordern [13]. Kritiker hingegen bemängelten die geringe Spezifität und die damit verbundenen falsch-positiven Befunde. In den folgenden randomisierten, prospektiven, klinischen Studien konnte eine statistisch signifikante Reduktion der Residualtumorraten durch die PDD belegt werden [14–16]. Entscheidend für die klinische Relevanz des auch Fluoreszenzdiagnostik genannten Verfahrens ist jedoch v. a. der prognostische Wert der Methode. Wir führten zur Klärung der Frage, ob auch die Rezidivrate der Patienten durch PDD zu verlängern ist, eine unizentrische, randomisierte, prospektive Studie durch.

■ Patienten und Methoden

Behandelte Studienkollektive

Von Mai 1997 bis August 2000 wurden 301 Patienten mit urethrozystoskopisch gesichertem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom nach entsprechender schriftlicher Einwilligung und präoperativer Aufklärung mit Hilfe eines digitalen Randomisierungsgenerators in zwei Behandlungsarme randomisiert. Während im Weißlicht- (WL-) Arm die transurethrale Resektion der Harnblasentumoren nur mittels konventioneller

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Regensburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Wolfgang Otto, Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef, Landshuterstraße 65, D-93053 Regensburg, E-Mail: wolfgang1.otto@klinik.uni-regensburg.de

Weißlichtzystoskopie (n = 150) erfolgte, wurde die TUR im PDD-Arm fluoreszenzgestützt mit 5-ALS vorgenommen (n = 151).

Durchführung von 5-ALS-Instillation und transurethraler Resektion

Den Patienten im PDD-Studienarm wurden ca. zwei Stunden vor TUR 50 ml einer 3 %igen 5-ALS-Lösung (medac GmbH, Hamburg) per Einmalkatheterismus intravesikal instilliert. Die Lösung wurde durch Auflösen von 1,5 g 5-ALS-Trockensubstanz in 50 ml einer 5,4 %igen Natriumhydrogencarbonatlösung hergestellt. Zur Erzeugung des die Fluoreszenz anregenden Blaulichtes wurde ein Bandpassfilter vor die Xenonlampe der Lichtquelle (Firma Storz, Tuttlingen) geschaltet.

Der Vorgang der TUR erfolgte standardisiert durch fünf urologische Fachärzte. Zuerst wurde die Harnblase mit Weißlicht inspiziert, nach Umschalten auf Fluoreszenzlicht die Inspektion wiederholt. Sämtliche fluoreszierenden sowie alle unter Weißlicht suspekten Areale oder Tumoren wurden fraktioniert mit muskeltiefen Anteilen reseziert und anschließend getrennt histologisch untersucht. Nach Abschluss der Resektion erfolgte eine nochmalige Prüfung der Radikalität unter Fluoreszenzkontrolle und eine Nachresektion, falls fluoreszierende Areale noch nachweisbar waren. Ziel bei jedem Eingriff war die sichere Resektion aller makroskopisch sichtbaren Tumoreale.

Nachbehandlung der Studienpatienten

Das Grading erfolgte gemäß der WHO-Klassifikation von 1994, pathologisches Staging nach dem TNM-System von 1997 [17, 18]. Zur Evaluation der Tumorresidualrate wurden alle Patienten sechs Wochen nach der primären TUR einer Nachresektion unter konventionellem Weißlicht unterzogen. Patienten mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom ($\geq T2$) oder benignen histologischen Befunden wurden von der Studie ausgeschlossen und leitliniengerecht weiterbehandelt.

Die intravesikale Rezidivprophylaxe wurde entsprechend den Richtlinien der American Urological Association (AUA) zur Behandlung oberflächlicher Harnblasenkarzinome durchgeführt. Während solitäre Primärtumoren pTaG1–G2 keine Rezidivprophylaxe erhielten, wurden Patienten mit multi-

lokulärem Befall der Harnblase im Stadium pTaG1–G2 und pT1G1–G2 einer Mitomycin-Therapie zugeführt. Primäre G3-Tumoren, Cis sowie Therapieversager unter Mitomycin unterzogen wir einer Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) [19]. Bei rezidivierenden pT1G3 und Cis wurde den Patienten zur radikalen Zystektomie geraten.

Die Nachsorgeuntersuchungen der Patienten erfolgten in vierteljährlichen Abständen und wurden mittels Weißlichtzystoskopie und Zytologie durchgeführt. Die erste Nachsorge erfolgte 3 Monate nach der TUR-Nachresektion. Der obere Harntrakt wurde ebenfalls in vierteljährlichen Abständen sonographisch beurteilt und in jährlichen Abständen per Ausscheidungsurographie kontrolliert.

Statistische Analyse

Endpunkt der Studie war die Zeit von tumorfreier Nachresektion bis zum ersten Rezidivnachweis. Ein Rezidiv war dabei durch eine Resektion oder Gewebentnahme im Rahmen einer transurethralen Resektion histologisch zu sichern. Neben dem Gesamtkollektiv erhoben wir zur weiteren explorativen Auswertung noch die Rezidivrate in einer Hochrisikogruppe (Tumoren im Stadium pTaG3, pT1G3 und Cis) nach den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) [20].

Zur Darstellung der statistischen Signifikanz zwischen den Daten zu beiden Untersuchungsgruppen wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Die Auswertung der Rezidivraten erfolgte mit dem Kaplan-Meier-Verfahren. Der statistische Vergleich der zensierten Daten basierte auf dem Logrank-Test, wobei das Signifikanzniveau auf 5 % festgelegt war.

■ Ergebnisse

Von 150 Patienten waren im Weißlicht- (WL-) Arm 103 Patienten evaluierbar, 47 wurden aus der Studie ausgeschlossen, weil kein maligner Tumor nachweisbar war (n = 21), ein muskelinvasives Urothelkarzinom diagnostiziert wurde und Indikation zur radikalen Zystektomie bestand (n = 24), oder Patienten die Nachsorge verweigerten (n = 2 mit pTaG1- bzw. pT1G2-Tumoren).

In den fluoreszenzdiagnostischen Untersuchungsarm (PDD) waren 151 Patienten randomisiert worden, hiervon waren 88 Patienten evaluierbar, 63 mussten ausgeschlossen werden, weil ein benigner Befund (n = 38), ein muskelinvasiver Tumor (n = 23) entdeckt wurde oder keine Nachsorgeuntersuchung stattfand (n = 2 bei pTaG2-Tumoren) (Abb. 1).

Das mediane Alter der Patienten im WL-Arm betrug 70 Jahre (Zeitspanne: 32 bis 79 Jahre), im PDD-Arm 68 Jahre (31 bis 88 Jahre). Die zwei Patientengruppen wiesen eine ähnliche Tumorstadienverteilung auf. Bei den Patienten nach PDD mit 5-ALS wurden etwas häufiger multifokale Harnblasentumoren (PDD 37,5 %, WL 23,3 %, p = 0,03) ermittelt, andere Parameter wie Geschlecht, assoziiertes Cis oder Tumordurchmesser unterschieden sich nicht (Tab. 1). Die Residualtumorate – ermittelt in der sechs Wochen (Median 5,7 Wochen) nach primärer transurethraler Resektion (TURB) erfolgten Nachresektion – wies im WL-Arm 25,2 %, im PDD-Arm

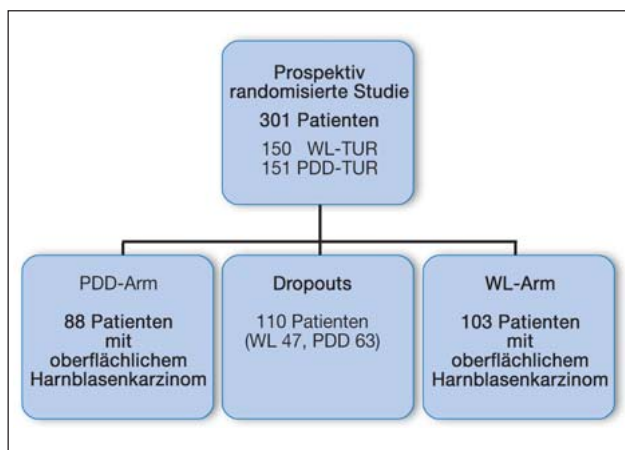


Abbildung 1: Daten zur vorliegenden prospektiv-randomisierten Studie (Abkürzungen: PDD = photodynamische Diagnostik, TUR = transurethrale Resektion, WL = Weißlicht-Zystoskopie).

Tabelle 1: Verteilung der Erstdiagnosen, Tumorstadien, Fokalität und Risikogruppen-Zugehörigkeit unter den Studienpatienten (Abkürzungen: PDD = Photodynamische Diagnostik, WL = Weißlicht-Zystoskopie).

	WL-Arm (n = 103)	PDD-Arm (n = 88)	Signifikanz
Erstdiagnose [%]	81,6	69,3	p = 0,06
Fokalität [%]			
– solitär	76,7	62,5	p = 0,03
– multifokal	23,3	37,5	
Risikogruppen [%]			
– niedrig (solitäre u. primäre pTaG1/2, pT1G1)	48,5	35,2	p = 0,03
– intermediär (alle anderen Stadien)	34,0	45,5	
– hoch (pTaG3, pT1G3, pTis)	17,5	19,3	

4,5 % auf, ein statistisch hochsignifikanter Unterschied (Logrank-Test: p < 0,001).

Das mediane Follow-up der Patienten betrug insgesamt 99 Monate, im WL-Arm 102 Monate (76–110 Monate) verglichen mit 98 Monaten (73–108 Monate) im PDD-Arm. Im Studienverlauf wurden im Weißlichtarm in 57 % der Fälle und im Fluoreszenzarm in 28 % der Fälle Rezidive entdeckt (Logrank-Test: p < 0,001). Die Rezidivraten nach 25, 50, 75 und 100 Monaten betragen in der WL-Gruppe 32 %, 39 %, 48 % und 57 %, im Vergleich zu 9 %, 17 %, 22 % und 28 % in der PDD-Gruppe (Tab. 2). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt eine statistisch signifikant verminderte Rezidivrate unter PDD gegenüber dem WL-Arm (Abb. 2). Die Rate der muskelinvasiven Progression unterschied sich in beiden Gruppen jedoch nicht statistisch signifikant (WL 2,9 %, PDD 4,5 %; p = 0,23). Die sieben Patienten (WL n = 3, PDD n = 4, alle aus der Hochrisikogruppe) mit Entwicklung einer muskelinvasiven Progression wurden alle einer radikalen Zystektomie zugeführt.

Eine Senkung der Rezidivhäufigkeit findet sich bei der Subgruppenanalyse dagegen über alle Risikogruppen hinweg. Bei den Hochrisikopatienten im PDD-Arm fanden sich nur 56 % Rezidive, während bei den Patienten nach konventioneller WL-TUR 15 Patienten (85 %) ein Rezidiv erlitten (p = 0,02, Abb. 3).

Tabelle 2: Rezidivraten der Studienpatienten insgesamt und von Hochrisikopatienten nach 25, 50, 75 und 100 Monaten (Abkürzungen: PDD = Photodynamische Diagnostik, WL = Weißlicht-Zystoskopie).

	WL-Arm [%]	PDD-Arm [%]	Signifikanz (logrank-Test)
Alle Patienten (WL n = 103, PDD n = 88)			p < 0,001
Rezidivrate nach 25 Monaten	32,1	8,6	
Rezidivrate nach 50 Monaten	39,1	16,7	
Rezidivrate nach 75 Monaten	48,2	22,3	
Rezidivrate nach 100 Monaten	56,8	28,1	
Hohes Risiko (WL n = 18, PDD n = 17)			p = 0,02
Rezidivrate nach 25 Monaten	48,2	18,3	
Rezidivrate nach 50 Monaten	61,4	31,3	
Rezidivrate nach 75 Monaten	78,7	38,6	
Rezidivrate nach 100 Monaten	84,6	56,2	

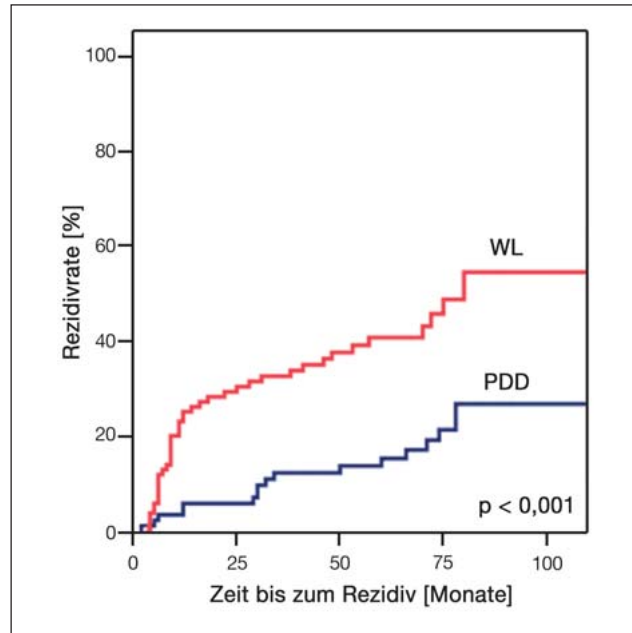


Abbildung 2: Rezidivraten aller Studienpatienten nach konventioneller transurethraler Resektion (WL) und photodynamischer Diagnostik (PDD) im Vergleich.

■ Diskussion

Das Übersehen kleinerer papillärer Tumoren und die im konventionellen Weißlicht erschwerte Detektion von Carcinoma in situ der Harnblasenschleimhaut bei der primären transurethralen Resektion (TUR) werden als Faktoren inkompletter Resektionen und somit erhöhter Notwendigkeit von Rezidiveingriffen und Progressionsgefahr diskutiert. In verschiedenen Studien wurden Residualtumorraten nach TUR oberflächlicher Blasen Tumoren zwischen 30 % und 70 % beschrieben [2, 12, 21–23]. Aus diesem Grund wird bei entsprechender Risikokonstellation eine Nachresektion etwa 6 Wochen

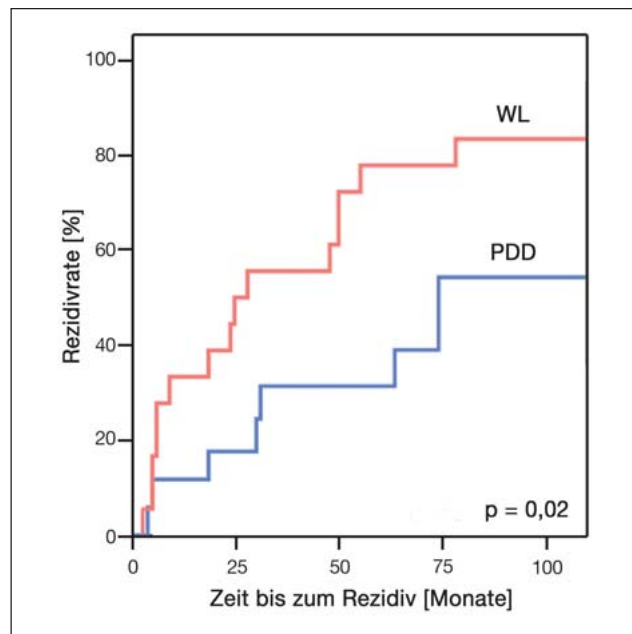


Abbildung 3: Rezidivraten der Studienpatienten mit hohem Rezidivrisiko nach konventioneller transurethraler Resektion (WL) und photodynamischer Diagnostik (PDD) im Vergleich.

nach Primär-TUR zur Kontrolle und ggf. Komplettierung der Tumorresektion empfohlen [24].

Das Ergebnis der Nachresektion kann als Parameter für die Qualität der initialen TUR gelten und wurde zur Beurteilung der Wertigkeit 5-Aminolävulinsäure- (5-ALS-) induzierter Fluoreszenzdiagnostik herangezogen. Der Vergleich von Residualtumorraten nach konventioneller Weißlicht- (WL-) TUR und photodynamischer Diagnostik (PDD) war ein Endpunkt der vorliegenden kontrollierten, randomisierten klinischen Studie. Wir ermittelten im WL-Arm eine Residualtumorraten von 25,2 %, während in der PDD-Gruppe statistisch hoch signifikant bei nur noch 4,5 % der Patienten Resttumorgewebe histologisch nachweisbar war ($p < 0,001$). Vergleichbare Studien von Riedl et al. und Kriegmair et al. zeigten ebenfalls eine deutliche Senkung der Residualtumorraten von 16 % bzw. 32,7 % in der PDD-Gruppe gegenüber 39 % bzw. 53,1 % nach konventioneller TUR [14, 25]. Als Ursache der niedrigeren Residualtumorraten nach Fluoreszenzdiagnostik wird eine radikalere Primärresektion im Randbereich detektierter Tumoren sowie eine bessere Visualisierung kleiner papillärer und flacher Tumoren diskutiert.

Im Gegensatz zur Residualtumorraten kann aber nur eine Beurteilung der Rezidivrate Aussagen über die prognostische Wertigkeit einer Methode treffen. Bei einer ersten Auswertung der vorliegenden Studie nach einer Follow-up-Dauer von 42 bzw. 43 Monaten hatte sich ein Vorteil hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit im PDD-Arm ergeben [5]. Daniltschenko et al. beschrieben eine Senkung der Rezidivrate von 75 % (WL) auf 59 % (PDD) in einem Beobachtungszeitraum von 60 Monaten [16].

Ein Nutzen in der breiten klinischen Anwendung ist aber nur bei verbesserter Langzeitprognose hinsichtlich folgender Rezidive anzunehmen. Deshalb untersuchte die vorliegende Studie die Rezidivraten von Patienten in beiden Behandlungsarmen im längsten bisher beschriebenen Nachbeobachtungszeitraum. Nach einem Zeitraum von rund 100 Monaten zeigten Patienten nach Fluoreszenzdiagnostik eine signifikant niedrigere Rezidivrate von 28 % (WL-Arm 57 %) ($p < 0,001$). Wir konnten eine signifikante Senkung der Rezidivrate auch in der Hochrisikogruppe zeigen ($p = 0,02$).

Während auch bei den Hochrisikopatienten statistisch signifikant mehr Rezidive durch Anwendung der PDD verhindert werden konnten, zeigte sich beim Vergleich der Progression hin zu muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen kein statistisch signifikanter Vorteil des Verfahrens. Alle sieben muskelinvasiven Progressionen waren Patienten mit initialem pT1G3 Harnblasenkarzinom.

Neben der 5-ALS beschrieben Jocham et al. eine deutliche Resektionsverbesserung durch PDD mit dem 5-ALS-Ester Hexaminolävulinsäure (GE-Healthcare, München) [26]. Mit dieser kürzlich zugelassenen Substanz lassen sich in der Langzeitanwendung evtl. noch verbesserte Resultate erreichen, die selbst die gegenüber 5-ALS höheren Anwendungskosten der Hexaminolävulinsäure rechtfertigen. Bei über 12.000 neu auftretenden oberflächlichen Harnblasenkarzinomen jährlich alleine in der Bundesrepublik könnte dadurch eine gewisse Entlastung des öffentlichen Gesundheitswesens erreicht werden [27, 28].

Relevanz für die Praxis

- 70–80 % der Harnblasenkarzinome sind auf Lamina mucosa und submucosa beschränkt.
- Zwei Drittel dieser Tumoren rezidivieren und machen dadurch weitere operative Eingriffe erforderlich.
- Carcinomata in situ sind als besonders aggressive Harnblasenkarzinome bekannt, sie sind unter konventioneller Weißlicht-Resektion jedoch oft nur unzureichend beurteilbar und resezierbar.
- Die intravesikale Applikation von fluoreszenzanregenden Stoffen führt zu einer umfangreicheren Tumorentfernung, wie reduzierte Residualtumorraten zeigen, und einer verminderten Rezidivrate.

Durch reduzierte Rezidivraten unter Fluoreszenzdiagnostik können Patient und Gesundheitswesen in gewisser Größenordnung Folgeeingriffe erspart werden.

Literatur:

1. Jichlinski P, Leisinger HJ. Fluorescence Cystoscopy in the Management of Bladder Cancer: A Help for the Urologist! *Urol Int* 2005; 74: 97–101.
2. Zaak D, Karl A, Knüchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O, Bachmann A, Siebels M, Popken G, Stief CG. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int* 2005; 96: 217–22.
3. Kriegmair M, Baumgartner R, Kneuchel R, Steinbach P, Ehsan A, Lumper W, Hofstaedter F, Hofstetter A. Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *Urology* 1994; 44: 836–41.
4. Jocham D. Photodynamic procedures in urology. *Urologe (A)* 1994; 33: 547–52.
5. Filbeck T, Pichlmeier U, Kneuchel R, Wieland WF, Roessler W. Senkung des Rezidivrisikos oberflächlicher Harnblasenkarzinome mittels 5-Aminolävulinsäure-induzierter Fluoreszenzdiagnostik. *Urologe (A)* 2003; 42: 1366–73.
6. Grimbergen MCM, van Swol CFP, Jonges TGN, Boon TA, van Moorselaar RJA. Reduced Specificity of 5-ALA Induced Fluorescence in Photodynamic Diagnosis of Transitional Cell Carcinoma after Previous Intravesical Therapy. *Eur Urol* 2003; 44: 51–6.
7. De Dominicis C, Liberti G, Perugia G, De Nunzio C, Scioibica F, Zucalla A, Sarkozy A, Iori F. Role of 5-aminolevulinic acid in the diagnosis and treatment of superficial bladder cancer: Improvement in diagnostic sensitivity. *Urology* 2001; 57: 1059–62.
8. Filbeck T, Roessler W, Kneuchel R, Straub M, Kiel HJ, Wieland WF. Clinical results of the transurethral resection and evaluation of superficial bladder carcinomas by means of FD after intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *J Endourol* 1999; 13: 117.
9. Filbeck T, Pichlmeier U, Kneuchel R, Wieland WF and Roessler W. Reduction of recurrence rate of superficial bladder carcinoma after transurethral resection with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis. *J Urol* 2002; 168: 67–71.
10. Jichlinski P, Forrer M, Mizeret J, Glanzmann T, Braichotte D, Wagnieres G, Zimmer G, Guillou L, Schmidlin F, Graber P, van den Bergh H, Leisinger HJ. Clinical evaluation of a method for detecting superficial surgical transitional cell carcinoma of the bladder by light induced fluorescence of protoporphyrin IX following the topical application of 5-aminolevulinic acid: preliminary results. *Lasers Surg Med* 1997; 20: 402.
11. Kriegmair M, Baumgartner R, Kneuchel R, Stepp H, Hofstaedter F, Hofstetter A. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol* 1996; 155: 105.
12. Wechsel HW, Rosenkranz T, Bichler KH, Petri E. Nach- und Sicherheitsresektion beim oberflächlichen, niedriggradigen Blasenkarzinom. *Urologe A* 1996; 35: 118.
13. Zaak D, Hofstetter G, Baumgartner R, Stepp H, Stepp HG, Wagner S, Knüchel R, Schmeller N, Stiegelmayr A, Frimberger D, Kriegmair M. Die 5-ALA induzierte Fluoreszenzdiagnostik des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms. *Urologe B* 1999; 39: 113–20.
14. Riedl CR, Daniltschenko D, Koenig F, Simak R, Loening SA, Pflueger H. Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol* 2001; 165: 1121–3.
15. Zaak D, Frimberger D, Muller-Lisse U. Decrease of early recurrence by means of 5-aminolevulinic induced fluorescence endoscopy in patients with bladder cancer follow up of a randomized phase III trial. *J Urol* 2001; 165: 165.
16. Daniltschenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, Loening SA, Schnorr D. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005; 174: 2129–33.
17. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GE. Atlas of tumor pathology. In: Rosai J, Sobin LH (ed). Tumors of the kidney, bladder and related urinary Structures. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1994.
18. Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Wiley-Liss, New York-Weinheim, 1997.
19. Smith JA, Labasky RF, Cockett AT, Fracchia JA, Montie JE, Rowland RG. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of non muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and T1S). *J Urol* 1999; 162: 1697–701.
20. Oosterlinck W, Jakse G, Malmström P, Stöckle M, Sternberg C, Neal D, Clais da

- Silvam F. Guidelines on bladder carcinoma. European Association of Urology, 2000.
21. Klän R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1991; 146: 316.
22. Kohrmann KU, Woeste M, Kappes J. Der Wert der transurethralen Nachresektion beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. Akt Urol 1994; 25: 208.
23. Schwaibold HE, Treiber U, Kuebler H. Second transurethral resection detects histopathological changes worsening the prognosis in 25% of patients with pT1 bladder cancer. J Urol 2000; 163: 153.
24. Miller K, Weißbach L. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Urologe A 1998; 37: 440–57.
25. Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH, Rassweiler J, Jocham D, Eisenberger F, Tauber R, Stenzl A, Hofstetter A. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. J Urol 2002; 168: 475–8.
26. Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm MO, Muschter R, Popken G, König F, Knuchel R, Kurth KH. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. J Urol 2005; 174: 862–6.
27. Jocham D, Durek C. Treatment of superficial bladder tumor. Urologe (A) 2001; 40: 460–3.
28. Burger M, Zaak D, Stief CG, Filbeck T, Wieland WF, Roessler W, Denzinger S. Photodynamic Diagnostics and Noninvasive Bladder Cancer: Is it Cost-Effective in Long-Term Application? A Germany-Based Cost Analysis. Eur Urol 2007; 52: 142–7.

Dr. med. Wolfgang Otto

Geboren 1979 in Regensburg. Ab dem Wintersemester 2000/2001 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg. Der Autor arbeitet seit Dezember 2006 am Caritas-Krankenhaus St. Josef als Assistenzarzt an der Klinik für Urologie der Universität Regensburg und promovierte 2007 zum Thema Nierenzellkarzinom.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)