Prospektive, randomisierte, interventionelle, multizentrische, einfach verblindete Phase III-Studie zur Anwendung der en bloc Resektion (ERBT) im Vergleich zur Standardresektion (cTURBT) bei Patienten mit der Erstdiagnose nicht-muskelinvasiver Blasentumoren (NMIBC)

- Die EBRUC II Studie

Prospective, randomized, interventional, multi-center, single-blinded phase III clinical trial on the use of en-bloc mucosectomie technique (ERBT) or conventional transurethral resection of bladder tumors (TURBT) in patients with first appearance of non-muscle invasive bladder tumors (NMIBC)

- EBRUC II trial

5. Version, 19.02.2019

Synopsis

Studienkoordinatoren	PD Dr. Mario Kramer Dr. J. Struck Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Deutschland
Titel der Studie	Prospektive, randomisierte, interventionelle, multizentrische, einfach verblindete Phase III-Studie zur Anwendung der en bloc Resektion (ERBT) im Vergleich zur Standardresektion (cTURBT) bei Patienten mit der Erstdiagnose nicht-muskelinvasiver Blasentumoren (NMIBC)
Kurzbezeichnung der Studie	EBRUC II Studie
Indikation	Nicht-muskelinvasive Harnblasentumore
Primäre Ziele der Studie	Nach 12 Monaten Follow-up zeigt sich keine höhere Rezidivtumorrate weder in field noch out field der alten Resektionsstellen im ERBT-Arm. Zudem findet sich ein höherer Anteil an Tunica muscularis (TM) im ERBT-Arm.
Sekundäre Ziele der Studie	Nach 12 Monaten soll sich keine höhere Progressionsrate (höheres T- oder G-Stadium) im ERBT-Arm zeigen. Zudem wird die Rate an Residualtumoren in der Nachresektion (2-6 Wochen) in beiden Armen ausgewertet und verglichen. Die Sicherheit beider Resektionsmethoden wird mittels Clavien-Dindo Klassifikation und die Blutungsrate durch prä- und postoperative Hämoglobinbestimmungen kontrolliert. Zudem soll die histopathologische Auswertbarkeit der Resektionsmateriale mittels Lamina-propria-Subklassifikation in beiden Armen verglichen werden (T1-Subklassifizierung). Tumorextraktionsmethoden im ERBT-Arm werden miteinander verglichen. Die Anzahl an Tumoren in der ERBT-Gruppe, die nur

	mithilfe einer cTURB komplett reseziert werden konnten, wird bestimmt. Die Rate an befallenen, also positiven, horizontalen und vertikalen Resektionsrändern wird beschrieben (R1-Status). Zudem wird die Rate an Langzeitrezidiven in beiden Armen nach 24 Monaten verglichen.
Studiendesign	Kontrolliert-randomisierte Interventionsstudie, Nichtunterlegenheitsstudie, zweiarmig, einfach-verblindet, multizentrische Durchführung
Studienpopulation	Einschlusskriterien: - Erstdiagnose eines makroskopisch nicht muskelinvasiven Blasentumors (Ta low grade, Ta high grade, T1 low grade, T1 high grade) - Papilläre Tumore, die für die ERBT in Frage kommen - Tumoren, die mindestens eine Größe von mehr als einem Standardschlingendurchmesser der Firma Karl Storz, Produktnummer 27050 G (4,3 +- 0,1mm), aufweisen - Nachweis eines Blasentumors durch eines oder mehrere der folgenden Verfahren: Zystoskopie, Sonographie, Röntgen/CT oder positive Urinzytologie - Alle intravesikal gesichteten Tumoren müssen laut Operateur en bloc geeignet sein Ausschlusskriterien: - Rezidivierendes, bekanntes Urothelkarzinom der Harnblase - Vorausgegangene cTURBT - Für die ERBT nicht geeignete Tumoren wie solide, breitbasige oder muskelinvasive Befunde oder primäre CIS. Begleitende CIS können eingeschlossen werden. In diesen Fällen ist eine exakte Dokumentation der in und out field Rezidive wichtig. - Tumore, die mittels antegrader Resektion durch einen einzigen Schlingenschlag (Schlingendurchmesser 4,3 +-0,1mm) komplett reseziert werden können, werden ausgeschlossen. Es gibt keine Tumorobergrenze, solange eine ERBT technisch machbar bleibt.
Patientenzahl	- 360 Patienten als Gesamtstudienpopulation. Dies ergibt 180 Pat. pro Studienarm, 30 pro Zentrum pro Arm.
Therapie **(fett dargestellt sind die studienbedingten Maßnahmen)**	- Reguläre Vorbereitungen zur TUR-Blase • Randomisierung: Für die ERBT nicht geeignete Patienten können mittels konventioneller TUR-Blase behandelt werden. Die Randomisierung findet daher intraoperativ im Rahmen der Blasenspiegelung statt. ○ ERBT-Arm ▪ Resektion der Blasentumore en bloc mittels Laser, Elektroschlinge/-hakensonde mono- oder bipolar, Hybrid-Knife der Firma Erbe ▪ ○ Kontrollarm

	▪ Konventionelle TUR-Blase mono- oder bipolar ○ Erfassung peri- und postoperativer (vor Entlassung) Komplikationen mittels Clavien-Dindo-Klassifikation ○ Überprüfen des Blutverlustes mittels postoperativer Hämoglobinkontrolle in beiden Armen ○ Reguläre postoperative Behandlung und Entlassung ○ Follow-up pro Patient: Auswertung der sekundären Endpunkte nach 6 und 12 Monaten sowie Auswertung der primären und sekundären Endpunkte nach 12 Monaten, Langzeit-follow-up 24 Monate nach Einschluss - In beiden Armen tumorgerechte Nachsorge nach den EAU-Guidelines (high grade, T1-Tumore, multilokuläre Befunde und Tumore über 3 cm erhalten Nachresektion innerhalb von 2-6 Wochen) - Instillationstherapie mit MMC bzw. BCG insofern nach EAU Guidelines indiziert. Frühinstillation bei singulären Tumoren <3 cm und makroskopisch V.a. pTa LG
Primärer Endpunkt	• Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich der Rezidivrate in field und out field nach 12 Monaten im Vergleich zur cTURBT • Höherer Anteil an Tunica muscularis (TM) im ERBT-Arm.
Sekundäre Endpunkte	- Progressionsrate (höheres T-Stadium oder G-Stadium) in beiden Armen - Rate an Residualtumoren in der Nachresektion (2-6 Wochen) - Sicherheit der ERBT-Methode nach Clavien-Dindo Klassifikation - Blutungsrate nach Hämoglobinkontrolle postoperativ - pT1 Subklassifikation (pT1a-c) - Tumorextraktionsmethoden - Anzahl an Tumoren in der ERBT-Gruppe, die nur mithilfe einer cTURB komplett reseziert werden konnten (sog. switch) - R-Status Seitenränder und Tumorgrund - Langzeitrezidivrate nach 24 Monaten
Sicherheit	Die Rate an Komplikationen nach ERBT wird dokumentiert und mit der cTURBT-Gruppe verglichen. Hierbei kommt die Clavien-Dindo-Klassifikation zur Anwendung. Der intraoperative Blutverlust wird mittels prä- und postoperativer Hämoglobinkontrolle untersucht.
Biometrie	Statistische Testung auf Nichtunterlegenheit nach dem Intervallinklusionsprinzip auf dem Boden von 95% Konfidenzintervallen (CI). Ein logistisches Regressionsmodell wird zu Grunde gelegt, dass den ersten Endpunkt, die Rezidivrate nach 12 Monaten, als abhängige Variable definiert. Unabhängige Variablen sind Zentrum, Geschlecht, Tumorstadium und Resektionsmethode. Das 95% CI für die Resektionsmethode (ERBT vs. cTURBT) wird

	berechnet. Unterlegenheit ist dann gegeben, wenn die obere Grenze des 95% CI unterhalb der Nicht-Unterlegenheitsgrenze einer OR von 1,5 liegt, wobei die OR die Rezidivrate in der ERBT-Gruppe mit der cTURBT-Gruppe vergleicht. Sollte die obere Grenze des 95% CI sogar unter einer OR von 1,0 liegen, könnte Überlegenheit konstatiert werden. Für den 2. primären Endpunkt, die TM-Rate in beiden Gruppen, gilt dasselbe Berechnungsprinzip wie für den ersten Endpunkt, allerdings ist hier eine Überlegenheit in der ERBT-Gruppe dann definiert, wenn die untere Grenze des 95% CI über einer OR-Grenze von 1,0 liegt.
Zeitplan	Patientenbezogen: Nachbeobachtungsdauer insgesamt 24 Monate Rekrutierungszeitraum insg. 18 Monate Gesamtdauer der Studie: 36 Monate Studienbezogen: Beginn: 1. Quartal 2019 Ende: 1. Quartal 2022 Zwischenauswertung sekundärer Endpunkte ab September 2019

Verantwortlichkeiten

Die Studie wird durchgeführt an der

Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Studienleiter: PD Dr. med. Mario W. Kramer, Dr. med. J.P. Struck
Beteiligte Wissenschaftler: PD. Dr. med. J. Cordes, Dr. med. J.M. Laturnus, Dr. med. N. Gilbert, R. Wießmeyer, M. Schneider, N. Moharam
Klinikleiter: Prof. Axel S. Merseburger

beteiligte Einrichtungen:

- Klinik für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Lübeck
  - Prof. Dr. med. Perner
- 13 teilnehmenden Zentren
- Hannover (Germany), Dres. von Kloth/Wolters, Klot.Christoph@mh-hannover.de, Wolters.Mathias@mh-hannover.de
- Lübeck (Germany), PD Dr. Mario Kramer/Dr. Julian Struck
- Spital Thurgau, Schweiz, Prof. Herrmann, thomas.herrmann@stgag.ch
- Wolfsburg (Germany), Dres. Leitenberger/Jörg Weber, Armin.Leitenberger@Klinikum.Wolfsburg.de, Joerg.Weber@Klinikum.Wolfsburg.de
- Heilbronn (Germany), Prof. Jens Rassweiler, jens.rassweiler@slk-kliniken.de
- Köln (Germany), Dr. Johannes Salem, johannes.salem@googlemail.com
- Salzburg (Austria), Prof. Lukas Lusuardi, l.lusuardi@salk.at

- Prag (Czech Republic), Prof. Babjuk, urologie@lfmotol.cuni.cz
- Mailand (Italy), Dr. R. Hurle, rodolfo.hurle@humanitas.it
- Mainz (Germany), Dr. Hendrik Borgmann, borgmann.hendrik@googlemail.com
- Berlin-Charité (Germany), Dr. S. Hofbauer, hofbauer.sebastian@gmail.com
- Tübingen, Dr. Todenhöfer, Tilman.Todenhoefer@med.uni-tuebingen.de
- Universitätsklinikum Würzburg, Prof. Georgis Gakis, breitenst_a@ukw.de

Wissenschaftlicher Hintergrund

Bei Verdacht auf Vorliegen eines Harnblasentumors erfolgt zunächst eine Spiegelung der Harnblase durch die Harnröhre. Mit Hilfe einer elektrischen Resektionsschlinge können die meisten Tumore entfernt werden. Somit stellt der Eingriff Diagnostik und Therapie gleichermaßen dar.

Aufgrund des geringen Durchmessers der Resektionsschlinge können Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm nur fraktioniert abgetragen werden. Die zahlreichen Gewebsspäne werden anschließend zur histopathologischen Begutachtung entsandt. Das Prinzip der fraktionierten Abtragung wurde bereits in den 1930er Jahren entwickelt und seither kaum modifiziert.

Die schichtweise, fraktionierte Abtragung stellt sich gegen das gängige onkologische Grundprinzip einer „no touch Technik“, bei der ein Tumor möglichst im Ganzen belassen wird, um eine Tumorzellaussaat zu vermeiden; thermische Gewebsschäden finden sich häufig genau in den sensiblen Resektionsbereichen, nämlich der Schicht unterhalb der Schleimhaut, die für die Beurteilung der Tiefenausdehnung eines Tumors wichtig ist (Lamina propria). Somit sind häufig zusätzliche Nachresektionen der ehemaligen Resektionsloge (i.d.R. nach 2-6 Wochen) notwendig, um die tatsächliche Tumorfreiheit zu bestätigen oder Residualtumor nachzuweisen. Eine schlechte histopathologische Beurteilbarkeit kann daher die Patientensicherheit und –prognose verschlechtern [11].

Warum brauchen wir die Studie?

Um die Limitationen der o.g. konventionellen TUR-Technik zu überwinden, wurde das Prinzip der ERBT-Technik erstmals 1997 entwickelt und erstbeschrieben. Seit dieser Zeit wurden mindestens 20 Studien publiziert [7, 8, 13], die zwar einen Hinweis auf eine Überlegenheit der En-bloc ERBT-Technik hinsichtlich der Qualität der histopathologischen Präparate geben. Zudem verspricht sie eine sauberere Resektion und eine geringere Rate an Nachresektionen.

Allerdings mangelt es diesen Studien an großen Fallzahlen, langen Beobachtungszeiträumen, Prospektivität und/oder gutem Studiendesign [1, 2, 9]. Ein

interessanter Nebeneffekt der ERBT-Technik ist zudem die bessere Blutstillung, die eine höhere Sicherheit für Patienten mit sich bringt, v.a. bei zunehmender Verwendung von Antikoagulanzien in der Bevölkerung.

Viele Fragen der Technik wurden bisher nicht geklärt. Welche Kriterien ermöglichen eine optimale En-bloc-Resektion? Wieviel Prozent der Patienten fallen in diese Kategorie? Bis zu welcher Größe sind Tumoren „en-bloc“ resektabel? Kann die En-bloc-Resektion die Progression von Tumoren beeinflussen? Sind ostiumnahe oder Tumoren des Blasenhals für eine En-bloc-Resektion geeignet?

Als Antwort auf eine Initiative der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) und im Speziellen ihrer Sektion „European Association of Urology section of Uro-Technology“ (ESUT) zur Untersuchung der ERBT-Technik wurde das **EBRUC** (**E**n **B**loc **R**esection of **U**rothelial **C**arcinoma)**-Projekt** ins Leben gerufen. Eine möglichst europäische, multizentrische Studie soll die Nicht-Unterlegenheit der ERBT-Technik hinsichtlich Residual- und Rezidivtumoren der Harnblase ggü. der konventionellen TUR-Blase zeigen. Zudem werden Sicherheit und Anwendung sowie Komplikationen der Techniken verglichen.

Fazit: Die vorliegende Studie EBRUC II ist so konzipiert, dass sie bei positiven Ergebnissen den Blick auf die chirurgische Behandlung des NMIBC entscheidend verändern kann.

Projektziele/ Zielgrößen

Die Phase 1 war eine retrospektive Vergleichsstudie zur Sicherheit und Effektivität der Laser- und und elektrischen en bloc Resektionsverfahren der Harnblase unter der Leitung von PD Dr. M.W Kramer. Die Studie wurde im Jahr 2015 im WJUR veröffentlicht [7].

Phase 2 und damit anknüpfend an die vorherige Studie soll nun die geplante prospektive, multizentrische, randomisierte, einfach verblindete Studie darstellen. Sie vergleicht alle ERBT-Techniken mit der konventionellen TUR-Blase mit dem ambitionierten Ziel, hinsichtlich der Tumorrezidivraten Nicht-Unterlegenheit für die ERBT nachzuweisen. Zudem soll eine höhere Rate an TM im ERBT-Arm nahgewiesen werden.

Sekundäre Ziele sind die Beurteilung von Machbarkeit, Sicherheit, der histopathologischen Qualität der Präparate, der Tumorextraktionsmethoden sowie der perioperativen Komplikationen.

Primärziele:

- Nach 12 Monaten Follow-up zeigt sich keine höhere Rezidivtumorrate weder in field noch out field der alten Resektionsstellen im ERBT-Arm.
- Zudem findet sich ein höherer Anteil an Tunica muscularis (TM) im ERBT-Arm.

Sekundärziele:

- Nach 12 Monaten soll sich keine höhere Progressionsrate (höheres T- oder G-Stadium) im ERBT-Arm zeigen.
- Zudem wird die Rate an Residualtumoren in der Nachresektion (2-6 Wochen) in beiden Armen ausgewertet und verglichen.
- Die Sicherheit beider Resektionsmethoden wird mittels Clavien-Dindo Klassifikation und
- die Blutungsrate durch postoperative Hämoglobinbestimmungen kontrolliert.
- Zudem soll die histopathologische Auswertbarkeit der Resektionsmateriale mittels Lamina-propria-Subklassifikation (T1-Subklassifizierung) in beiden Armen verglichen werden.
- Tumorextraktionsmethoden im ERBT-Arm werden miteinander verglichen.
- Die Anzahl an Tumoren in der ERBT-Gruppe, die nur mithilfe einer cTURB komplett reseziert werden konnten, wird bestimmt.
- Die Rate an befallenen, also positiven, horizontalen und vertikalen Resektionsrändern wird beschrieben (R1-Status).
- Zudem wird die Rate an Langzeitrezidiven in beiden Armen nach 24 Monaten verglichen

Expertise der Autoren

Die Autoren und Initiatoren der Studie haben ihre Expertise im Rahmen der europäischen ERBT-Untersuchungen im Rahmen mehrerer Studienpublikationen in den vergangenen Jahren unter Beweis gestellt [3, 4, 5, 6, 7, 8, 10]. Hierzu gehört auch die erste europäische Publikation zur ERBT-Technik im Jahre 2010 [16]. Anschließend erfolgte ein Ausbau der europäischen Zusammenarbeit, die 2011 in der Gründung des EBRUC-Konsortiums gipfelte.

Studiendesign

Kontrolliert-randomisierte Interventionsstudie

Nichtunterlegenheitsstudie

Zweiarmig, einfach-verblindet, multizentrische Durchführung

Studienarme:

- ERBT-Interventionskohorte
- cTURBT-Kontrollkohorte

Randomisierung unmittelbar intraoperativ im Rahmen der Übersichtszystoskopie. Dort Entscheidung zur ERBT oder cTURBT-Technik.

Studienpopulation

Die Zielpopulation besteht aus 360 Patienten als Gesamtstudienpopulation. Dies ergibt 180 Pat. pro Studienarm, 15 pro Zentrum pro Arm. Min. 30 Resektionen per HybridKnife der Fa. Erbe sind in der Studie vorgesehen. Bei diesem innovativen Verfahren wird mit ausreichendem Sicherheitsabstand zum Tumor zuerst das zu entfernende Tumorareal mittels punktueller Koagulation markiert und anschließend mit einem Hochdruckstrahl isotonische Kochsalzlösung submukös unter den Tumor injiziert. Als Folge heben sich die Mucosa und Submucosa (Lamina propria) von den darunterliegenden Blasenwandschichten und hier vor allem der Tunica muscularis ab. Dies garantiert nicht nur eine schichten- und anatomiegerechte Resektion, sondern erhöht gleichzeitig die Sicherheit der Resektion durch das Wasserkissen.

Danach wird der Tumor mit einer Hochfrequenz- (HF) Sonde durch Dissektion in–toto reseziert und zur pathologischen Untersuchung eingeschickt. Die verbesserte histologische Beurteilbarkeit der gewonnenen Präparate ggü. der konventionellen Schlingenresektion konnte bereits für gastrointestinale Tumoren gezeigt werden [15]. Zudem zeigte sich in diesen Studien auch eine niedrigere Lokalrezidivrate.

Eingeschlossen werden Patienten mit der Erstdiagnose eines endoskopisch resezierbaren, nicht-muskelinvasiven Harnblasentumors.

Einschlusskriterien:

- Erstdiagnose eines makroskopisch nicht muskelinvasiven Blasentumors (Ta low grade, Ta high grade, T1 low grade, T1 high grade)
- Papilläre Tumore, die für die ERBT in Frage kommen
- Tumoren, die mindestens eine Größe von mehr als einem Standardschlingendurchmesser der Firma Karl Storz, Produktnummer 27050 G (4,3 +- 0,1mm), aufweisen
- Nachweis eines Blasentumors durch eines oder mehrere der folgenden Verfahren: Zystoskopie, Sonographie, Röntgen/CT oder positive Urinzytologie
- Alle intravesikal gesichteten Tumoren müssen laut Operateur en bloc geeignet sein

Ausschlusskriterien:

- Rezidivierendes, bekanntes Urothelkarzinom der Harnblase
- Vorausgegangene cTURBT

- Für die ERBT nicht geeignete Tumoren wie solide, breitbasige oder muskelinvasive Befunde oder primäre CIS. Begleitende CIS können eingeschlossen werden. In diesen Fällen ist eine exakte Dokumentation der in und out field Rezidive wichtig.
- Tumore, die mittels antegrader Resektion durch einen einzigen Schlingenschlag (Schlingendurchmesser 4,3 +-0,1mm) komplett reseziert werden können, werden ausgeschlossen. Es gibt keine Tumorobergrenze, solange eine ERBT technisch machbar bleibt.

Anzahl der Studienteilnehmenden: 360, pro Arm 180

Rekrutierungsmaßnahmen:

Die Patienten sollen im Rahmen der Erstvorstellung mündlich vom jeweiligen Zentrumsoperatuer oder Fachvertretenden in der Klinik für Urologie auf die Studie aufmerksam gemacht werden. Die Aufklärungen zur cTURBT und ERBT werden in Landessprache übersetzt. Ihnen wird das Informationsmaterial ausgehändigt, sowie die Gelegenheit für Nachfragen gegeben. Wenn die Patienten einverstanden sind, willigen sie dem Studieneinschluss schriftlich ein (s. Aufklärungsbogen, Patienteneinwilligung).

Sodann werden Sie zu dem operativen Eingriff aufgeklärt, und zwar sowohl zur konventionellen cTURBT als auch zur ERBT. Dies geschieht wenn möglich in Landessprache.

Studienablauf

Maßnahmen:

*Anmerkung: die studienbedingten Maßnahmen sind **fett** hervorgehoben, um sie von den routinemäßig zur operativen Versorgung von NMIBC durchgeführten abzugrenzen*

- **Studienspezifische Patientenaufklärung und Einholung der Einverständniserklärung** bei Aufnahme oder TURBT-Aufklärungsgespräch (Ein- und Ausschlusskriterien beachtend)
- Normale OP-Vorbereitung (Anästhesie, Aufklärung, körperliche Untersuchung, Blutentnahme,Urinstatus, Sonographie)
- Übersichtszystoskopie: Zählen, Identifizieren und Beschreiben der Tumore sowie ihrer Lokalisationen, Ausmessen der Tumore
- **Randomisierung je nach Befund (Umschlag)**

- **ERBT-Arm;** Die Dissektion wird über eine Elektroresektion(Gruppe 3), Laser (Gruppe 2) oder über die Hybridmethode (Gruppe 1) durchgeführt.
  - Resektionstechnik am Beispiel der Hydrodissektion En-bloc ERBT mit dem Erbe HybridKnife and VIO Resektionsset:
    - Markieren des Resektionsareals und Setzen eines Sicherheitsrandes durch zirkuläres Setzen von Koagulationsmarkierungen im Abstand von 0.5cm um den Tumor

- Setzen eines Wasserkissens mittels Injektion von Kochsalzlösung in die Lamina propria unter dem Tumorareal
- Zirkuläre, elektrische Inzision um den Tumor mit 5mm Sicherheitsrand
- Abtragen des Tumors bis in die tiefen Schichten unter rezidivierender Injektion von Kochsalzlösung
- Koagulation von Blutungsstellen
- Extraktion des Tumors in toto mittels Fasszange, ggf. mittels Bergebeutel. Größere, en bloc resezierte Tumore können, wenn zur Extraktion notwendig, in kleinere Teile zerteilt werden. Dieses sollte dann im OP-Bericht und Studienbogen ausdrücklich vermerkt werden.
- Markieren der Tumorbasis mit Tusche
- Ausfüllen des OP-Berichtes, des Blasentopogrammes sowie des surgery-Bogens

Eine detaillierte Darstellung der En boc-Hydrodissektionstechnik findet sich in folgendem Video der Firma Erbe:

https://de.erbe-med.com/de-de/anwendungen/detail/en-bloc-resektion-von-blasentumoren-mit-hybridknifer/

- **Kontrollarm**
  - Durchführung einer cTURBT bi- oder monopolar

- Aus Gründen der Durchführbarkeit wird jede Art von photodynamischer Diagnostik (NBI, HEXVIX, SPIES) in der Studie zugelassen. Wir empfehlen, bei jeder Resektion PDD anzuwenden und dies entsprechend zu dokumentieren.
- Instillationen: Insofern durch die EAU Leitlinien indiziert (Tumorgröße <3cm, singulärer Tumor, V.a. pTa low grade) erhält der Studienpatient eine intravesikale Frühinstillation von 40mg Mitomycin innerhalb von 24 Std. nach der Resektion (ausgenommen Patienten mit entsprechenden Kontraindikationen wie Perforationen oder starke Makrohämaturie). Die Instillationstherapie wird fortgesetzt, insofern nach Leitlinien indiziert. Die Frühinstillation sowie die Anzahl weiterer Instillationen sollten im Rahmen der Studie dokumentiert werden.
- **Pathologie:** Präparate beider Arme werden in der hausinternen Klinik für Pathologie standardisiert untersucht und analysiert. Patienten werden nach den EAU Leitlinien in 3 Gruppen „low-risk“, „medium-risk“, und „high-risk“ eingeteilt [11]. Um eine einheitliche

Beurteilung der Resektionsränder (R-Status) erheben zu können, soll die Beurteilung der Präparate nach unserer pathologischen SOP erfolgen, die auf nachfolgender Publikation basiert (http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.008).

- Der postoperative Therapieplan/ die Nachsorge richtet sich nach den EAU Leitlinien aus dem Jahre 2013. Insofern nach Leitlinien und Histologie notwendig, erhalten alle Patienten beider Studienarme 2-6 Wochen nach der initialen Behandlung eine erneute Kontrollspiegelung und ggf. Nachresektion

- **Sicherheit:** Die Sicherheit als sekundärer Endpunkt wird mittels Hämoglobinkontrollen und Clavien-Dindo-Klassifikation für die gesamte Studienpopulation und jeweils separat für die ERBT und TUR-B-Technik überprüft.
- **Kriterien für Studienabbruch:** Falls zu schlechte Rekrutierung nach 12 Monaten, neue medizinische Erkenntnisse oder unerwartete Ergebnisse einen Vergleich der Techniken ethisch nicht vertretbar machen. **Auch bei einem Studienstopp vor Erreichen der geplanten Patientenzahlen werden die Ergebnisse statistisch analysiert, evaluiert und publiziert**
- **Follow-up-Zeitpunkte:** Nach 6, 12 und 24 Monaten nach der initialen Resektion werden sich die Studienpatienten in der jeweiligen urologischen Klinik vorstellen. Die Erfassung der Zielgrößen erfolgt zunächst mittels eines persönlich durchgeführten Fragebogens. Alternativ ist eine telefonische Erfragung der Zielgrößen in der nachsorgenden urologischen Praxis möglich. Mit den Befragungen werden sowohl die primären als auch die sekundären Projektziele erfasst (s. Exceltabelle in den Anlagen). Im Anschluss werden zu beiden Zeiträumen mit dem vorher erteilten Einverständnis der Patienten ggf. weitere Unterlagen der ambulanten oder stationären Behandlung angefordert. Im Anschluss werden die Parameter in der Studiendatenbank erfasst und gespeichert. Die Studiendauer für den einzelnen Studienteilnehmer beträgt somit maximal 24 Monate.

Gesamtdauer der Studie:

- Beginn der Studie Februar 2019
- Dauer: 36 Monate
- Zwischenauswertung nach 6 und 12 Monaten, Endauswertung nach 36 Monaten

Nutzen-Risiko-Abwägung

Statement zur ärztlichen Vertretbarkeit

Die Antragsteller haben an der MHH bereits erfolgreich Studien zur EBRT-Technik durchgeführt. Hierzu wurden mehrere positiv bewertete Ethikanträge gestellt (s. Anlagen). Desweiteren liegen aus Antragstellersicht keine ethischen Bedenken vor, da: 1. Die

technischen Geräte CE-zertifiziert sind und bereits sicher und erfolgreich zur Patientenversorgung eingesetzt wurden, 2. kein Nachteil durch die EBRT-Resektionstechnik für den Patienten entstehen. Im Gegenteil ist eine höhere Qualität ihrer histologischen Untersuchungspräparate, eine Erhöhung der intra- sowie perioperativen Sicherheit und eine Prognoseverbesserung zu erwarten. 3. Entsteht kein zusätzlicher Aufwand für die Patienten im Sinne zusätzlicher Blutabnahmen, längerer Operationszeiten oder riskanterer Resektionen. Zudem erfolgt die EAU-leitliniengerechte Nachsorge der gesamten Studienpopulation.

Abbruchkriterien

- für den Patienten: jederzeit und ohne Nachteile möglich, dann Nachresektionen mittels konventioneller cTURBT.

Biometrie

Randomisierung

Jedes Zentrum erhält 30 durch ein EDV-basiertes Randomisierungsprogramm erstellte, nummerierte Umschläge, die eine zufällige Anzahl an cTURBT- und ERBT-Fällen enthält. Es wird erwartet, dass 30% der Patienten nicht für eine ERBT geeignet sind und mittels cTURBT operiert werden. Es ist essentiell, dass beide Resektionstechniken für den Patienten in Frage kommen. Deshalb wird die Randomisierung nach Inklusion des Patienten intraoperativ im Rahmen der Übersichtszystoskopie durchgeführt. Der Chirurg wird gegenüber der Resektionsmethode unverblindet, wohingegen Studienleiter und Patienten ihr gegenüber verblindet werden.

Insofern der Patient weiterhin für beide Techniken geeignet ist, zieht der Operateur zufällig einen Umschlag, in dem die Operationstechnik festgelegt wird. Wenn die Tumore nicht en bloc geeignet sind, wird dennoch ein Randomisierungsumschlag gezogen. Der Patient wird dann später von der Studie ausgeschlossen, aber in der entsprechenden Randomisierungsgruppe gezählt (ITT-Methode). Für die Studienprotokolladhärenz ist jedes Zentrum selbst verantwortlich. Die Gründe, die zum Ausschluss des entsprechenden Patienten führten, sind zu dokumentieren.

Fallzahlschätzung und Powerkalkulation

Die vorliegende Studie hat zwei primäre Endpunkte, die Rezidivrate nach 12 Monaten postoperativ sowie der Anteil nachgewiesener TM. Die Fallzahlberechnung wird für beide primären Endpunkte zusammen vorgenommen, eine Überprüfung des Alphafehlers für jeden Endpunkt einzeln ist nicht notwendig. Deshalb beträgt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Alphafehlers für jeden einzelnen Endpunkt 2,5%. Um eine Gesamtteststärke von 80% zu

erreichen (80%ige Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese abzulehnen ist), wird für jeden Endpunkt eine Teststärke von 90% angenommen.

Fallzahlberechnung für die Rezidivrate (1. primärer Endpunkt)

Dies ist eine Nicht-Unterlegenheitsstudie im Hinblick auf den ersten Endpunkt. Die Fallzahlberehnung basiert auf einem Artikel von Sylvester et al. [11]. In diesem systematischen Review von 7 Phase III RCT, welche prophylaktische Maßnahmen nach TURBT in NMIBC verglichen, ergaben folgende Rezidivraten:

Prognosis score	Prob recurrence (95% CI)
0 (good prognosis)	15% (10%, 19%)
1-4	24% (21%, 26%)
5-9	38% (35%, 41%)
10-17 (poor prognosis)	61% (55%, 67%)

Note: Prob: probability; CI: confidence interval

Nach diesem EORTC-Klassifikationssystem haben Patienten mit einem Score von 0 Punkten einen einzelnen Tumor von max. 3 cm Durchmesser ohne Begleit-CIS. Patienten mit einem Score von 10-17 Punkten weisen mehr als 2 Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 3cm, Begleit-CIS oder vorausgehendem Rezidiv auf.
Aufgrund unserer Ein- und Ausschlusskriterien konzentrieren wir uns auf Patienten mit einem Score zwischen 1 und 9 Punkten.

Um zu zeigen, dass die ERBT Technik genauso effektiv wie die cTURBT ist, wir die Nullhypothese als H_0: OR ≥ δ versus die Alternativhypothese H_1: OR < δ getestet, wobei δ die Nicht-Unterlegenheitsgrenze und OR (Odds ratio) der ERBT-Gruppe verglichen mit der cTURBT-Gruppe darstellt. Da es in der Literatur keine klaren Empfehlungen gibt, wird δ als 1,5 definiert. Obwohl dies eine sehr großzügig gewählte Grenze ist, ist sie dennoch vertretbar, da der zweite Endpunkt, der TM-Nachweis, auf Überlegenheit ausgelegt ist.
Die Fallzahlberechnungen werden mit SAS 9.3 durchgeführt. Unter der Annahme einer OR von 1,5, einem Signifikanzniveau von α=0.025 und einer Teststärke von 0.9 ergeben sich unten angegebene Gruppengrößen pro Prognosescore und Resektionsmethode.

Prognosis score	Prob recurrenc	Null Odds rati	Odds ratio	N per group
1-4	24%	1.50	0.70	177
5-9	38%	1.50	0.70	148

Oben angegebene Berechnungen zu Grunde legend ergeben sich 177 Patienten pro Resektionsarm.

Fallzahlberechnung für die TM-Fraktion (2. primärer Endpunkt)

Die Fallzahlberechnungen für den 2. Primären Endpunkt basieren auf einer Publikation von Upadhyay et al [14]. In dieser pospektiven, nicht randomisierten Studie werden die Sicherheit anhand der TM-Nachweisrate von ERBT (n=21) und cTURBT (n=25) verglichen. Zwanzig von 21 Präparaten (94.4%) im ERBT-Arm wiesen später TM auf, hingegen nur 15 von 25 (60%) im cTURBT-Kontrollarm.

Die Berechungen wurden mit SAS 9.3 durchgeführt. Bei einem Signifikanzniveau von 0,025 und einer Teststärke von 0,9 ergibt sich eine Fallzahl von 30 Patienten pro Gruppe.

Daher wird insgesamt mit der größeren Anzahl von 177 Patienten gerechnet. Vorausgesetzt, es sind tatsächlich 30% der gescreenten Patienten nicht ERBT fähig, ergibt sich eine insgesamt zu screenende Anzahl an Patienten von n=460.

Statistische Analyse

Ein logistisches Regressionsmodell wird angewendet, abhängige Variablen sind die primären Endpunkte. Unabhängige Variablen sind Zentrum, Geschlecht, Tumorstadium und Resektionsmethode. Das 95%-Konfidenzintervall (CI) für die Odds ratio der Resektionsmethode (ERBT versus cTURBT) wird bestimmt. Nicht-Unterlegenheit wird festgelegt als CI-Wert unter 1,50. Die Überlegenheit der ERBT-Technik ggü. der konventionellen cTURBT hinsichtlich des zweiten Endpunktes, des TM-Nachweises im endgültigen histopathologischen Präparat, wird definiert als ein CI-Wert der Odds ratio von über 1,00. Basierend auf den Daten von Ukai et al. [12] enthalten 36 bis 51% aller konventionellen Biopsien Tunica muscularis (TM). Nur in diesen Fällen ist eine Beurteilung der Muskelinvasion des Tumors möglich. Dieselbe Studie zeigte eine Rate von 82% aller Biopsien mit TM-Anteilen in der En-bloc-Technik.
Die Studie ist nur dann erfolgreich, wenn die Nullhypothese für beide primäre Endpunkte verworfen werden kann.

Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgt nach 6 und 12 Monaten. Die beiden Resektionsmethoden werden dabei mittels Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 5% verglichen.

Datenmanagement und Datenschutz

Die Datenerfassung erfolgt pseudonymisiert und nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten. Ein Widerruf durch die Studienteilnehmenden sowie die Datenlöschung sind jederzeit möglich.

Es findet eine elektronische Datenspeicherung auf geschützten Rechnern des UKSH statt, die lediglich mit einer erteilten Zugriffsberechtigung genutzt werden können und sich in einem abgeschlossenen Raum befinden.

Zudem werden Studienordner im abgeschlossenen urologischen Studienzentrum angelegt, in denen die Aufklärungsmaterialien und Fragebögen aufbewahrt werden. Die Aufbewahrungsdauer beträgt 10 Jahre.

Die Kommunikation zwischen den Zentren bzgl. Patientendaten erfolgt in pseudonymisierter Form.

Umgang mit Biomaterialien

Die histopathologischen Präparate werden in der hauseigenen pathologischen Klinik gelagert. Die Auswertung der während des Klinikaufenthalts abgenommenen Blut- und Urinproben werden als Informationen verwendet.

Auch die möglicherweise im follow-up durchgeführten Urin- und Blutproben bzw. histologischen Proben werden ausgewertet.

Probandenversicherung, Wege-Unfallversicherung

Durch den regulären Krankenhausaufenthalt ist der Versicherungsschutz während der Studie gewährleistet.

Publikationsregeln

Publikation der Ergebnisse zu den primären Endpunkten. Zwei weitere Publikationen zur Darstellung der sekundären Hypothesen und Zwischenauswertungen.

Unterschrift: Studienleiter

Lübeck, 21.12.2018

Ort, Datum PD Dr. med. Mario W. Kramer Dr. med. Julian P. Struck

Literaturverzeichnis

1. Chen X, Liao J, Chen L et al. (2015) En bloc transurethral resection with 2-micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. World J Urol 33:989-995
2. He D, Fan J, Wu K et al. (2014) Novel green-light KTP laser en bloc enucleation for nonmuscle-invasive bladder cancer: technique and initial clinical experience. J Endourol 28:975-979
3. Herrmann TR, Wolters M, Kramer MW (2017) Transurethral en bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer: trend or hype. Curr Opin Urol 27:182-190
4. Kramer MW, Abdelkawi IF, Wolters M et al. (2014) Current evidence for transurethral en bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer. Minim Invasive Ther Allied Technol 23:206-213
5. Kramer MW, Altieri V, Gil-Villa S et al. (2016) Current evidence of transurethral en bloc resection of non-muscle invasive bladder cancer: update 2016. EU focus submitted
6. Kramer MW, Bach T, Wolters M et al. (2011) Current evidence for transurethral laser therapy of non-muscle invasive bladder cancer. World J Urol 29:433-442
7. Kramer MW, Rassweiler JJ, Klein J et al. (2015) En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. World J Urol 33:1937-1943
8. Kramer MW, Wolters M, Cash H et al. (2015) Current evidence of transurethral Ho:YAG and Tm:YAG treatment of bladder cancer: update 2014. World J Urol 33:571-579
9. Muto G, Collura D, Giacobbe A et al. (2014) Thulium:yttrium-aluminum-garnet laser for en bloc resection of bladder cancer: clinical and histopathologic advantages. Urology 83:851-855
10. Struck JP, Kramer MW, Merseburger AS et al. (2017) [En-bloc resection of bladder tumours (ERBT): current and future perspectives]. Aktuelle Urol 48:306-313
11. Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W et al. (2006) Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 49:466-465; discussion 475-467
12. Ukai R, Hashimoto K, Iwasa T et al. (2010) Transurethral resection in one piece (TURBO) is an accurate tool for pathological staging of bladder tumor. Int J Urol 17:708-714
13. Ukai R, Kawashita E, Ikeda H (2000) A new technique for transurethral resection of superficial bladder tumor in 1 piece. J Urol 163:878-879
14. Upadhyay R, Kapoor R, Srivastava A et al. (2012) Does En-bloc transurethral resection of bladder tumor give a better yield in terms of presence of detrusor muscle in the biopsy specimen? Indian J Urol 28:275-279

15. Wang J, Zhang XH, Ge J et al. (2014) Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal tumors: a meta-analysis. World J Gastroenterol 20:8282-8287
16. Wolters M, Kramer MW, Becker JU et al. (2011) Tm:YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience. World J Urol 29:429-432