



A. Sommerhuber, Linz

# Photodynamische Diagnostik Die neuesten europäischen Empfehlungen

Die photodynamische Diagnostik (PDD) wird weltweit zunehmend häufiger zur Diagnostik von nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen (NMIBC) eingesetzt. Während am EAU 2009 die FDA-Zulassungsstudie präsentiert werden konnte, formierte sich zuletzt eine Arbeitsgruppe, um erstmals europäische Richtlinien für die Indikationen und Einsatzgebiete der Hexaminolevulinat-geführten Fluoreszenzzytoskopie zu erstellen, die nun im April 2010 publiziert wurden.

Mehrere randomisierte Studien konnten in den letzten Jahren für die PDD einerseits eine Verbesserung der Detektionsraten sowohl für papilläre als auch flache Läsionen im Rahmen einer TURB für das NMIBC nachweisen, andererseits konnte gezeigt werden, dass die Methode einen Benefit bezüglich des rezidivfreien Überlebens bringt. So konnte die Gruppe um S. Denzinger et al im Jahr 2007 8-Jahres-Resultate einer prospektiv randomisierten Studie vorstellen, wobei sich seitens des rezidivfreien Überlebens ein signifikanter Unterschied von 45% gegenüber 71% (Weißlicht[WL]-Endoskopie versus PDD) zeigte.<sup>1</sup> Weiterhin ausständig ist allerdings ein Nachweis der Verbesserung der Progressions- oder Überlebensrate.

## FDA-Zulassungsstudie

Am EAU in Stockholm 2009 konnte die bisher größte Phase-3-Studie, die FDA-Zulassungsstudie PBC 305, vorgestellt werden. An dieser nahmen 28 US-amerikanische sowie europäische Zentren teil, es konnten 766 Patienten randomisiert werden. Verglichen wurde die Detektionsrate von NMIBC im Rahmen der WL-Zystoskopie sowie der Hexvix-assistierten Blaulichtendo-

skopie, weiters wurden die 9-Monats-Rezidivraten bestimmt. Eingeschlossen wurden Patienten mit multiplen papillären Tumoren sowie Patienten mit zumindest einem Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Tumordiagnose, darauf erfolgte eine Randomisierung in WL-Endoskopie alleine oder in Kombination mit PDD. Nachdem die Blase zunächst bei allen Patienten im WL-Modus inspiziert worden war, erfolgte bei den Patienten im Hexvix-Arm

doskopie letztendlich doch nicht vorgesehen wurde, um den Untersucher zu einer möglichst hohen Genauigkeit im Rahmen der Begutachtung unter WL zu zwingen. In weiterer Folge wurden nach 3, 6 und 9 Monaten jeweils WL-Kontrollzystoskopien durchgeführt, wobei Rezidive histologisch verifiziert wurden.<sup>2</sup>

## Ergebnisse:

278 Patienten des Hexvix-Arms präsentierten sich mit einem Ta/T1-Tumor, wobei bei 16,9% dieser Patienten zumindest ein zusätzlicher Ta/T1-Tumor nur durch die photodynamische Diagnostik diagnostiziert wurde. Von den 41 Patienten mit Carcinoma in situ (CIS) im Blaulichtarm wurden 32% nur durch die Blaulichtendoskopie diagnostiziert, was einer Verbesserung der CIS-Detektionsrate um 46% entspricht. Auf-

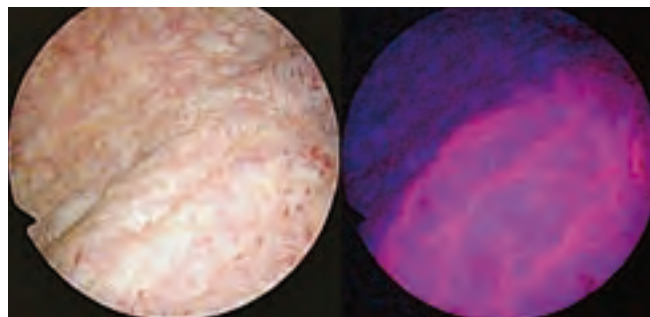


Abb. 1: Dysplasie (links mit WL, rechts mit PDD)

eine zweite Begutachtung unter Blaulicht. In beiden Modi wurde ein exaktes Mapping durchgeführt, sämtliche suspekten Areale wurden biopsiert bzw. papilläre Läsionen reseziert. Um die individuelle Genauigkeit der Untersucher zu erhöhen, wurde im Blaulichtarm eine Untergruppe eingezogen, bei der trotz Instillation von Hexvix die Blaulichten-

fällig niedrig waren die falsch positiven Raten in beiden Armen, die für Hexvix 12% und für WL 11% betragen. Hinsichtlich der Rezidivrate von Ta/T1-Tumoren konnte nach 9 Monaten eine signifikante Verminderung im Hexvix-Arm von 36% gegenüber 46% im Weißlichtarm berechnet werden, was einer relativen Reduktion von 21% entspricht.<sup>2</sup>

Letztendlich konnte aus dieser Studie gefolgert werden, dass die Fluoreszenzzystoskopie mit Hexvix die Detektionsrate von nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen erhöhte, was in weiterer Folge zu einer Reduktion der Rezidivrate nach 9 Monaten führte.

### Empfehlungen aufgrund derzeitiger Datenlage

Während mehrere Studiengruppen die verbesserte Visualisierung und Detektionsrate von Blasentumoren mittels photodynamischer Diagnostik und des Photosensitizers Hexaminolevulinat demonstrieren, existierte bis zuletzt kein europäischer Konsensus hinsichtlich der Indikationen für dieses diagnostische Tool. Dieser Tatsache trat eine Arbeitsgruppe um J.A. Witjes entgegen, um die spezifischen Einsatzgebiete für die Hexvix-geführte Fluoreszenzzystoskopie in der Diagnose und dem Management von NMIBC zu definieren.

### Initialer Verdacht auf Blasentumor

Aufgrund von verbesserter Detektionsrate und Staging von NMIBC ist die PDD für sämtliche Patienten in dieser Indikation empfohlen, da eine komplettere Tumoresektion durchgeführt werden kann, was zu einer verminderten Rezidivrate sowie zu verbesserten Informationen hinsichtlich des Follow-up führt. Vor allem beim CIS ist dieser Vorteil gegenüber der WL-Endoskopie deutlich gegeben, was sich oft in einer Verdoppelung der Detektionsrate widerspiegelt. Falls seitens der präoperativen Bildgebung oder des endoskopischen Eindrucks ein muskelinvasiver oder organ-überschreitender Tumor vorliegt und eine Zystektomie indiziert ist, bietet die PDD keine zusätzlichen nützlichen Informationen, weswegen sie in dieser Situation nicht empfohlen wird. Aufgrund oben genannter Tatsachen könnte ein weni-

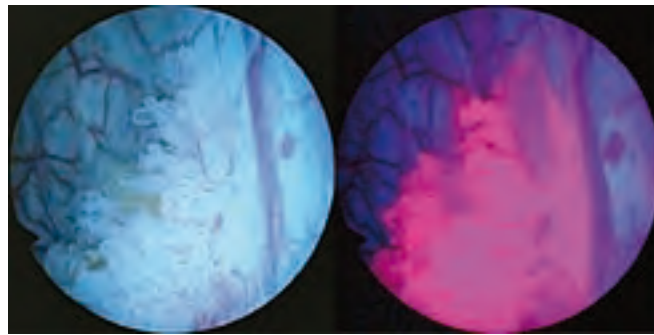


Abb. 2: Ta G1 (links mit WL, rechts mit PDD)

ger intensives Follow-up nötig sein, weitere Studien werden diese Hypothese in Zukunft unterstützen müssen.<sup>3</sup>

### Tumorrezidive ohne vorherige Resektion mit Hexaminolevulinat

In dieser Patientengruppe könnte aufgrund der Nicht-Verwendung der PDD primär ein Staging-Error passiert sein (z.B. nicht diagnostiziertes CIS), weswegen eine Empfehlung in dieser Indikation ausgesprochen wird.<sup>3</sup>

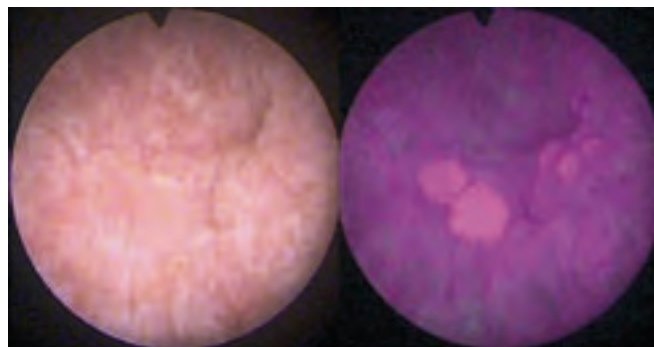


Abb. 3: Multilokuläres Ta G1 (links mit WL, rechts mit PDD)

### Positive Urinzytologie, negative Weißlichtzystoskopie

Da in diesem Setting die histologische Verifizierung der positiven Zytologie in bis zu 82% gelingt,<sup>4</sup> stellt diese Situation aufgrund der deutlich erhöhten Tumordetektionsrate vor allem im Vergleich zur Random-Biopsie eine sehr gute In-

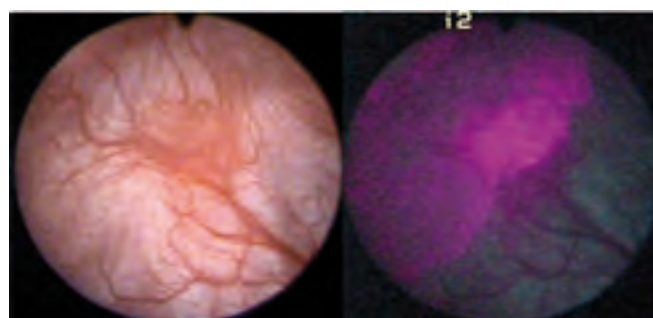


Abb. 4: Carcinoma in situ (links mit WL, rechts mit PDD)

dikation für die Blaulichtzystoskopie dar.<sup>3</sup>

### Im Rahmen der Kontrollen

Obwohl Hinweise existieren, dass die PDD möglicherweise im Rahmen des initialen Follow-up von Patienten mit CIS oder multifokalen Tumoren vorteilhaft sein könnte, muss dies durch weitere Studien belegt werden. Derzeit existieren keine Daten, die eine

Empfehlung hinsichtlich PDD im Rahmen der Nachkontrollen zulassen.<sup>3</sup> Aus österreichischer Sicht muss hier allerdings hinzugefügt werden, dass seit dem Jahr 2006 nationale PDD-Guidelines existieren, die die Nachkontrollen inklusive der Blaulicht-Zystoskopieintervalle für den High-Risk-Tumor regeln.<sup>5</sup>

### Im ambulanten Setting

Aufgrund der aktuell noch bestehenden Schwierigkeiten, im ambulanten Setting Biopsien aus der Harnblase zu entnehmen, ist die PDD mittels flexibler Endoskopie derzeit nicht empfohlen, wobei sich dies möglicherweise mit der technischen Weiterentwicklung der Geräte und Endoskope verändern wird; grundsätzlich besteht aber Übereinkunft, dass eine Schleimhaut-Probenentnahme ambulant technisch machbar ist.<sup>3</sup>

### Im Rahmen der Ausbildung

Die PDD ist zu Lern- und Ausbildungszwecken empfohlen, da einerseits Tumoren sowie deren Ränder klar visualisiert werden und andererseits die Qualität der TURB verbessert wird.<sup>3</sup>

### Schlussfolgerungen

Eine verbesserte Tumordetektion und komplette Resektion ist der erste und beste Schritt, Rezidivraten zu vermindern. Obwohl es bekannt ist, dass die photodynamische Diagnostik ein wertvolles Instrument im Rahmen der Diagnose und des Managements von nicht muskelinvasiven

Blasenkarzinomen darstellt, bleiben weiterhin relevante klinische Fragen offen. Im Falle einer optimalen Resektion mittels PDD könnte gefolgert werden, dass eine transurethrale Nachresektion vermieden werden kann und auch möglicherweise gelegentlich die Notwendigkeit einer Frühinstillation reduziert wird. Weiters könnten im Falle einer kompletten Resektion von Arealen mit CIS mittels PDD die Ergebnisse der Instillationstherapie sowie die Prognose dieser Patientengruppe verbessert werden, diesbezüglich sind weiterführende Studien nötig.<sup>3</sup>

Referenzen:

<sup>1</sup> Denzinger S, Burger M, Walter B, Knuichel R,

Roessler W, Wieland WF, Filbeck T: Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology* 2007 Apr; 69 (4): 675-9

<sup>2</sup> Stenzl AS, Roessler WR, Fradet YF et al: Hexvix fluorescence cystoscopy improves detection and resection of papillary bladder cancer and reduces early recurrence: a multicentre, prospective, randomized study (abstract). Presented at: 24<sup>th</sup> Annual European Association of Urology Congress; March 17-21; Stockholm, Sweden; 2009

<sup>3</sup> Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, Sofras F, Malmström PU, Riedl C, Jocham D, Conti G, Montorsi F, Arentsen HC, Zaak D, Mostafid AH, Babjuk M: Hexaminolevulinate-Guided Fluorescence Cystoscopy in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Review of the Evidence and Recommendations. *Eur Urol* 2010 Apr; 57 (4): 607-14

<sup>4</sup> Karl A, Tritschler S, Stanislaus P, Gratzke C, Tilki D, Strittmatter F, Knüchel R, Stief CG, Zaak D: Positive urine cytology but negative white-light cystoscopy: an indication for fluorescence cystoscopy? *BJU Int* 2009 Feb; 103 (4): 484-7

<sup>5</sup> Loidl W, Hobisch A, Jeschke K, Penkoff H, Pflüger H, Riedl C, Schmeller N, Schmidbauer J, Zaak D; Arbeitskreis Urologische Onkologie: Leitlinien zur Anwendung der Fluoreszenzzytoskopie beim Harnblasenkarzinom; Konsensusmeeting 15.12.2006

Autor:

OA Dr. Andreas Sommerhuber

Urologische Abteilung

Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz

uro100300

## pharma-news

### Advisory Board Prostatakarzinom Österreich

Unter dem Vorsitz von Univ.-Prof. Dr. W. Hörtl wurde von 24 anerkannten Experten ein Konsensuspaper zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms erstellt. Dessen Schwerpunkte wurden im Rahmen der Fortbildungsveranstaltung in Leogang von 7. bis 9. Mai 2010 vorgestellt.

#### Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Lokal fortgeschrittene Tumoren (T3–T4) sind per se, unabhängig von der Histologie, Hochrisikotumoren und bedürfen kombinierter Therapiemaßnahmen. Die kurative Strahlentherapie sollte mit mindestens 74Gy und einer adjuvanten 2- bis 3-jährigen Androgenblockade erfolgen

#### „Active Surveillance“ versus „Watchful Waiting“

Im Gegensatz zur Active-Surveillance-Strategie, deren Endziel eine kurative Therapie darstellt, ist die Watchful-Waiting- bzw. Deferred-Treatment-Strategie ohne Anspruch auf einen kurativen Ansatz und somit rein palliativ. Aufgrund des weitgehenden Unvermögens, das Risikoprofil des einzelnen Tumors genau zu beurteilen, ist ein enges Monitoring der Patienten Grundvoraussetzung für diese Optionen.

#### Das biochemische Rezidiv beim Prostatakarzinom

Als Risikofaktoren für ein biochemisches Rezidiv werden Tumoren  $\geq 2c$ , ein PSA  $> 15\text{ng/dl}$ , ein Samenblasenbefall, positive Lymphknoten sowie ein Gleason-Score  $\geq 8$  angesehen. Für ein Lokalrezidiv nach primärer Operation wird eine Salvage-Bestrahlung empfohlen. Bei Auftreten eines biochemischen

Rezidivs innerhalb des ersten postoperativen Jahres und bei Vorhandensein einer PSA-Verdopplungszeit  $< 3$  Monate ist von einem systemischen Rezidiv mit der Notwendigkeit einer unverzüglichen Hormontherapie auszugehen.

#### Metastasiertes Prostatakarzinom und palliative Maßnahmen

Die Monotherapie mit LHRHa ist derzeit die Therapie der ersten Wahl beim metastasierten PCa. Die sofortige Hormontherapie ist bei symptomatischen Metastasen obligat und auch bei asymptomatischen Patienten in Erwägung zu ziehen. Zur Behandlung von lokalisierten Knochenmetastasen zeigte sich die Radiotherapie als höchst effektiv, bei diffuser ossärer Metastasierung werden Radioisotope wie Strontium und Samarium erfolgreich angewendet.

#### Aller guten Dinge sind drei

Die Leuprorelin-Zweikammerspritzen Enantone<sup>®</sup>, Trenantone<sup>®</sup> und Sixantone<sup>®</sup> mit innovativer Galenik kombinieren eine bewährte LHRHa-Therapie mit der Möglichkeit der Verabreichung als 1-Monats-, 3-Monats- und 6-Monats-Depot zur umfassenden Betreuung individueller Bedürfnisse von Prostatakarzinom-Patienten.

Literatur:

- Advisory Board Prostatakarzinom Österreich; *J Urol Urogynäkol* 2010; 17 (Sonderheft 2)
- Austria Codex Stand 2010

Quelle: PR-Text der Firma Takeda Pharma