

Photodynamische Diagnostik

Neuere Daten & aktuelle Studien

Im Jahr 2010 sowie heuer sind mehrere beachtenswerte Studien über die photodynamische Diagnostik (PDD) mit teils kontroversiellen Ergebnissen publiziert worden, die im März 2011 durch das Update der EAU (European Association of Urology)-Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (NMIBC) im European Urology ergänzt wurden.

EAU-Leitlinien 2011

Gemäß den neuen Leitlinien ist hinsichtlich der Detektion von malignen Tumoren der Harnblase die fluoreszenzgestützte Biopsie und Resektion sensitiver als die konventionelle Weißlichtendoskopie (WL), dies gilt vor allem für das Carcinoma in situ (CIS).¹ Eine 2010 erschienene Review-Arbeit mit 17 Studien konnte für die PDD höhere Detektionsraten von 16% für alle Tumore sowie 23% für das CIS berechnen. Die Residualtumorraten in Nachresektionen nach 10 Tagen bis 6 Wochen betragen 15% für die PDD und 35%

nach WL-Resektion. Eine Analyse von drei Arbeiten zeigte vor allem höhere Raten für rezidivfreies Überleben (RFÜ) von 15,8 bis 27% nach 12 Monaten nach Durchführung der Blaulichtendoskopie.² Die Leitlinien halten aber fest, dass der Wert der PDD hinsichtlich einer allfälligen Verbesserung der Progressions- oder Überlebensraten noch zu definieren bleibt. Eine Empfehlung zur Durchführung der Fluoreszenzzytostoskopie wurde für den Verdacht auf Vorliegen eines High-grade-Tumors, vor allem eines CIS, ausgesprochen. Diese Situation besteht

vor allem bei positiver Spülzytologie oder einem Tumorrezidiv nach vorangegangener High-grade-Läsion.¹

FDA-Zulassungsstudie

Im November 2010 wurden die Ergebnisse der bisher größten prospektiven Phase-3-Studie, der FDA-Zulassungsstudie PBC-305 für Hexaminolevulinat (Hexvix[®]), im Journal of Urology publiziert. In 28 Zentren (19 in den USA und Kanada, 9 in Europa) wurden 814 Patienten mit Verdacht auf Ta- und/oder T1-Blasentumor und erhöhtem Rezidivrisiko (mehr als 1 initialer oder rezidivie-



A. Sommerhuber, Linz

render papillärer Tumor oder Rezidiv innerhalb von 12 Monaten) eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde eine WL-Endoskopie mit Mapping der Läsionen und anschließender Resektion durchgeführt. Bei Patienten der PDD-Gruppe wurde zusätzlich eine Blaulichtzytostoskopie vor und nach der TURB vorgenommen. Um die individuelle Genauigkeit der Untersucher zu erhöhen, wurde im Blaulichtarm eine Untergruppe eingezogen, bei der trotz Instillation von Hexvix die Blaulichtendoskopie letztendlich doch nicht durchgeführt wurde, um den Untersucher zu

einer möglichst hohen Genauigkeit im Rahmen der Begutachtung unter WL zu zwingen. Nach 3, 6 und 9 Monaten folgten jeweils WL-Kontrollzystoskopen, wobei Rezidive histologisch verifiziert wurden.

Im Hexvix-Arm präsentierten sich 286 Patienten mit zumindest einem Ta/T1-Tumor, bei 47 von diesen (16%) konnte mindestens ein weiterer papillärer Tumor nur mittels Blaulichtendoskopie gesehen werden. Histologisch handelte es sich um 27 TaG2 (57%), 1 T1G2 (2%), 12 TaG3 (26%) und 7 T1G3 (15%). Von den 41 Patienten mit CIS hatten 46% zumindest eine CIS-Läsion, die nur mittels PDD gefunden wurde, in 32% wurde das CIS in der WL-Zystoskopie nicht detektiert. Bei 7 dieser Patienten mit Ta-Tumoren wurde darüber hinaus ein begleitendes CIS nur mittels Blaulicht diagnostiziert. Während der 9-monatigen Follow-up-Periode wurden in der PDD-Gruppe 47% Rezidive beobachtet, 56% in der WL-Gruppe, was einer relativen Reduktion der Rezidivrate von 16% entsprach. In der Intent-to-treat-Analyse betrug die absolute Rezidivreduktion nach 9 Monaten 9%.³ Als Kritikpunkt an dieser Studie bleibt bestehen, dass außer einer BCG-Therapie bei High-grade-Tumoren keine andere Form der Instillation erlaubt war und somit keine Frühinstillation durchgeführt wurde.

Bemerkenswert an dieser Untersuchung ist ein im heurigen März veröffentlichtes Follow-up über eine Spanne von nunmehr 5,5 Jahren. Demonstriert wurde eine Rezidivfreiheit von 38% im Hexvix-Arm gegenüber 31,8% in der WL-Gruppe, dies war statistisch signifikant. Somit traten bei weniger Patienten der Hexvix-Gruppe im Langzeitverlauf Rezidive auf, ebenso war die Zeit bis zum Rezidiv länger.⁴ Diese Daten müssen allerdings noch an geeigneter Stelle publiziert werden.

Rezidivraten

Mit der Frage nach den Rezidivraten haben sich zuletzt drei Arbeitsgruppen beschäftigt. Die Gruppe um G. Hermann aus Kopenhagen rekrutierte 233 Patienten und beobachtete diese über insgesamt 2,5 Jahre. 118 Patienten wurden in die WL-Gruppe eingeschlossen, 115 in den PDD-Arm mit Gabe von Hexvix, von denen sich 90 mit einem Blasen tumor präsentierten. In 49% wurde nach erfolgter WL-Resektion Residualtumorgewebe unter Blaulicht diagnostiziert, davon bei Vorliegen eines Ta in 45% (37/83), bei T1 in 43% (3/7) und in vier Fällen ein CIS. Die Rezidivrate für Patienten, die über 12 Monate nachgesorgt werden konnten, betrug 47,3% in der WL- und 30,5% in der PDD-Gruppe. Gefolgert wurde, dass die durch die Hexvix-Blaulichtendoskopie verbesserte Detektionsrate mehr zu einer kompletten TURB und letztendlich zu einer niedrigeren Anzahl an Rezidiven führte.⁵

Im Gegensatz hierzu steht eine große schwedische Studie, in der in den Jahren von 2002 bis 2005 bei 300 randomisierten Patienten 5-ALA als Photosensitizer verwendet wurde. Zwar war die Detektionsrate von papillären Tumoren und auch CIS im Fluoreszenzarm etwas höher, dies fand aber keinen Ausdruck im rezidivfreien Überleben (RFÜ) nach 12 Monaten, das 55,9% in der WL-Gruppe und 55,1% im PDD-Arm betrug; ebenso war das progressionsfreie Überleben in beiden Gruppen gleich. Mögliche Ursachen für dieses überraschende Ergeb-

nis lagen nach Ansicht der Autoren einerseits in der Tatsache, dass gegenüber anderen Studien mehr Patienten mit Low-grade-Tumoren (bei nur 21% High-grade-Läsionen inklusive CIS) und ein relativ hoher Anteil an Patienten mit Rezidivtumoren (50%) inkludiert waren, andererseits in der Verwendung von 5-ALA, die in dieser Studie relativ kurz instilliert wurde, zusätzlich lag möglicherweise eine geringere klinische Erfahrung der Untersucher zugrunde.⁶

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe um A. Stenzl. In der im Herbst 2010 im Cancer publizierten Multicenterstudie mit 370 Patienten wurden unter Einsatz von 5-ALA ebenso mehr Tumore und vor allem mehr multilokuläre Läsionen durch die Fluoreszenzzytoskopie entdeckt. Das RFÜ nach 12 Monaten betrug 64,0% in der 5-ALA-Gruppe und 72,8% bei PDD, was als statistisch nicht signifikant errechnet wurde, weder für die gesamte Studienpopulation noch für einzelne Subgruppen. Auch in dieser Arbeit war letztendlich das progressionsfreie Überleben in beiden Armen gleich. Analog zur oben genannten Studie fiel die Erklärung der Ergebnisse schwer, die Interpretation fiel unter Einbezug des Studiendesigns und der Frühinstillation ähnlich aus.⁷

Zusammenfassung

Die rezent publizierten Studien über die Fluoreszenzzytoskopie demonstrierten zumeist wiederum einen Benefit hinsichtlich der exakteren und vollständigen Detektion und somit Resektion von Blasen tumoren, was in den meisten Arbeiten zu einer Senkung der Residualtumorraten und des rezidivfreien Überlebens führte. Daten bezüglich einer Verbesserung der Progressionsraten existieren bisher noch nicht. Auch diejenigen Studien, die auf den ersten Blick keinen Vorteil für die PDD demonstrieren konnten, sind als sehr wichtig anzusehen und untergraben nicht die Wertigkeit dieser Untersuchung. Möglicherweise sind in Zukunft aber einerseits vermehrt Multicenterstudien zur Beurteilung des wahren Benefits der PDD nötig, ande-

rerseits können eventuell neuere und bereits ausführlicher studierte Photosensitizer wie Hexaminolevulinat mit besseren biologischen Eigenschaften auch signifikant bessere Langzeitergebnisse erbringen.

Literatur:

- ¹ Babjuk M et al: EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update. *Eur Urol* 2011; 59(6): 997-1008
- ² Kausch I et al: Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010; 57(4): 595-606
- ³ Stenzl A et al: Hexaminolevulinat guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010; 184(5): 1907-13
- ⁴ Press release: Photocure – Hexvix®/Cysview™ demonstrates long term benefit – Results from 5,5 year follow up of recurrence of bladder cancer; 12. 5. 2011
- ⁵ Hermann GG et al: Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. *BJU Int* 2011 Mar 17
- ⁶ Schumacher MC et al: Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol* 2010; 57(2): 293-9
- ⁷ Stenzl A et al: Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2011; 117(5): 938-47

Autor:

Dr. Andreas Sommerhuber
Stv. Leiter des Prostatazentrums

Korrespondenz:

Dr. Andreas Sommerhuber
Krankenhaus der
Barmherzigen Schwestern Linz
Seilerstätte 4
4010 Linz
E-Mail: andreas.sommerhuber@bhs.at
uro110400