

# Fluoreszenzzystoskopie

## Perspektiven in Klinik und Forschung

**Aufgrund der oft multifokalen und durch mehrmalige Rezidive gekennzeichneten Erscheinungsform des nicht muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase sind die wichtigsten Bedingungen einer optimalen diagnostischen und therapeutischen Behandlung die frühe Erkennung aller planar atypischen Urotheläsionen und die endoskopische Resektion aller sichtbar exophytisch wachsenden Tumoren [1]. Die Fluoreszenzzystoskopie, die vor mehr als 15 Jahren entwickelt und seitdem optimiert und klinisch evaluiert wurde, ist ein wichtiges Hilfsmittel um dieses Ziel zu realisieren [2, 3, 4].**

Wie die europäischen, prospektiv durchgeführten Multicenterstudien zeigten, konnten im Vergleich der standardisierten Weißlicht- und der Fluoreszenzzystoskopie mit Hilfe der Fluoreszenzzystoskopie 28% mehr Carcinoma in situ (CIS) entdeckt werden [5, 6]. Dieser Unterschied, der Einfluss auf die therapeutische Entscheidung nimmt, führte dazu, dass die 2006 veröffentlichten Richtlinien der „European Association of Urology“ (EAU) die Fluoreszenzzystoskopie als Technik zur Detektion, zur Lokalisation und zur Kontrolle des CIS des nicht invasiven Urothelkarzinoms empfehlen [7].

Außerdem zeigten viele Studien, dass die Fluoreszenzzystoskopie nicht nur eine bessere Detektion der okkulten Urothelkarzinome ermöglicht, sondern auch die Quote der Residualtumoren nach TURV senkt und damit einen potentiellen Einfluss auf die Prognose und das Überleben

nimmt [4]. Wenn die ausreichend bewiesene, erhöhte Sensibilität der Fluoreszenzzystoskopie zur Langzeitevaluierung dieser Methode berechtigt, dann verdienen die beobachteten Variationen der spezifischen technischen und biologischen unabhängigen Faktoren ebenfalls eine tiefer gehende Erforschung.

Nach einer kurzen Erörterung der Prinzipien der Fluoreszenzzystoskopie listet dieser Artikel die Perspektiven der klinischen und der Grundlagenforschung auf.

### Basisprinzipien der Fluoreszenzzystoskopie

Trotz der qualitativ wichtigen Urinzytologie [8], gegebenenfalls durch die Technik der Immunmarkierung [9] oder der Hybridisation in situ [10] erweitert, bleibt die aufmerksame visuelle Inspektion der Harnblasenwand die zuverlässigste Methode, um die Tumordinvasion zu charakterisieren und zu quantifizieren. Die Fluoreszenzzystoskopie bzw. die photodynamische Diagnostik (PDD) verstärkt den visuellen Kontrast zwischen gutartigem Gewebe und Tumorzellen, indem sie einen photodynamischen Prozess induziert, der zur selektiven Fluoreszenzmission von Tumorzellen führt. So erlaubt diese Technik die Basis exophytisch wachsender Tumoren besser abzugrenzen, das Erscheinungsbild lokaler oder multifokaler Tumoren zu bestimmen und v. a. planare Urotheläsionen zu identifizieren, was unabdingbar ist, um die genaue Krankheitsentwicklung zu bestimmen.

### Interventionsablauf

In der Schweiz ist der Gebrauch von Hexvix™ (Hexaminolävulinsäure) von SWISS-MEDIC seit dem 06. November 2007 autorisiert. Hexvix™ ist in Form von Puder und dem dafür vorgesehenen Lösungsmittel erhältlich. Ungelöst kann es bei Raumtemperatur gelagert werden. Nach vollständiger Lösung wird die Substanz 60 min vor Beginn der Fluoreszenzzystoskopie mittels eines sterilen Katheters in die Harnblase injiziert.

Um falsche Interpretationen der Gewebemarkierung zu verhindern ist es wichtig, sich der korrekten Übertragung des Blaulichts, der optischen Qualität der PDD und der fehlerfreien Funktion der Kamera zu versichern.

Es sei daran erinnert, dass die Urothelzellen der Harnblase durch die Installation der  $\delta$ -Aminolävulinsäure (ALA) oder ihres Derivats der Hexaminolävulinsäure (HAL, Hexvix™) photosensibilisiert werden können. Diese Substanzen sind Vorstufen des eigentlichen photoaktiven Substrats. Ihnen fehlt die photochemische Aktivität, sie initiieren jedoch eine Reihe biochemischer Reaktionen, die zur transitorischen aber signifikanten Akkumulation des Porphyrin IX (PpIX) bzw. von photoaktiven Porphyrinen (PAP) führen.

Aufgrund von Enzymanomalien akkumulieren die PpIX/PAP vornehmlich in präkanzerösem und Tumorgewebe und nicht in gutartigen Zellen. Wird nun die Harnblasenwand mit Blaulicht (380–470 nm) beleuchtet (und angeregt), emittieren die in den Tumorzellen akkumulierten PpIX/PAP ein rot fluores-

Urologe 2008 · 47:975–977  
DOI 10.1007/s00120-008-1778-2  
© Springer Medizin Verlag 2008

P. Jichlinski · B. Lovisa · C. Erling · D. Aymon ·  
H. van den Berg · G. Wagnieres

### Fluoreszenzzystoskopie. Perspektiven in Klinik und Forschung

#### Zusammenfassung

Viele Studien bestätigen das klinische Interesse an der photodynamischen Diagnostik (PDD) zur Behandlung des nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms. Die PDD oder Fluoreszenzzystoskopie ist bei der Detektion okkulten Urothelkarzinome von großem Wert und mag einen positiven Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit und die Prognose haben. Dennoch wird ihre Spezifität mit hoher Variabilität, hauptsächlich in Relation mit den verschiedenen Krankheitsprofilen, in den einzelnen Studien angegeben. Neue Bildgebungstechniken zur Verbesserung der visuellen Beurteilung der Harnblasenwand werden daher entwickelt.

#### Schlüsselwörter

Harnblasenkarzinom · Nicht muskelinvasives Harnblasenkarzinom · Photodynamische Diagnostik (PDD) · Fluoreszenzzystoskopie · Hexaminolävilinsäure · HAL

### Fluorescence cystoscopy. Perspective in clinical practice and research

#### Abstract

Many studies confirm the clinical interest of photodynamic diagnostics (PDD) in non-muscle invasive bladder cancer management. PDD or fluorescence cystoscopy is not only of great value in occult urothelial cancer detection, but may have a positive impact on disease-free survival and prognosis. Yet, its specificity is found to be highly variable between studies mainly in relation to different disease profiles. New imaging techniques aimed at enhancing visualization to assess the bladder wall are under development.

#### Keywords

Bladder cancer · Non-muscle invasive bladder cancer · Photodynamic diagnosis (PDD) · Fluorescence cystoscopy · Hexaminolevulinate · HAL

zierendes Licht (~693 nm), während die nicht tumorbefallene Harnblasenwand blau-grünlich erscheint. Diese Unterschiede des benignen und malignen Gewebes werden anschließend mit einem optischen System der Endoskopie behandelt und überwacht [11].

### Der klinische Vorteil der Fluoreszenzzystoskopie

Das nicht muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase ist oft durch eine langwierige Evolution und durch wiederkehrende Rezidive gekennzeichnet. Dies wirft die Frage nach der Qualität der endoskopischen Erstuntersuchung und der sich daran anschließenden endoskopischen Resektionen auf. Jeder Residualtumor ist ein negativer prognostischer Faktor für das Rezidivrisiko und die Krankheitsprogression [1, 4]. Zudem erfordern okkult plane Tumoren wie das CIS, die während der Erstdiagnostik unbemerkt bleiben, zur schlussendlichen Erkennung die wiederholte Urinzytologie während des fortschreitenden Krankheitsverlaufs [12].

Bei diesen beiden dargestellten Situationen hat die Technik der Fluoreszenzzystoskopie bezeichnende und nachhaltig dokumentierte Vorteile. Eine Literatursichtung zeigt, dass 3 von 4 Studien bestätigen, dass die Fluoreszenzzystoskopie im Vergleich zur Weißlichtzystoskopie das Residualtumorrisiko signifikant senkt [4]. Auch wenn diese Beobachtung wegen der Heterogenität der verglichenen Studien kontrovers diskutiert wird, scheint doch die Fluoreszenzzystoskopie das Rezidivrisiko im Langzeitverlauf zu reduzieren.

So wird die Entdeckung planer Tumoren wie dem CIS eindeutig durch die Fluoreszenzzystoskopie, deren Sensibilität konstant mit den Werten von  $\geq 90\%$  angegeben wird, verbessert [4]. Die klinische Entwicklung der Fluoreszenzzystoskopie ist perfekt in die fortschreitende Entwicklung der Endoskopie integriert, die wir in der urologischen und den anderen Fachrichtungen beobachten können.

### Fluoreszenzzystoskopie: Entwicklung und Perspektive in der Forschung

Die Schwäche der Fluoreszenzzystoskopie liegt in ihrer Spezifität, die beträchtlich in den verschiedenen Studien schwankt [4]. Die konstatierten Schwankungen haben wahrscheinlich verschiedene Gründe, wie die unterschiedliche optische Gewebereaktion je nach Lichteinfallswinkel und möglicher Alterationen des Zellmetabolismus des Hämzyklus von inflammatorischem, hyperplastischem, normalem oder Narbengewebe bei Patienten, deren Urothelzellen Chromosomenanomalien enthalten, die eine zukünftige maligne Entartung wahrscheinlich machen. Die Definition der falsch-positiven Anomalien wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Einige Autoren zählen die Dysplasie zu den falsch-positiven Anomalien andere hingegen nicht [13, 14]. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die Spezifität zu verbessern. So kann die Fluoreszenzzystoskopie mit der technischen Analyse der Mikrostruktur des Urothelgewebes (optical coherence tomography) kombiniert werden [15].

Unsere Forschungsgruppe befasst sich mit den Möglichkeiten der starken Vergrößerung des endoskopischen Bildes. Diese Technik wurde schon in anderen Fachrichtungen entwickelt und verbesserte die Diagnostik bei verschiedenen Erkrankungen der Atemwege und des gastrointestinalen Systems [16, 17]. Der Vorteil dieser Technik besteht darin, das Auflösungsvermögen des menschlichen Auges, das auf 150  $\mu\text{m}$  beschränkt ist, zu übertreffen um (zumindest theoretisch) Punkte, die nur ein Mikron von einander entfernt sind, unterscheiden zu können. Praktisch erzeugen Endoskope, deren optisches Linsensystem mit einer Vergrößerungsvorrichtung am distalen Ende ausgerüstet ist, und die auf die Mukosa aufgelegt werden, eine mehrfach hundertfache Vergrößerung einer millimetergroßen Oberfläche [18].

So besteht in der Gastroenterologie bereits die Möglichkeit, die Morphologie der tumoralen Gefäßstrukturen zu beobachten und morphometrische Analysen der epithelialen Zellkerne durchzuführen. Diese Technik leistet einen diagnostischen

Beitrag bei Magenkarzinomen und der Colitis ulcerosa [16, 19], der Barrett-Ösophagitis [20] und in Kombination mit Färbungen des vitalen Gewebes auch bei anderen Darmerkrankungen [21]. Kommt die Hochauflösung bei der Bronchoskopie zur Anwendung, ermöglicht sie durch die Analyse der Gefäßstrukturen die Differenzierung von entzündlich benignen und malignen Läsionen [17].

In einer Machbarkeitsstudie versuchen wir diese Technik während der endoskopischen Untersuchung der Harnblase einzusetzen, um die planen Läsionen der Blasenwand zu untersuchen, welche während der Fluoreszenzzytoskopie positiv erschienen. Methodologisch wird dabei die Harnblase mittels des konventionellen Instrumentariums einer Weißlichtkamera (Richard Wolf GmbH) und anschließend mittels Fluoreszenz inspiziert.

Anschließend wird jede prädefinierte Zone mittels einer starren Optik, ausgestattet mit einem Variobjektiv (Richard Wolf GmbH), untersucht. Das Vergrößerungsendoskope ist ausgestattet mit einem Stellrad, welches es ermöglicht, die Vergrößerung (10- bis 170fach) in situ zu regeln. Das Sichtfeld beträgt ungefähr 500 µm (während der Maximalvergrößerung) und hat eine seitliche Bildauflösung von 3 µm.

Die vorläufigen Ergebnisse wurden bei 17 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 69 Jahren bei Verdacht auf oder bewiesenem Harnblasenkarzinom erhoben (13 männliche und 4 weibliche Patienten). In Korrelation mit der histopathologischen Diagnose (nach den Direktiven der OMS) der bioptisch untersuchten Läsionen wurden die Unterschiede der vaskulären Strukturen bei inflammatorischen Läsionen, den CIS und den mikropapillären Tumoren erhoben. Ein Verfahren zur Bildanalyse befindet sich im Entwicklungsstadium, um letztlich die beobachteten Modifikationen gemäß der Pathologie zu quantifizieren.

Dieses Projekt hat zum Ziel, ein endoskopisches System zu entwickeln, welches die Unterscheidung zwischen wahren und falsch-positiven Ergebnissen, die durch die Fluoreszenzzytoskopie erhoben wurden, gewährleistet und möglicherweise automatisiert.

## Fazit für die Praxis

**Die Fluoreszenzzytoskopie leistet schon jetzt einen wichtigen Beitrag zur Behandlungsoptimierung des nicht muskelinvasiven Urothelkarzinoms. Dennoch ist diese Technik verbesserbar durch die Kombination mit anderen Untersuchungsmethoden, die es ermöglichen, die Spezifität zu erhöhen.**

## Korrespondenzadresse

**Prof. P. Jichlinski**  
Universitätsklinik für Urologie  
CHUV Hospital  
CH-1011 Lausanne  
Schweiz  
Patrice.Jichlinski@chuv.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung hin: Prof. P. Jichlinski wird ein Konferenzhonorar von GE-Healthcare in 2008 bekommen. Trotz des möglichen Interessenkonflikts ist der Beitrag unabhängig und produktneutral.

## Literatur

1. Brausi M, Collette L, Kurth KH et al. (2002) Variability in recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 41: 523–531
2. Baumgartner R, Hofstetter A, Jocham D et al. (1992) Photodynamic diagnosis in urology – first clinical experiences with a new method for detection of early stage cancer. *Lasermedizin* 16–21
3. Lange N, Jichlinski P, Zellweger M et al. (1999) Photodetection of early human bladder cancer based on the fluorescence of 5-aminolaevulinic acid hexylester-induced protoporphyrin IX: a pilot study. *Br J Cancer* 80: 185–193
4. Jocham D, Stepp H, Waidelich R (2007) Photodynamic diagnosis in urology: State-of-the-art. *Eur Urol* (Epub ahead of print)
5. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, and members of the hexvix PCB301/01 Study Group. (2004) Improved Detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy. *J Urol* 171: 135–138
6. Jocham D, Witjes F, Wagner S et al. (2005) Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinic acid imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 174: 862
7. Van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlink W et al. (2005) EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 48: 363–371
8. Rathert P, Roth S (1993) Indications for urinary cytology. In: Rathert P, Roth S, Soloway MS (eds) *urinary cytology, manual and atlas*, 2nd edn. Springer, Heidelberg Berlin New York, 59–13
9. Fradet Y, Loskart C and the ImmunoCyt trialists (1997) Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: ImmunoCyt™. *Can J Urol* 3: 400–405
10. Bubendorf L, Grilli B, Sauter G et al. (2001) Multiprobe FISH for enhanced detection of bladder cancer in voided urine specimens and bladder washings. *Am J Clin Pathol* 116: 79–86
11. Frampton JE, Plosker GL (2006) Hexyl aminolevulinic acid in the detection of bladder cancer. *Drugs* 66: 571–578
12. Harving N, Wolf H, Melsen F (1988) Positive urinary cytology after tumor resection: an indicator for concomitant carcinoma in situ. *J Urol* 140: 495–497
13. Grimbergen MC, van Swol CF, Jonges TG et al. (2003) Reduced specificity of 5-ALA induced fluorescence in photodynamic diagnosis of transitional cell carcinoma after previous intravesical therapy. *Eur Urol* Jul 44(1): 51–56
14. Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P et al. (2002) Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer* 95(6): 1234–1238
15. Schmidbauer J, Remzi M, Lindenau G et al. (2008) Optical coherence tomography and hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy in detecting urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 7(Suppl 3): 77
16. Sugano K, Sato K, Yao K (2004) New diagnostic approaches for early detection of gastric cancer. *Digest Dis* 22(4): 327–333
17. Shibuya K, H Hoshino, M Chiyo et al. (2002) Subepithelial vascular patterns in bronchial dysplasias using a high magnification bronchovideoscope. *Thorax* 57(10): 902–907
18. Bruno MJ (2003) Magnification endoscopy, high resolution endoscopy, and chromoscopy; towards a better optical diagnosis. *Gut* 52
19. Sugano S, Fujinuma S, Sakai Y (2006) Magnifying colonoscopy for the diagnosis of inflammatory changes in ulcerative colitis. *Dig Endoscopy* 18(3): 173–180
20. Fortun PJ, Anagnostopoulos GK, Kaye P et al. (2006) Acetic acid-enhanced magnification endoscopy in the diagnosis of specialized intestinal metaplasia, dysplasia and early cancer in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 23(6): 735–742
21. Sasajima K, Kudo SE, Inoue H et al. (2006) Real-time in vivo virtual histology of colorectal lesions when using the endocytoscopy system. *Gastrointest Endoscopy* 63(7): 1010–1017