



Nachsorge von niedrig-malignen Tumoren der Harnblase in der klinisch randomisierten UroFollow-Studie

Untersuchung des Potenzials urinbasierter Biomarker für die Anwendung in der Praxis

Thomas Behrens, Beate Pesch, Georg Johnen, Heiko Kählerlein, Bernd Schmitz-Dräger, Thomas Brüning und die UroFollow Study Group

Die Prävention beruflich bedingter Krebserkrankungen ist eines der zentralen Anliegen der Unfallversicherungsträger. Einen wichtigen Aspekt stellt hier die wissenschaftliche Entwicklung von Präventionsmaßnahmen für den Bereich der nachgehenden Vorsorge für Versicherte dar, die in der Vergangenheit beruflich gegenüber potenziell Harnblasenkrebs erzeugenden Stoffen exponiert waren. Das in diesem Jahr gestartete multizentrische Verbundprojekt „UroFollow – Marker-gestützte Nachsorge von Patienten mit nicht-muskelinvasiven low/intermediate-risk Harnblasentumoren“ soll die Eignung verschiedener urinbasierter Tumortests im Vergleich zur zurzeit eingesetzten Zystoskopie bei der Früherkennung untersuchen.

Laut Dokumentation des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut treten in Deutschland jährlich etwa 29.000 neue Harnblasenkrebskrankungen auf [1]. Die Mehrzahl sind nicht-muskelinvasive low/intermediate-risk Tumoren (NMIBC pTa G1-G2). Diese haben ein geringes malignes Potenzial, stellen aber für die Versorgung der Patienten eine große Herausforderung dar, da etwa jeder dritte dieser Patienten innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv entwickelt [2]. Die engmaschige Nachsorge von Blasenkrebspatienten zur frühzeitigen Entdeckung von Rezidiven erfolgt dabei unabhängig vom Malignitätsgrad mit einer Blasenspiegelung (Zystoskopie), die von vielen Patienten als schmerzhaft empfunden wird. Harnblasenkrebs ist nach wie vor eine wichtige berufliche Krebserkrankung bei Beschäftigten, die in der Vergangenheit gegenüber aromatischen Aminen exponiert waren, und stellt somit

einen Schwerpunkt für die Unfallversicherungsträger im Rahmen der nachgehenden Vorsorge für Versicherte dar.

Die von der DGUV unterstützte Studie UroFollow untersucht die Effektivität einer biomarkergestützten Nachsorge von Patienten mit nicht-muskelinvasiven low/intermediate-risk Harnblasentumoren. In dieser multizentrischen, prospektiven, randomisierten klinischen Studie sollen bekannte Tumormarker für die Früherkennung von Harnblasenkarzinom-Rezidiven validiert werden. UroFollow hat das Ziel, die Gleichwertigkeit einer nicht-invasiven Nachsorge von niedrig-malignen Tumoren mit urinbasierten Markern gegenüber der standardmäßigen Blasenspiegelung als invasiver Methode nachzuweisen. In UroScreen, einer früheren prospektiven Studie des IPA zur Früherkennung von Harnblasenkrebs bei Chemiearbei-

tem wurde die Mehrzahl der aufgetretenen Tumoren mit zwei der drei Marker entdeckt, die auch in UroFollow validiert werden [3]. Insgesamt war jedoch die Zahl der Blasenkrebsneuerkrankungen in UroScreen gering, so dass die Empfehlung ausgesprochen wurde, die Eignung von urinbasierten Tumormarkern in der Nachsorge zu prüfen, da hier die Rezidivrate von Blasenkrebs sehr hoch ist.

Früherkennung mit urinbasierten Markern

Blasenkrebs ist hervorragend für den Einsatz nicht-invasiver Verfahren zur Früherkennung mit urinbasierten Markern geeignet, da bei der Krebsentstehung aberrante Urothelzellen oder vermehrt tumor-assoziierte Moleküle mit dem Urin ausgeschieden werden und effektive Therapien zur Behandlung des Tumors zur Verfügung stehen. In den vergangenen Jahren wurden erhebliche Anstrengungen in die Entwicklung von nicht-invasiven molekularen Tests zum Nachweis von Urotheltumoren im Urin investiert. Für einige molekulare Tests wie BladderChek® (qualitativer Nachweis des nukleären Matrixproteins 22, NMP22), UroVysion® (Nachweis von Aneuploidien der Chromosomen 3, 7, 17 und des Locus 9p21 mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, FISH) und ImmunoCyt™ (immunhistochemischer Test zur Markierung blasenkrebstypischer Antikörper) liegen bereits Zulassungen der U.S. Food and Drug Administration (FDA) vor.

Obwohl verschiedene Studien gute Sensitivitäten und Spezifitäten von urinbasierten Tumormarkern ermittelt haben [4], wurde bislang keine ausreichend systematisch durchgeführte Längsschnittstudie in der Nachsorge von Blasenkrebspatienten vorgelegt, in der ausschließlich Urinmarker Grundlage einer klinischen Entscheidung

Beteiligte Zentren

UroFollow wird als multizentrische Validierungsstudie im Rahmen des PURE Konsortiums („Protein research Unit Ruhr within Europe“) der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt.

In UroFollow kooperieren mit dem IPA die urologischen Kliniken in Erlangen (Prof. Dr. Bernd Schmitz-Dräger), Rostock (Prof. Dr. Oliver Hakenberg), Herne (Prof. Dr. Joachim Noldus) und Tübingen (Prof. Dr. Arnulf Stenzl). Zur Validierung der Harnblasenkrebsdiagnostik mit biophotonischen Methoden in PURE ist darüber hinaus der Lehrstuhl für Biophysik an der Ruhr Universität Bochum (Prof. Dr. Klaus Gerwert) an der Studie beteiligt.

zur diagnostischen Abklärung waren. Aufgrund fehlender Validierungsstudien wurde bisher auch kein Tumorfriherkennungsmarker in internationale oder nationale Leitlinien der Fachgesellschaften aufgenommen. Die UroScreen Studie konnte bereits zeigen, dass NMP22 in Kombination mit UroVysion® bei asymptomatischen Personen eine deutlich höhere Sensitivität zeigte als die Urinzytologie [3]. Allerdings sind NMP22-Befunde oft falsch-positiv und können nur im Panel mit anderen Informationen und Markerbefunden bewertet werden. Im Rahmen von UroFollow sollen jetzt erstmals Urinmarker in die Nachsorge von Patienten mit low-/intermediate risk-Tumoren integriert werden, wobei nur bei positiven

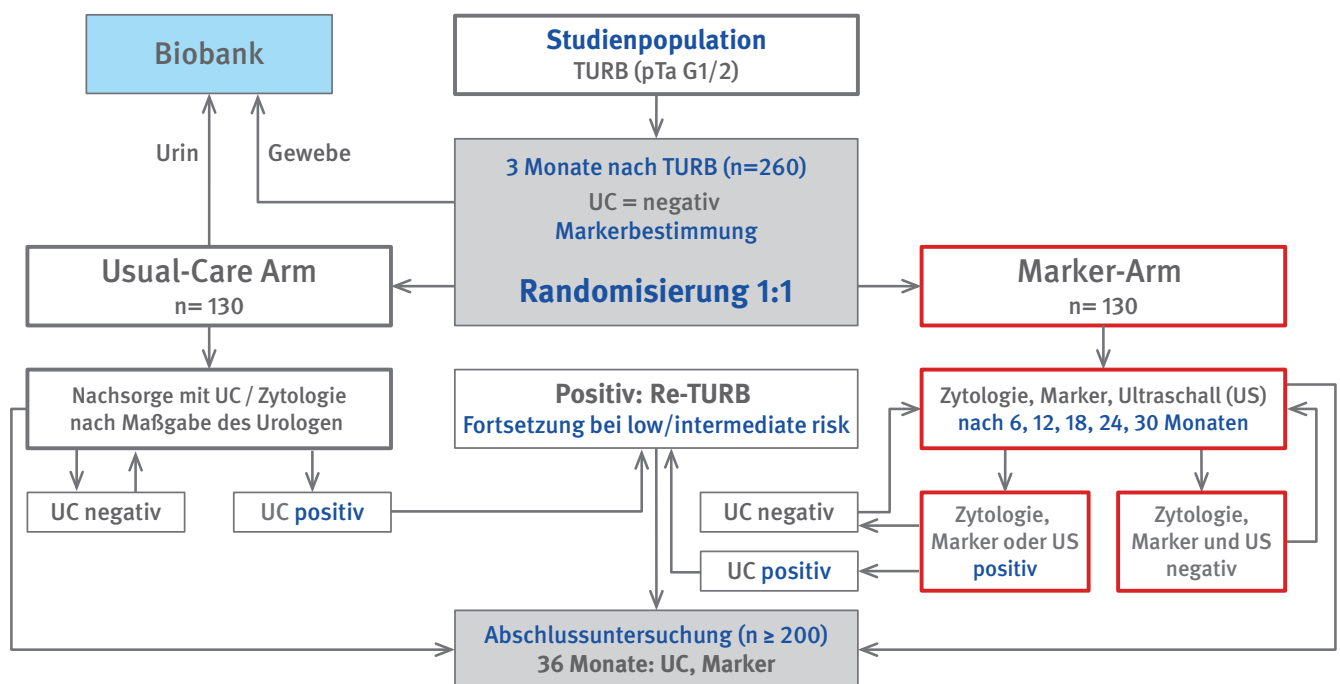


Abbildung: Ablaufplan der UroFollow-Studie. Abkürzungen: TURB: Transurethrale Blasenresektion; UC: Usual Care; US: Ultraschall

Markerbefunden eine Blasenspiegelung durchgeführt wird, um die Zahl der Zystoskopien in der Nachsorge zu senken.

Studiendesign

In UroFollow werden die teilnehmenden Patienten zufällig (randomisiert) auf einen Markerarm und einen Studienarm mit Blasenspiegelung („Usual Care“) aufgeteilt und über drei Jahre nachverfolgt (siehe Abbildung). Die Randomisierung garantiert dabei eine gleichmäßige Verteilung von potenziellen Stör- und klinisch relevanten Faktoren auf beide Studienarme. Insgesamt sollen ca. 260 Personen in die Studie eingeschlossen werden. Das Wissenschaftlich-Epidemiologische Studienzentrum von PURE am IPA koordiniert die Rekrutierung der Patienten an den vier beteiligten urologischen Kliniken in Erlangen, Tübingen, Herne und Rostock, supervidiert die Studiendurchführung gemäß etablierter Standard Operating Procedures (SOPs) und führt die statistischen Analysen gemäß Guter Epidemiologischer Praxis durch (s. Info-Kasten).

Die teilnehmenden Patienten werden im Markerarm alle 6 Monate mit urinbasierten Biomarkern (Zytologie, FISH, ImmunoCyt™, NMP22) untersucht. Bei positiven Markerbefunden wird anhand eines vorher festgelegten Algorithmus festgelegt, wann eine Zystoskopie zur diagnostischen Abklärung zu erfolgen hat. Unterstützend werden eine Ultraschalluntersuchung der Blase und ggf. eine Blaulichtzystoskopie eingesetzt. Im Usual Care Arm erfolgt die Nachsorge gemäß der klinischen Standards der niedergelassenen Urologen mit Zystoskopie. Sollte im Biomarkerarm mehr als ein progredienter muskelinvasiver Tumor übersehen werden, wird die Studie abgebrochen.

Etablierung einer Probenbank

Darüber hinaus soll in UroFollow eine Probenbank etabliert werden, mit deren Hilfe künftig in wesentlich kürzerer Zeit neue Tumormarker identifiziert, klinisch geprüft und gleichzeitig validiert werden können. Auch für die Entdeckung neuer Marker ist ein prospektives Studiendesign gegenüber einer Querschnittstudie deutlich überlegen, da prä-diagnostisches Probenmaterial in eine Biobank überführt und so für eingebettete Fall-Kontroll-Studien zur Verfügung stehen kann [5]. Parallel zur Validierung der etablierten Biomarker im Marker-Arm sollen im Usual Care-Arm von UroFollow auch experimentelle Marker wie Survivin und FGFR3, die noch keinen Einfluss auf klinische Entscheidungen haben, evaluiert werden. Somit steht eine große Auswahl von Biomarkerkandidaten auf unterschiedlichen molekularen Ebenen zur Verfügung, die die Möglichkeit bietet, potenziell die Sensitivität des Marker-Panels zu erhöhen.

Fazit

Eine erfolgreiche Validierung von Tumormarkern ist Voraussetzung, um eine nicht-invasive Diagnostik und Nachsorge in urologische Leitlinien zu integrieren. UroFollow stellt hierbei einen international einmaligen Ansatz dar, Biomarker zur Harnblasenkrebsfrüherkennung im Rahmen eines randomisierten klinischen Trials zu validieren. Die gleichzeitige Ausrichtung von UroFollow als Forschungsplattform für die Markerforschung erlaubt darüber hinaus,

weitere aussichtsreiche Marker mit guter Performance und neue Marker (wie innovative spektrale Marker) für die Praxis zu validieren.

Die Autoren

**Prof. Dr. Thomas Behrens,
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Georg Johnen,
Dr. Heiko Käfferlein, PD Dr. Beate Pesch**
IPA

Prof. Dr. Bernd Schmitz-Dräger
Urologische Abteilung, Schön-Klinik
Nürnberg-Fürth/Urologie

[Beitrag als PDF](#)



Literatur

1. Krebs in Deutschland 2011/2012. Hrsg.: Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 10. Auflage, Berlin 2015
2. Todenhöfer T, Hennenlotter J, Aufderklamm S, Kühs U, Gakis G, Germann M, Stenzl A, Schwentner C. Individual risk assessment in bladder cancer patients based on a multi-marker panel. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 49-56
3. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, Wellhäusser H, Kluckert M, Leng G, Nasterlack M, Lotan Y, Stenzl A, Brüning T; UroScreen Study Group. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health* 2014; 87: 715-24
4. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, N'Dow J, Nabi G, Cook J, Vale L. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-331, iii-iv
5. Pesch B, Brüning T, Johnen G, Casjens S, Bonberg N, Taeger D, Müller A, Weber DG, Behrens T. Biomarker research with prospective study designs for the early detection of cancer. *Biochim Biophys Acta Prot Proteom* 2014; 1844: 874-83