

# Harnblasenkarzinom

*F. vom Dorp, A. Eisenhardt, P.J. Goebell, J. Gschwend, T. Jäger, G. Jakse, D. Jocham, S. Krege, G. Lümmen, T. Otto, A. Rettenmeier, C. Rödel, H. Rübber, R. Sauer, M. Schenck, K.W. Schmid, C. Stief, M. Stöckle, D. Zaak*

<b>19.1 Epidemiologie und Risikofaktoren</b>	<b>– 301</b>	<b>19.6 Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase (T2–4 NX M0)</b>	<b>– 334</b>
<b>19.2 Onkologische Kennzeichen (Definition von Tumorentitäten)</b>	<b>– 306</b>	<b>19.7 Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase</b>	<b>– 346</b>
<b>19.3 Diagnostik</b>	<b>– 310</b>	<b>19.8 Seltene Tumoren der Harnblase</b>	<b>– 352</b>
<b>19.4 Therapie des oberflächlichen Urothelkarzinoms der Harnblase (Ta/T1 N0 M0)</b>	<b>– 315</b>	<b>19.9 Nachsorge des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase</b>	<b>– 357</b>
<b>19.5 Therapie des Carcinoma in situ der Harnblase</b>	<b>– 326</b>		

## 19.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

*T. Jäger, A. Rettenmeier, H. Rübber*

Das Harnblasenkarzinom ist eine der häufigsten malignen Tumorerkrankungen weltweit.

Verschiedene Untersuchungen belegen die Altersabhängigkeit und das tendenziell höhere Erkrankungsrisiko für das männliche Geschlecht. Noch immer sterben jährlich weltweit über 130.000 Menschen an diesem Tumor.

Neben einer genetischen Disposition ist eine Reihe von karzinogenen Substanzen identifiziert. An erster Stelle der karzinogenen Noxen steht der Zigarettenrauch, aber auch Personen mit beruflich bedingter Exposition gegenüber verschiedenen Substanzen haben ein erhöhtes Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken. Hierunter fallen auch aromatische Amine, deren karzinogenes Potenzial eindeutig belegt ist. Daher ist das Harnblasenkarzinom für bestimmte Berufe als Berufserkrankung anerkannt.

Auch chronisch entzündliche Veränderungen der ableitenden Harnwege können zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko führen, ebenso wie eine medizinisch erforderliche Therapie: So sind der langjährige Phenacetin-Gebrauch, aber auch der Einsatz einer Strahlentherapie mit einem erhöhten Tumorrisiko vergesellschaftet.

Aufgrund der regional variierenden Belastung des Trinkwassers durch chlorierte Nebenprodukte, aber auch Giftstoffe wie Arsen, ist eine Beteiligung bei der Harnblasenkarzinomentstehung nicht ausgeschlossen. Andere

in Verdacht gekommene Nahrungsmittel wie Kaffee oder künstliche Süßstoffe induzieren das Wachstum maligner Blasen Tumoren hingegen nicht, nach dem Deutschen Reinheitsgebot gebrautes Bier ebenfalls nicht.

Es wird davon ausgegangen, dass 50% der durch ein Harnblasenkarzinom verursachten Todesfälle bei Männern und 25% bei Frauen – das sind in Deutschland ca. 2700 Fälle pro Jahr – vermeidbar wären (Becker et al. 1997).

### 19.1.1 Epidemiologie

#### Das Harnblasenkarzinom ist häufig

Jährlich erkranken in Deutschland über 25.000 Menschen an Harnblasenkrebs, weltweit 335.000 Menschen. Männer sind mehr als doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prävalenz innerhalb eines 5-Jahres-Zeitraumes beträgt rund 1 Mio. Menschen (Parkin et al. 2001). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren für Männer und bei 73,4 Jahren für Frauen, wobei neuere Untersuchungen gezeigt haben, dass Frauen, bedingt durch eine spätere Diagnosestellung, eine schlechtere Prognose aufweisen (Micheli et al. 1998; Coleman et al. 1999; Ries et al. 1999). Im Jahre 2000 starben laut WHO weltweit 132.432 Personen an einem Harnblasenkarzinom (Parkin et al. 2001).

#### Das Harnblasenkarzinom ist altersabhängig

Vor dem 45. Lebensjahr werden Harnblasenkarzinome nur selten beobachtet. So beträgt die Inzidenz für Männer

im Alter von 45–50 Jahren 3 Fälle pro 100.000 und steigt bei der Gruppe der über 80-Jährigen auf etwa 200 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner (■ Abb. 19.1).

Erhebungen auf dem amerikanischen Kontinent zeigen, dass die Inzidenz bei über 65-jährigen Personen insgesamt 111 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner beträgt, während diese Zahl bei unter 65-Jährigen lediglich bei 6,4 liegt (Ries et al. 2000; Pashos et al. 2002).

**Das Harnblasenkarzinom ist eine schwerwiegende Erkrankung**

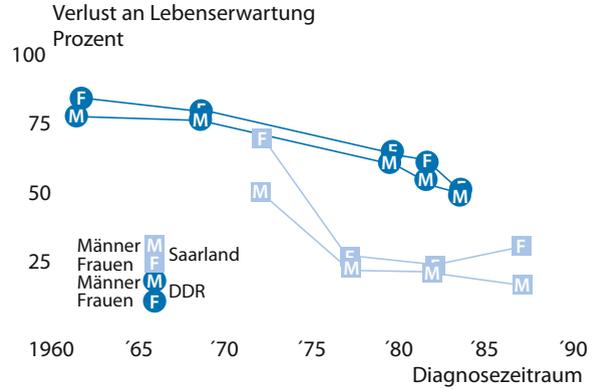
Der jährliche Verlust an Lebensjahren, verursacht durch Harnblasenkarzinome, beträgt in Deutschland 64.700 Lebensjahre, wobei 41.800 Lebensjahre auf Männer und 22.900 Lebensjahre auf Frauen entfallen (■ Abb. 19.2).

**19.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

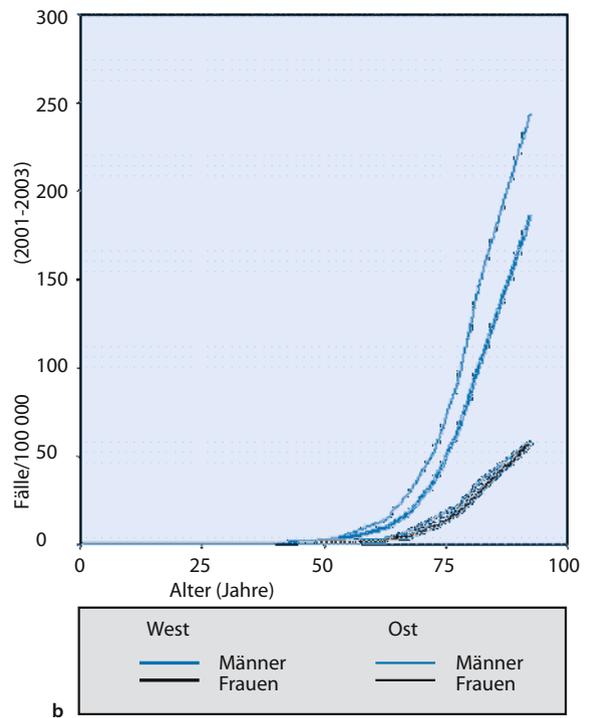
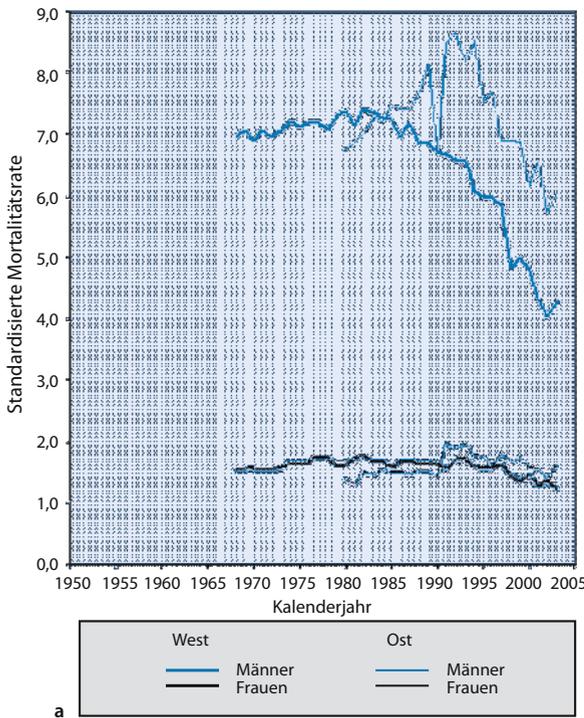
Ätiologisch ist das Harnblasenkarzinom gut untersucht. Die Suche nach Risikofaktoren dient der Identifizierung tumorverursachender Substanzen (Karzinogene). Die Identifizierung der Karzinogene ermöglicht einen präventiven Ansatz und eine günstige Beeinflussung berufsbedingt gefährdeter Personengruppen. Der ersten

Mitteilung von Rehn über Risikofaktoren, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, folgten zahlreiche Publikationen zur chemischen Karzinogenese bei Ratten und Mäusen (Babaya et al. 1987; Irving et al. 1984; Ito 1984; 1988; Linn u. Rübben 1995; Shibata Ma et al. 1989).

Erschwert wird die Identifikation der Karzinogenese durch das lange Zeitintervall zwischen Exposition und Auftreten des manifesten Karzinoms, das im Mittel 24 Jahre beträgt.



■ Abb. 19.2. Verlust an Lebensjahren durch Blasentumorerkrankungen. (Quelle: Robert-Koch-Institut)



■ Abb. 19.1a, b. Mortalität (a) und Inzidenz (b) bezogen auf das Harnblasenkarzinom in Deutschland. (Quelle: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland, aktualisierte Internetfassung des Deutschen Krebsforschungsinstitutes)

Wegen wahrscheinlich anderer Lebensumstände erkranken weiße Amerikaner mit einer Inzidenz von 18, für schwarze beträgt diese 9, während Amerikaner indianischer Abstammung nur mit einer Inzidenz von 2,6 erkranken (Ries et al. 2000; Pashos et al. 2002).

Die Karzinogene wirken auf das gesamte Urothel. **■** Abb. 19.3 zeigt eine Korrelation zwischen urothelialer Oberfläche und der Häufigkeit eines Urothelkarzinoms.

Im Grundsatz treten Urothelkarzinome in den gesamten ableitenden Harnwegen zufällig, d. h. gleichmäßig verteilt auf. Die Auflösung dieses vermeintlichen Widerspruchs zur Beobachtung, dass die meisten Urothelkarzinome Blasenkarzinome sind, erklärt sich durch die Verteilung der urothelialen Oberfläche: Etwa 4% finden sich im Nierenbecken, 3% im Harnleiter und 93% in der Harnblase.

Es gibt jedoch bemerkenswerte Ausnahmen. Besteht neben der allgemeinen Karzinogenexposition zusätzlich oder auch allein eine lokale Schädigung des Urothels, kommt es zu einer überproportionalen Häufung von Urothelkarzinomen, z. B. bei der Phenacetinniere oder der Balkannephropathie im Nierenbecken oder bei der Bilharziose, bei Dauerkatheträgern oder einer Cyclophosphamidzystitis in der Harnblase (**■** Abb. 19.4).

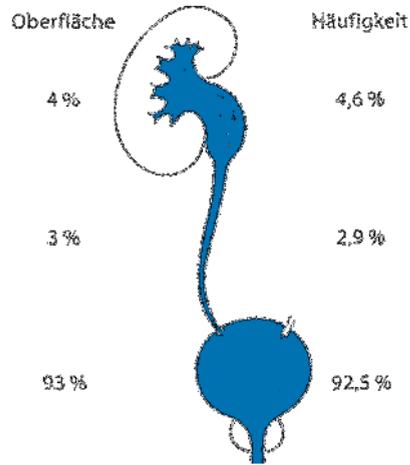
Eine zweite wichtige Ausnahme bezieht sich auf die Transportkapazität der Harnwege. Eine Störung der Urodynamik, z. B. eine Harnleiterobstruktion, führt zu einer verlängerten Verweildauer des Urins und mit diesem des Karzinogens. Dies gibt dem zunächst inaktiven Karzinogen die Möglichkeit, vollständig zu metabolisieren, und den karzinogenaktiven Metaboliten Zeit, lokal wirksam zu werden. Experimentell konnte gezeigt werden, dass dilatierte obere Harnwege in gleicher Häufigkeit Karzinome unter chemischer Karzinogenexposition ausbilden wie die Harnblase selbst.

Eine andere wichtige Erkenntnis ist der experimentelle Nachweis, dass Karzinogene, die üblicherweise als urothelspezifisch galten, offensichtlich in vielen Organen Karzinome induzieren können. So treten unter chemischer Karzinogenexposition nach Harnleiterdarmimplantation Karzinome in ähnlicher Häufigkeit und Geschwindigkeit auf wie in einer unausgeschalteten Harnblase (Deutz et al. 1988). In der ausgeschalteten Harnblase entwickeln sich keine Karzinome (**■** Abb. 19.5).

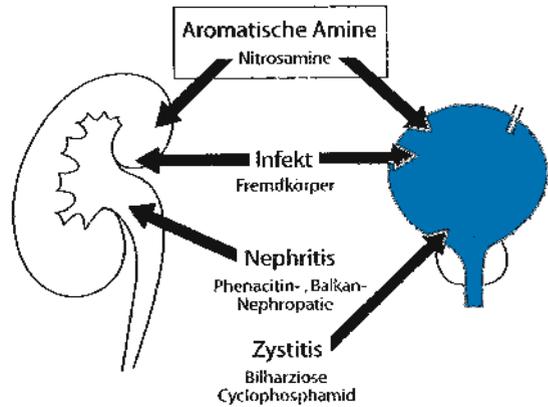
Diese Beobachtungen sind von Bedeutung in der Nachsorge von Patienten mit Urothelkarzinomen; sie erfordern auch eine Kontrolle der modernen Harnableitungssysteme mit Speicherfunktion wie Neoblasen, Ileozäkelpouch und Ureterosigmoidostomie.

**Aromatische Amine**

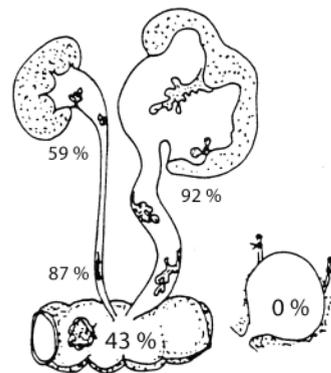
Der erste experimentelle Beweis, dass aromatische Amine Blasentumoren verursachen, wurde von Hueper et al. be-



**■** Abb. 19.3. Häufigkeit der Urothelkarzinome in Korrelation zur urothelialen Oberfläche



**■** Abb. 19.4. Zusätzlicher Einfluss lokal wirksamer Noxen auf die durch aromatische Amine oder Nitrosamine bedingte Karzinogenese



**■** Abb. 19.5. Einfluss der Harnstauung auf die Häufigkeitsverteilung der Urothelkarzinome im Harntrakt und Nachweis der fehlenden »Urothelspezifität« der mit dem Urin transportierten Karzinogene. Diese führen im Darm und in der Harnleiterdarmimplantation unter einer chemischen Karzinogenese mit N-Butyl-N-4-hydroxy-butyl-nitrosamin (BBN) in einem hohen Prozentsatz (43%) zu Adenokarzinomen

reits 1938 erbracht; nach Fütterung von 2-Naphthylamin an Hunde entwickelten sich Transitionalzelltumoren der Harnblase. Dieses Ergebnis veranlasste die chemische Industrie vor allem in Großbritannien, epidemiologische Studien durchzuführen. Zahlreiche Substanzen wie 2-Naphthylamin, Auramin, Fuchsin oder Benzidin wurden als karzinogen identifiziert; Intensität und Dauer ihrer Exposition korrelieren positiv mit dem Erkrankungsrisiko. Nicht nachgewiesen werden konnte ein Karzinomrisiko bei der Herstellung oder Verwendung von Anilin (Case u. Pearson 1954). Konsekutiv erfolgte in den nächsten Jahren das Verbot der angeschuldigten Agenzien (Ohkawa et al. 1982).

#### Für den Menschen gesicherte Blasenkarzinogene aus der Gruppe der aromatischen Amine (Vineis et al. 1997)

- 2-Naphthylamin
- Benzidin
- 4-Aminobiphenyl
- Dichlorbenzidin
- Orthodianisidin
- Phenacetin
- Chlornaphazin
- Cyclophosphamid
- 44-Methylen-2-chloranilin
- Auramin
- Magenta
- polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Diese Blasenkarzinogene werden über Gastrointestinaltrakt, Lunge und Haut aufgenommen.

So konnte z. B. eine 7-mal höhere Blasen tumorinzidenz nach Exposition von 2-Naphthylamin im Vergleich zu nichtexponierten Personen belegt werden (Schulte et al. 1986). Eine Untersuchung aus den 1950-er Jahren an in der Gummiindustrie tätigen britischen Arbeitern erbrachte den Nachweis eines 200-fach erhöhten Harnblasenkarzinomrisikos. Dies wurde ebenfalls auf den in diesem Industriezweig erfolgten Einsatz von 2-Naphthylamin zurückgeführt (Case et al. 1954). Von Interesse sind Azofarbstoffe, die unter Bakterieneinwirkung so gespalten werden, dass Benzidin freigesetzt wird. Dies ist einer der Gründe für die hohe Inzidenz von Blasen tumoren bei den japanischen Kimonomalern, die ihre Pinsel ablecken und somit Azofarbstoffe enteral aufnehmen. Ein weiterer Risikofaktor ist Acrylnitril in der Kunststoffindustrie (Collins u. Acquavella 1998).

Insgesamt geht man heute davon aus, dass etwa 25% der Harnblasenkarzinome durch beruflich bedingten Kontakt zu karzinogen wirksamen Substanzen hervorgerufen werden (Johansson et al. 1997; Sadetzki et al. 2000; Zheng et al. 1992).

#### Versorgungsrechtliche Aspekte

Um betroffenen Patienten die Anerkennung einer berufsbedingten Karzinominduktion zu ermöglichen, ist eine diesbezügliche Anamnese notwendig sowie bei berechtigtem Verdacht die Meldung an die Berufsgenossenschaft erforderlich.

Trotz strenger Kontrolle des Arbeitsplatzes muss man auch heute beruflich induzierte Blasen tumoren erwarten. Offensichtlich sind nicht alle Karzinogene bekannt, oder ihre Exposition ist nicht gänzlich unterbunden; ein Grund ist die Latenzzeit zwischen der Einwirkung der Noxe und der Entwicklung eines Karzinoms, die 10–40 Jahre betragen kann. Besonders gefährdet sind Beschäftigte in folgenden Industriebereichen bzw. Berufen:

- Farbindustrie,
- gummiverarbeitende Industrie (Kabel u. a.),
- Gasproduktion in der Kohleindustrie,
- Kammerjäger,
- Laboratoriumsangestellte,
- Aluminiumindustrie,
- Textilfärbung, Textilindustrie,
- Druckindustrie,
- Kimonomaler,
- Friseur,
- Strahlenindustrie,
- Kunststoffindustrie.

#### Medikamentöse Therapie

Drei Medikamente konnten eindeutig mit der Ausbildung von Blasenkarzinomen in Verbindung gebracht werden:

- **Chlornaphazin**, ein Polyzythämitherapeutikum, das dem 2-Naphthylamin chemisch verwandt ist. Die Verwendung erfolgte bis 1963.
- **Phenacetin** führt (neben der Entwicklung einer interstitiellen Nephritis, Phenacetinnephropathie) zu einer erhöhten Inzidenz der Urothelkarzinome, die sich hauptsächlich im oberen Harntrakt manifestiert. Bis zu 10% der Patienten mit einer Phenacetinnephropathie entwickeln ein Urothelkarzinom (McCredie et al. 1983) vorwiegend im Nierenbecken und Harnleiter (Gowa et al. 1980). Das aktive Karzinogen ist ein Stickstoffhydroxylmetabolit des Phenacetins, welches chemisch die Struktur eines aromatischen Amins aufweist.
- **Cyclophosphamid** führt über eine symptomatische oder asymptomatische chemische Zystitis zu einem erhöhten Blasen tumorrisiko (Pearson u. Soloway 1978; Fairchild et al. 1979), sodass etwa 5% der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten Harnblasenkarzinome mit überwiegend schlechter Prognose entwickeln (Baker et al. 1987; Pedersen-Bjergaard et al. 1988). Seit Einführung der Zystitisprophylaxe durch Mesna ist möglicherweise das Blasen tumorrisiko zu vernachlässigen. Bei Patienten, die über einen

längeren Zeitraum mit Cyclophosphamid therapiert wurden, sollte jedoch regelmäßig eine urinzytologische Untersuchung vorgenommen werden.

### Zigarettenkonsum

Viele retrospektive und prospektive Studien haben ein eindeutig erhöhtes Blasenmurrisiko für Zigarettenraucher nachgewiesen. Das relative Risiko beträgt im Vergleich zu einem Nichtraucher zwischen 2 : 1 und 6 : 1 (Cole 1971; Kunze et al. 1986; Brennan et al. 2000). Bei Männern werden 50–60% der Harnblasentumoren auf das Zigarettenrauchen zurückgeführt, bei Frauen etwa 25% (Marcus et al. 2000). Die Dauer des Zigarettenkonsums, die Anzahl an Zigaretten pro Tag sowie ein frühes Einstiegsalter scheinen den größten Einfluss auf das individuelle Risiko zu haben. Nach Beendigung des Zigarettenkonsums sinkt das Erkrankungsrisiko ab, erreicht aber auch nach einer Abstinenz von 25 Jahren nicht das der Nichtraucherpopulation. Für Pfeifen- und Zigarrenraucher konnte bisher ein erhöhtes Risiko nicht nachgewiesen werden. Die Analyse des Zigarettenrauches erbrachte den Nachweis vor allem von 2-Naphthylamin (Hoffmann et al. 1969; Hecht et al. 1976; Patrianakos u. Hoffmann 1979):

Entscheidenden Einfluss auf die Karzinomentstehung haben polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (Vineis et al. 1997; Brennan et al. 2000).

Es existieren keine gesicherten Erkenntnisse über die Wirkung fortgesetzten Zigarettenkonsums bei klinisch bekanntem Blasen tumor. Es ist anzunehmen, dass bei Patienten mit oberflächlichen Tumoren der Verzicht auf weiteren Nikotinabusus einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen könnte.

### Chronische Entzündung

Bei vielen Infekten spielt die Bildung von Nitrosaminen, deren Karzinogenität experimentell gut belegt ist, eine wesentliche Rolle. Ob chronischer Infekt und Nitrosamine synonym zu verwenden sind, ist nicht geklärt. Jedenfalls führen chronische Infekte unterschiedlicher Lokalisation zu einer Häufung von Plattenepithel-, Adeno- und Urothelkarzinomen.

### Unspezifischer chronischer Harnwegsinfekt, Steinleiden, Fremdkörper

Eine erhöhte Inzidenz des Blasenkarzinoms fand sich bei Patienten mit chronischen Harnwegsinfekten, besonders dann, wenn diese mit Blasensteinen oder Dauerkatheterableitung vergesellschaftet waren (Wynder u. Goldsmith 1977). Die Tumoren sind gewöhnlich Plattenepithelkarzinome. Bei paraplegischen Patienten mit einer permanenten Katheterableitung fanden Olson u. De Vere

Whita (1979) bei 5 von 100 Patienten und Kaufmann et al. (1977) bei 6 von 62 Patienten diffuse Plattenepithelkarzinome der Blase, wobei 5 der 6 Patienten eine Katheterableitung seit mehr als 10 Jahren hatten.

### Bilharziose

Die Bilharziose ist in weiten Teilen Afrikas und in arabischen Ländern endemisch. In der Akutphase der Infektion mit *Schistosoma haematobium* bilden sich in der Blase granulomatöse Polypen, die das Bild eines Tumors nachahmen. Diese Veränderungen sind jedoch bei effektiver Therapie der Bilharziose reversibel.

Kommt es zu einer chronischen Infektion, entstehen über epitheliale Hyperplasie, Dysplasie und plattenepitheliale Metaplasie Plattenepithelkarzinome (Morrison u. Cole 1982; Hicks et al. 1977). Ätiologisch wird eine infektbedingte Nitrosaminbildung postuliert (Mostafa et al. 1994). In Ägypten sind schätzungsweise 16% aller Blasenkarzinome durch Bilharziose induziert (Bedwaui et al. 1998).

### Balkannephropathie

Ein gehäuftes Auftreten von Urothelkarzinomen wurde aus bestimmten Regionen Jugoslawiens, Rumäniens, Bulgariens und Griechenlands in Verbindung mit der Balkannephropathie berichtet (Petkovic et al. 1971). 90% aller Tumoren treten im oberen Harntrakt und 10% bilateral auf. Tierexperimentell war das für die Entstehung der Balkannephropathie ursächliche Mykotoxin Ochratoxin A von Pilzen der *Aspergillus*- und *Penicillium*-Gattung nicht harnblasenkarzinogen (Huff et al. 1991; Petkova-Bocharova et al. 1991), sodass die Ursache der Karzinomentstehung nicht geklärt ist.

### Chronisch interstitielle Nephritis (Phenacetinniere):

Das Risiko der langjährigen Phenacetineinnahme wurde bereits mit den aromatischen Aminen besprochen (s. oben). Offensichtlich führt die gleichzeitig induzierte interstitielle Nephritis zu einer Häufung karzinogener Metaboliten in Nierenbecken und Harnleiter und erklärt daher das überproportional häufige Auftreten von Nierenbecken- und Harnleiterkarzinomen in dieser Population.

### Bestrahlung

Die Strahlentherapie allein oder in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie führt zum gehäuften Auftreten von Harnblasenkarzinomen. Das relative Risiko eines Zweitmalignoms beträgt 1,58 nach extensiver Strahlentherapie.

## Nahrungsmittel

Die häufig angeschuldigten Nahrungsmittel Kaffee und künstliche Süßstoffe (Saccharin, Cyclamat) führen nachweislich zu keinem erhöhten Risiko, ein Harnblasenkarzinom zu entwickeln (Johansson et al. 1997; Donato et al. 1998). Ein möglicher Risikofaktor könnte ein vermehrter Bierkonsum sein, was auf die Beobachtung von Probert et al. (1998) in Südengland zurückgeht. Diese Beobachtung konnte nicht in Ländern nachvollzogen werden, in denen die Bierproduktion dem deutschen Reinheitsgebot unterliegt.

Des Weiteren wird derzeit die Bedeutung von chloriertem Wasser auf die Harnblasenkarzinomentstehung untersucht (Wigle 1998; Cantor et al. 1998). Maßgebliche Bedeutung haben hier chemische Begleitkomponenten wie Arsen, dessen Konzentration im Trinkwasser zwischen 0,01 µg/l und 180 µg/l schwankt (Karagas et al. 1998). Weitere Risikofaktoren stellen die chlorierten Nebenprodukte im Trinkwasser dar, die durch die Reaktion zwischen Chlor und organischen Abbauprodukten entstehen.

Für das im Trinkwasser enthaltene Nitrat wird ein kanzerogenes Potenzial angenommen, weil es endogen zu Nitrit reduziert und durch Nitrosierung in kanzerogene N-Nitroso-Verbindungen übergehen kann. Ob ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen Nitratexposition und Harnblasenkarzinomen besteht, lässt sich aus den bisherigen Studien jedoch nicht ableiten. Schätzungen in den USA, Spanien, Italien und Deutschland gehen von 15% Harnblasenkarzinomen und 7% Harnblasenkarzinomtoten, induziert durch Trinkwasserbelastung, aus (Smith et al. 1998; Otto et al. 2004).

## 19.2 Onkologische Kennzeichen (Definition von Tumorentitäten)

*F. vom Dorp, K.W. Schmid, H.Rübben*

Etwa 95% aller Blasen Tumoren gehen vom Urothel aus, wobei generell zwischen einem papillären und einem soliden Tumorwachstum unterschieden wird (Raghavan et al. 1995; Riede et al. 1995). Rund 5% entfallen auf Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome.

Das Adenokarzinom der Harnblase ist mit 0,2–2% aller Blasen Tumoren sehr selten (Anderström et al. 1983; Jakse et al. 1979). Adenokarzinome entstehen aus Resten des Urachus im Bereich des Blasendaches (Urachuskarzinom) oder aus periurethralen und periprostatistischen Drüsen (Riede et al. 1985). Weiterhin werden für die Entstehung des Adenokarzinoms chronisch-entzündliche Veränderungen des Urothels als Ursache der metaplastischen Veränderung der Urothelzelle diskutiert.

Während das Urothelkarzinom eine panurotheliale Erkrankung darstellt und ebenso als multiple Läsion im-

ponieren kann, ist das Adenokarzinom der Blase meist ein solitärer Tumor, wobei die Prognose ähnlich dem Urothelkarzinom im Wesentlichen durch die Infiltrationstiefe und den Differenzierungsgrad bestimmt wird.

Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 18–33% niedrig (Anderström et al. 1983; Jakse et al. 1979). Ursache der schlechten Prognose ist ein meist weit fortgeschrittenes Stadium durch invasives Wachstum.

Ebenso selten in den westlichen Industrienationen sind Plattenepithelkarzinome der Harnblase. Die Häufigkeit dieser Tumorentität beträgt 3–6% (Johnson et al. 1976; Patterson et al. 1988; Quilty und Duncan 1986; Sen et al. 1985).

Risikofaktoren hinsichtlich der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms sind chronisch-entzündliche Veränderungen der Harnblase, Harnröhrenstrikturen, Blasensteine sowie langjährige Einlage von Fremdkörpern (Dauerkatheter). In Gebieten mit endemischem Vorkommen der Bilharziose ist der Zusammenhang zum Plattenepithelkarzinom gesichert (Gonheim et al. 1985). Der Anteil der Plattenepithelkarzinome macht hier bis zu 70% aus (Silverman et al. 1992).

Mehr als 80% der Plattenepithelkarzinome wachsen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose muskelinvasiv und sind mittelgradig bis schlecht differenziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 5–26% niedrig (Gonheim et al. 1985; Aghaji u. Mbonu 1989; Quilty u. Duncan 1986).

Das Urothelkarzinom der Harnblase tritt hinsichtlich der Tumorbilologie und der Progressionsrate in zwei unterschiedlichen Formen auf. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigen 80% aller Tumoren ein nichtinvasives Wachstum. 10–15% dieser Tumoren entwickeln im weiteren Krankheitsverlauf eine Progression mit muskelinvasivem Tumorwachstum. Demgegenüber steht eine zweite Gruppe von Tumoren, die bei Erstdiagnose bereits muskelinfiltrierend sind und eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen.

Die Ausbreitung (TNM) und der Differenzierungsgrad von Blasen Tumoren werden in Anlehnung an die UICC (2002) klassifiziert (■ Abb. 19.6).

### 19.2.1 TNM-Klassifikation

#### T – Tumorausbreitung

- Tx Tumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Ta Nicht invasiver papillärer Tumor
- TIS Carcinoma in situ
- T1 Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe



- T2 Tumor infiltriert die Muskulatur
  - T2a Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
  - T2b Tumor infiltriert äußere Muskulatur (äußere Hälfte)
- T3 Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
  - T3a Mikroskopisch
  - T3b Makroskopisch (extravesikaler Tumor)
- T4 Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina oder Becken-/Bauchwand
  - T4a Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina
  - T4b Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand

Regionäre Lymphknoten sind die iliakalen und pelvinen Lymphknoten unter der Bifurkation der A. iliaca communis.

#### N – Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
- N1 Metastase in solitärem Lymphknoten  $\leq 2$  cm in größter Ausdehnung
- N2 Metastase in solitärem Lymphknoten  $> 2$  cm, aber  $\leq 5$  cm in größter Ausdehnung oder multiple Lymphknoten  $< 5$  cm
- N3 Metastasen in Lymphknoten  $> 5$  cm in größter Ausdehnung

Fernmetastasen finden sich vor allem in Lunge, Leber und Knochen.

#### M – Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

### 19.2.2 Histopathologisches Grading

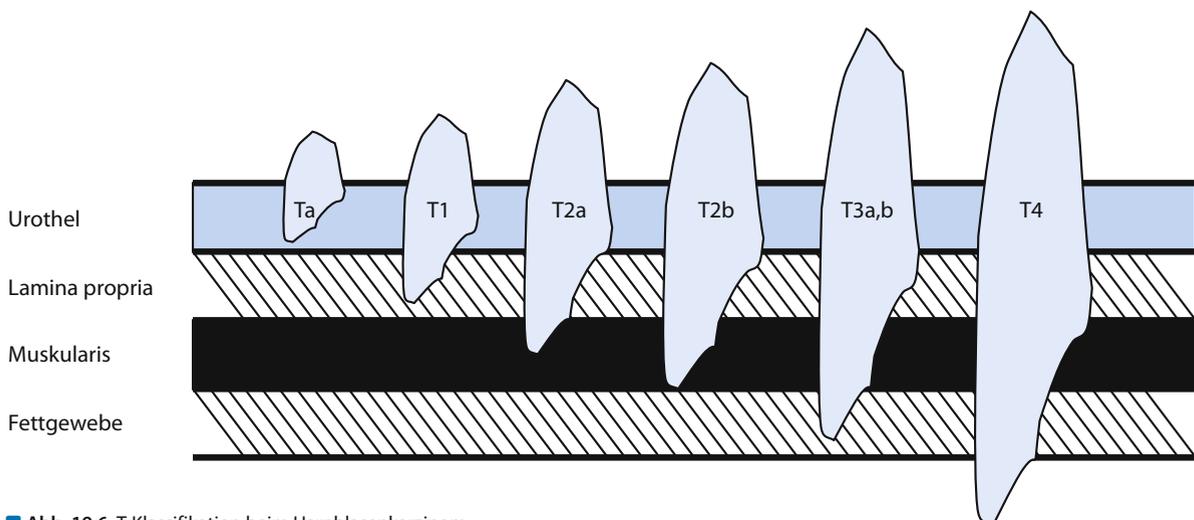
Die neue WHO-Klassifikation versucht dieser tumorbiologischen Trennung Rechnung zu tragen, wobei die genetische Stabilität bzw. Instabilität des Tumors zu einer Einteilung in sog. Low-grade- und High-grade-Tumoren führt.

Im Bereich der papillären Tumoren werden ausgehend von der neuen Klassifikation 3 Kategorien unterschieden.

Papilläre hochdifferenzierte Tumoren sind nicht mehr als maligne einzustufen. Sie erhalten den Namen »papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial«, sog. PUNLMP (Abb. 19.7, 19.8).

Kommt es zu einer Textur- oder einer Schichtungsstörung des Urothels, ist aber dennoch eine deutliche zytologische Übereinstimmung zu normalem Urothel erkennbar, so werden diese Tumoren als »nicht invasive Low-grade-Karzinome« definiert. Sowohl PUNLMP als auch nicht invasive Low-grade-Karzinome sind genetisch stabile Tumoren.

Tritt eine weitere Schichtungsstörung hinzu, so wird aus dem nicht invasiven Low-grade- ein nicht invasiver



■ Abb. 19.6. T-Klassifikation beim Harnblasenkarzinom

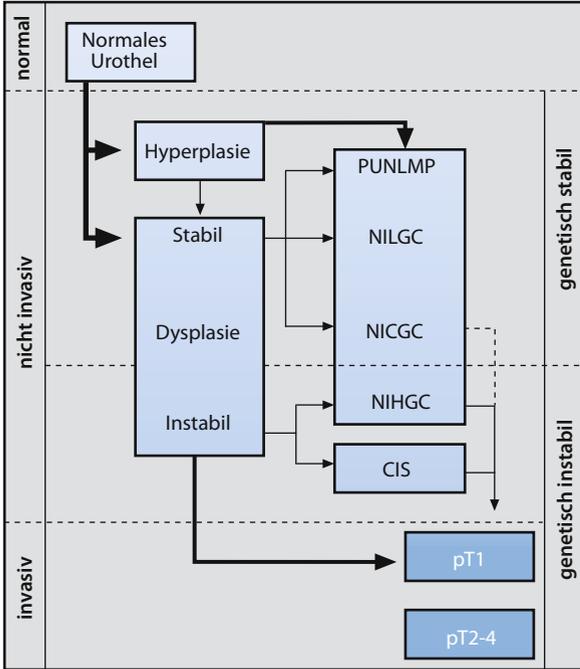


Abb. 19.7. Histopathologisches Grading (WHO-Klassifikation)

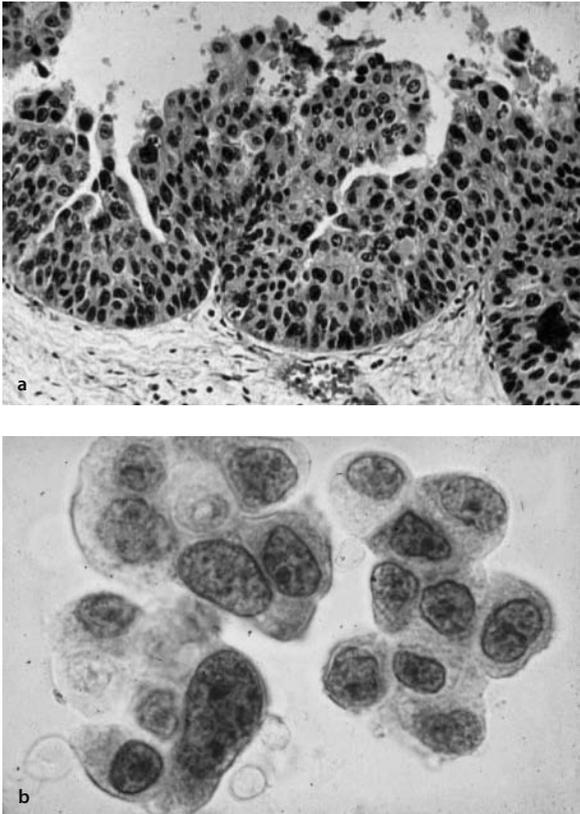


Abb. 19.8. a Carcinoma in situ. b Zytologie CIS

High-grade-Tumor. Findet sich in einem noch nicht komplett schichtungsgestörten Tumor bereits ein einziges Areal, welches eine deutliche Kernpolymorphie zeigt, so ist dieser Tumor per definitionem ein Carcinoma in situ.

Die Festlegung, welcher Tumor ein Low-grade- oder ein High-grade-Tumor ist, ist sicherlich an die histologische Morphologie gebunden, jedoch gewinnen genetische Analysen von Tumorsuppressorgenen, wie z. B. p53 und pRB (Retinoblastom), aber ebenso Expressionsmuster von Cytokeratin 20 und Ki67 immer mehr an Bedeutung.

Es konnte gezeigt werden, dass zytogenetische Alterationen signifikant häufiger in frühinvasiven pT1-Tumoren als in hochdifferenzierten pTa-Tumoren auftraten. Diese waren insbesondere in folgenden Loci vorhanden: 1q+, 2q-, 5p+, 8p-, 8q+, 10q-, 11p, 11q-, 17p- und 17q+ (Richter et al. 1997; Simon et al. 1998).

Da es jedoch keine publizierten Daten gab, die eindeutig histologisch belegten, dass ein pT1-Tumor an exakt derselben Stelle eines vormals inkomplett resezierten pTa-Tumors entstand, könnten eben diese zytogenetischen Veränderungen in pT1-Karzinomen zu einem Set genetischer Alterationen gehören, welches unterschiedlich zu dem hochdifferenzierter pTa-Tumoren ist.

Die Arbeitsgruppe um Zhaou untersuchte daraufhin chromosomale Veränderungen in nicht invasiven papillären Urotheltumoren (pTa), die jedoch ein hohes Maß an Kernpolymorphie aufweisen und als pTaG3-Karzinome eingestuft wurden (Zhaou et al. 1999). Mittels vergleichender genomischer Hybridisierung (»comparative genomic hybridization«, CGH) wurden in allen Tumoren Verluste von DNA-Sequenzen in 9q13-33 (44%), 9p (38%), Y (24%), 18q12-21 (13%), 2q35-qter (10%) und 11p12-pter (10%) gefunden. Zugewinne von DNA-Sequenzen fanden sich am häufigsten in 17q (14%), 20q (13%), 1q21-22 (11%).

In der Korrelation zur Histopathologie war zwischen G1- und G2-Tumoren ein geringer, aber statistisch signifikanter Anstieg zytogenetischer Alterationen zu verzeichnen. Eine weitaus größere Differenz zeigte sich beim Vergleich von G2- und G3-Tumoren. DNA-Zugewinne in 7q und 17q waren signifikant häufiger in G2- als in G1-Tumoren. Nahezu alle Alterationen waren deutlich häufiger in G3-Karzinomen zu finden und erreichten Signifikanz für 2q-, 5p+, 5q-, 6q-, 8p-, 10q-, 18q- und 20q+.

Hochdifferenzierte Urothelkarzinome zeigen demnach wenige zytogenetische Alterationen und sind durch eine genetische Stabilität gekennzeichnet, wohingegen pTaG3-Tumoren und auch das Carcinoma in situ signifikant höhere genetische Alterationen zeigen und somit genetisch bereits in die Gruppe der invasiven Karzinome gehören (Rosin et al. 1995).

Eine besondere Herausforderung stellen Patienten mit einem pT1-Urothelkarzinom dar, die etwa 10–20% aller Urothelkarzinome ausmachen und üblicherweise konservativ mittels transurethraler Resektion behandelt werden. 20–30% dieser Patienten weisen im weiteren Verlauf eine lokale Progression zu einem muskelinfiltrierenden Tumor auf.

Um den Patientenkreis einengen zu können, die von einer frühen Zystektomie profitieren, untersuchte die Arbeitsgruppe um Richter chromosomale Veränderungen von 54 pT1-Urothelkarzinomen mittels CGH. 15 von 54 pT1-Karzinomen wiesen eine Progression auf. Das Progressionsrisiko war signifikant assoziiert mit der Anzahl von Deletionen, nicht jedoch mit der Gesamtzahl genetischer Alterationen oder dem histologischen Grading (Richter et al. 1999). Zugewinne der Genloci 3p22-24, 5p, Deletionen in 4p11-15, 5q15-23, 6q22-23, 10q24-26 und 18q12-23 waren signifikant mit einem erhöhten Progressionsrisiko verbunden. Vor allem die Alterationen in 5p+ und 6q sind von besonderem Interesse, da diese in vorangegangenen Studien vermehrt in muskelinvasiven Tumoren der Stadien pT2–4 gefunden wurden (Richter et al. 1998).

Das Carcinoma in situ ist eine flache, nichtpapilläre intraepitheliale Läsion, und es gibt Hinweise, dass das Carcinoma in situ eine »Vorläuferläsion« des Urothelkarzinoms ist (Spruck et al. 1994). Tyrkus et al. konnten bereits 1992 zeigen, dass Carcinomata in situ chromosomale Aberrationen zeigen, welche denen invasiver Karzinome sehr ähnlich sind. Entsprechend dieser Annahme wird in der neuen histopathologischen Klassifikation das Carcinoma in situ neben den invasiven Tumoren ebenso als genetisch instabiler und damit High-grade-Tumor eingestuft.

Hartmann et al. untersuchten genetische Alterationen verschiedener Loci auf Chromosom 9 und 17 sowie Häufigkeit und Art von p53-Mutationen in 33 Carcinomata in situ und Dysplasien Grad II. Deletionen auf Chromosom 9 und 17 zeigten nahezu gleiche Häufigkeit für das Carcinoma in situ (Chromosom 9: 86%; Chromosom 17: 84%). Derartige genetische Alterationen wurden in Dysplasien Grad II deutlich seltener angetroffen (75 bzw. 53%). Eine ähnliche Verteilung der genetischen Alterationen in geringerer Ausprägung deuten an, dass die Grad-II-Dysplasie einen Vorläufer des Carcinoma in situ darstellt.

### 19.2.3 Prognostische Faktoren

Die wesentlichen prognostischen Faktoren für das Urothelkarzinom sind Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad des Tumors. Dabei besteht ein enger Zusammenhang zwischen Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad des

Tumors: Nichtinvasive Urothelkarzinome sind in mehr als 60% hochdifferenziert (Differenzierungsgrad G1), im Gegensatz zu muskelinvasiv wachsenden Karzinomen, die in aller Regel mäßig oder schlecht differenziert sind (■ Tab. 19.1)

Patienten mit nicht invasiven Tumoren entwickeln unabhängig vom Differenzierungsgrad in 0,7% der Fälle eine Metastasierung. Bei Infiltration der Lamina propria ist mit einer Metastasierung in 14–23% der Fälle zu rechnen (■ Tab. 19.2).

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Low-risk-Tumoren (pTa G1–3, pT1 G1–2) entwickelt sich eine Metastasierung nicht primär, sondern ist die Folge einer lokalen Tumorprogression. Das Auftreten einer lokalen Tumorprogression verschlechtert die Prognose vor allem der Patienten mit pT1 G3-Tumoren. Das Tumorrezidiv hat einen gesicherten Einfluss auf das Überleben der Patienten mit einem pT1 G3-Urothelkarzinom.

Wie die Daten des Essener Harnwegstumorregisters (RUTT 1985) zeigen, scheint sich die Tumorbiologie von Patienten mit nichtinvasiven pTa G1–2-Urothelkarzinom deutlich von derjenigen der Patienten mit einem frühinvasivem pT1 G3-Urothelkarzinom zu unterscheiden. Dies wird in einer niedrigeren Metastasierungsrate und vor allem in einer verminderten Progressionsrate des lokalen Rezidivs deutlich. Beide Parameter besitzen im positiven Falle zusätzlich keinen signifikanten Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten.

■ Tab. 19.1. Zusammenhang zwischen Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad urothelialer Blasenkarzinome (n=2812; Angaben in %)

	G0/1	G2	G3	Gesamt
pTa	65	32	3	100
pT1	13	48	39	100
pT2/3a	2	34	64	100
pT3b–4	–	15	85	100

■ Tab. 19.2. Häufigkeit der Metastasierung in Abhängigkeit von Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad (RUTT 1985)

Stadium	Patienten (n)	Metastasen (%)
pTa G1–2	196	0,7
pT1 G1–2	59	13,9
pT1 G3	31	22,1

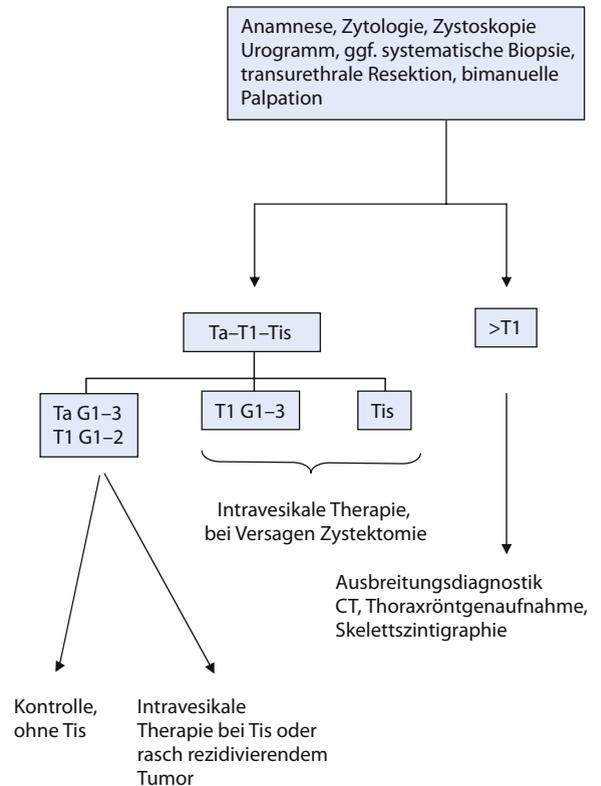
### 19.3 Diagnostik

*F. vom Dorp, M. Schenck, D. Zaak, H. Rübben*

Die Biologie des Urothelkarzinoms erklärt den unterschiedlichen Krankheitsverlauf bei Patienten mit demselben Tumorstadium. Die Diagnostik sichert einerseits das Vorliegen der Erkrankung und verfolgt des Weiteren das Ziel, Patienten mit unterschiedlicher Prognose voneinander abzugrenzen und diese einer stadien- und prognoseorientierten Therapie zuzuführen.

Um diesem Anspruch gerecht zu werden, galt das Hauptaugenmerk wissenschaftlicher Bemühungen der Identifizierung und Etablierung molekularbiologischer Markersysteme, die sowohl zur Primärdiagnostik, aber ebenso zur Nachsorge von Blasen tumorpatienten Gegenstand zahlreicher Studien wurden.

■ Abb. 19.9 zeigt eine schematische Darstellung der Diagnostik des oberflächlichen und fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms.



■ Abb. 19.9. Schematische Darstellung der Diagnostik des oberflächlichen und fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms

#### 19.3.1 Anamnese

Die Anamnese beinhaltet zunächst die Frage, ob Veränderungen des Miktionsverhaltens, wie Hämaturie, Dysurie, Strang- oder Pollakisurie, auffällig wurden. Ferner sollte in die Anamnese die Frage nach einem bereits bekannten Blasen tumor eingebunden werden, um den Primär- vom Rezidivtumor abzugrenzen. Die Frage nach Risikofaktoren, z. B. einer beruflich bedingten Kanzerogenexposition oder einem Nikotinabusus, bietet vorrangig die Möglichkeit, über den Entzug entsprechender Kanzerogene den Verlauf der Tumorerkrankung günstig zu beeinflussen.

#### 19.3.2 Zystoskopie und fraktionierte Gewebeentnahme

Standard in der Diagnostik und Nachsorge von Blasen tumorpatienten ist die Zystoskopie, die mit einer Sensitivität von >90% Tumoren der Harnblase detektiert (Sharma et al. 1999). Herr untersuchte 2002 die Sensitivität der zystoskopisch-zytologischen Diagnose in Korrelation zum histopathologischen Befund an 144 papillären Ta/T1-Tumoren. Im Rahmen der Zystoskopie wurden 93% aller histologischen Ta G1-Urotheltumoren bereits makroskopisch als solche erkannt. Durch die urinzytologische Untersuchung wurde die Sensitivität auf 99% gesteigert. Ta G3-Tumoren wurden in 59% aller Fälle im Rahmen der Zystoskopie korrekt beurteilt, die Urinzytologie steigerte die Genauigkeit auf 78%. T1-Tumoren wurden in 60% makroskopisch korrekt beurteilt, durch die kom-

binierte Urinzytologie wurde die Sensitivität auf 100% gesteigert (Herr et al. 2002).

Neben der Tumordetektion wird mittels fraktionierter Gewebeentnahme die Diagnose histopathologisch gesichert. Im Rahmen der transurethralen Resektion werden der exophytische Tumoranteil, die Tumorbasis und Anteile der Muskulatur getrennt zur histologischen Untersuchung eingesendet. Nur so kann sicher unterschieden werden, ob ein nichtinvasiver (Ta, T1, Tis) oder ein muskelinvasiver Tumor vorliegt.

#### 19.3.3 Urinzytologie und uringebundene Markersysteme

Die Urinzytologie kann sowohl an einer spontan gelassenen Urinprobe, aber ebenso als Spülzytologie im Rahmen der Zystoskopie durchgeführt werden. Ziel urinzytologischer Diagnostik ist die Detektion mäßig- und entdifferenzierter Urotheltumoren des Differenzierungsgrades G2/3. Die Sensitivität für dieses Tumorspektrum beträgt 75–80% für den G2- und 85–95% für den G3-Tumor (Rübben et al. 1979; Koss et al. 1985; Gregoire et al.

1997). Insbesondere für die Diagnostik des Carcinoma in situ, welches durch flaches und intraepitheliales Wachstum nicht selten der zytoskopischen Diagnostik entgeht, zeigt die Urinzytologie eine exzellente Treffsicherheit von 95%.

Die Sensitivität zytologischer Diagnostik zeigt eine ausgesprochene Korrelation zum Differenzierungsgrad des Tumors, wobei die Treffsicherheit mit zunehmender Entdifferenzierung ansteigt. Hochdifferenzierte Urotheltumoren des Grades G1 werden in weniger als 40% aller Fälle zytologisch erkannt (Murphy et al. 1990; Wiener et al. 1993). Die niedrige Sensitivität wird jedoch durch die geringe Progressionstendenz hochdifferenzierter Tumoren ausgeglichen.

Neben einer exzellenten Detektionsrate mittelgradig und entdifferenzierter Tumoren zeichnet sich die urinzytologische Diagnostik durch eine sehr hohe Spezifität aus, d. h. die Anzahl falsch positiver Befunde ist gering (Murphy et al. 1997; Koss et al. 1985; Glas et al. 2003)

Um die diagnostische Genauigkeit im hochdifferenzierten Tumorspektrum zu steigern, wurden zahlreiche uringebundene Markersysteme entwickelt und sowohl zur Primärdiagnostik als auch zur Tumornachsorge in mannigfaltigen Studien getestet.

Große Beachtung fand vor allem die Detektion des »bladder tumor antigen«, welches bei Patienten mit Blasen Tumoren im Urin als Schnelltest nachgewiesen werden kann.

Der BTA-Stat- bzw. der BTA TRAK-Test detektieren ein dem Komplementfaktor H verwandtes Protein im Urin. Dieses Protein weist eine hohe Sequenzhomologie zum normalen Komplementfaktor H auf (Kinders 1998). Sarosdy et al. (1997) untersuchten den BTA-Stat-Test im Vergleich zur Urinzytologie. Der BTA-Stat-Test erreichte eine Sensitivität von 57% für G1-Tumoren, 56% für G2-Tumoren und 95% für G3-Tumoren bei einer Spezifität von 95%. Diese jedoch wurde deutlich vermindert, wenn in die Kontrollgruppe Patienten mit Harnwegsinfekten, Urolithiasis oder einer BPH einbe-

rechnet wurden. Die Spezifität wird in diesen Fällen bis auf 33% reduziert. Dies und die Tatsache, dass immerhin nahezu 50% aller G2-Tumoren durch den Einsatz des BTA-Stat-Tests übersehen werden, lässt den klinischen Einsatz dieses Markersystems als nicht sinnvoll erscheinen (■ Tab. 19.3).

Die Arbeitsgruppen um Wiener et al. (1997) und Heicappel et al. (2000) kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Die Spezifität des BTA-Tests sinkt bei Patienten mit zahlreichen benignen urologischen Begleiterkrankungen, da der Test den normalen Komplementfaktor H ebenso detektiert, sodass vor allem solche Begleiterkrankungen, die mit einer Hämaturie einhergehen, falsch positive Resultate liefern.

Ein weiteres uringebundenes Markersystem, der NMP-22-Test, basiert auf dem Nachweis des »nuclear matrix protein«. Dieses Protein ist Bestandteil des Mitoseapparates und somit am Vorgang der Zellteilung beteiligt (Compton et al. 1993). Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem Urothelkarzinom signifikant höhere Werte als in gesunden Kontrollgruppen nachgewiesen werden konnten.

Die Arbeitsgruppe um Poulakis et al. (2001) untersuchte die diagnostische Genauigkeit des NMP-22-Tests an 406 Patienten mit histologisch gesichertem Urothelkarzinom der Harnblase. Der NMP-22-Test erreichte eine Sensitivität von 82% für die Erkennung des G1-Tumors, 89% für die Detektion des G2- und 94% für die Detektion des G3-Tumors. Die Spezifität, bestimmt in einer Kontrollgruppe aus 333 Individuen, erbrachte einen Wert von 68%. Diese steigt an, wenn Patienten mit Harnwegsinfekten und Dysplasien aus dem Kollektiv herausgenommen werden. In zahlreichen weiteren Studien wurde eine Sensitivität zwischen 47 und 100% erreicht (Soloway et al. 1996; Wiener et al. 1998; Ramakumar et al. 1999; Gutierrez Banos et al. 2001).

Eine neue Möglichkeit zur Detektion von Urothelkarzinomen im Urin ist die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und die Mikrosatellitenanalyse (Mao et

■ **Tab. 19.3.** Validität verschiedener Markersysteme in der Detektion des Urothelkarzinoms. (Nach Sarosdy et al. 1997; Wiener et al. 1997; Poulakis et al. 2001; Halling et al. 2002; Sarosdy et al. 2002)

Markersystem	Sensitivität (%)			Spezifität (%)
	G1	G2	G3	
BTA-Stat-Test	48–59	50–58	63–95	33–100
NMP-22	52–82	45–89	50–94	68–70
UroVysion	36–55	76–78	94–96	94–96
Zytologie	63	80	90	

al. 1996; Steiner et al. 1997). Hierzu werden fluoreszierende zentromerische und locuspezifische DNA-Proben eingesetzt, um Urothelzellen mit chromosomalen Anomalien zu detektieren, z. B. Aneuploidie oder Verlust der Heterozygotie. Die Urinproben werden ähnlich der Zytologie aufgearbeitet und nach Inkubation mit den entsprechenden Markern fluoreszenzmikroskopisch ausgewertet. Die Arbeitsgruppe um Halling et al. (2002) erzielte Sensitivitäten von 36% für G1-Tumoren, 76% für G2- und 96% für G3-Tumoren. Die Spezifität betrug 96%. Sarosdsy et al. (2002) erzielten vergleichbare Resultate.

In einer Untersuchung an 399 Patienten, die im Zeitraum von 1991-1996 aufgrund eines histopathologisch gesicherten Urothelkarzinoms der Harnblase behandelt wurden, wurde die diagnostische Genauigkeit der Urinzytologie ermittelt. Die Untersuchung ergab eine Sensitivität für G1-Tumoren von 63%, G2-Tumoren wurden mit einer Sensitivität von 80% und G3-Tumoren mit einer Sensitivität von 90% detektiert. Die Sensitivität über alle Differenzierungsgrade lag bei 77% (vom Dorp et al.; unpublizierter Datensatz).

Ein weiteres Protein, welches zur Detektion von Urotheltumoren eingesetzt wird, ist Survivin. Hierbei handelt es sich um ein Antiapoptoseprotein, welches von zahlreichen bösartigen Tumoren wie auch den Urothelkarzinomen exprimiert wird (Altieri et al. 2003).

Die bislang durchgeführten Studien waren durch geringe Fallzahlen gekennzeichnet. Es werden eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 100% bzw. 87% erreicht (Smith et al. 2001; Sharp et al. 2002). In Studien mit höheren Fallzahlen wird sich die Validität dieses Testverfahrens beweisen müssen.

Cytokeratine sind Zytoskelettproteine, deren Expression in Urothelkarzinomen in zahlreichen Studien bestimmt wurde. Hierbei handelt es sich um Cytokeratin 8, 18, 19, 20. Mit dem UBC-Test und dem Cyfra 21-1 stehen Urinestestverfahren zur Verfügung, die Cytokeratin 8, 18 und ein Fragment von Cytokeratin 19 im Urin detektieren. Die Detektion von Cytokeratin 20 bleibt der Immunhistochemie bzw. der RT-PCR vorbehalten. In bislang publizierten Studien wird über eine Sensitivität, stratifiziert über die Differenzierungsgrade, von 13–60% für G1-, 42–79% für G2- und und 35–75% für G3-Tumoren berichtet (Boman et al. 2002; Schroeder et al. 2004; Mungan et al. 2000).

### 19.3.4 Molekularbiologische Aspekte in der Diagnostik von Urothelkarzinomen

Die therapeutischen Optionen im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Tumorstadium sind trotz der Möglichkeit der Chemotherapie gering. In solchen Fällen ist

man bemüht, neue Entwicklungen im Bereich der Molekularbiologie zu nutzen, um Therapiealternativen zu erhalten.

Von Bedeutung ist hier die Expression von Wachstumsfaktorrezeptoren, wie z. B. die Expression des Rezeptors für den »epidermal growth factor«, den »vascular endothelial growth factor« oder die Expression von HER-2/neu.

Die Expressionsanalyse dieser Faktoren kann die Diagnostik des Urothelkarzinoms komplettieren, da bei einer deutlichen Überexpression die Möglichkeit einer zielgerichteten, sog. Targettherapie, besteht.

Die Arbeitsgruppe um Neal machte 1985 erstmals die Beobachtung, dass bei Blasenkarzinomen eine Überexpression des EGF-Rezeptors vorliegt. Diese Untersuchungen konnten in der Folgezeit bestätigt werden. Eine EGF-Rezeptor-Überexpression geht einher mit einem verkürzten rezidivfreien Überleben und mit einem verkürzten Gesamtüberleben (Neal 1985). Ebenso korreliert die EGF-Rezeptor-Expression mit einem schlechteren Differenzierungsgrad und mit einem fortgeschrittenem klinischen Stadium (Neal 1990; Chow 1997).

Das HER-2/neu-Onkogen kodiert für ein transmembranäres Glykoprotein, welches zu der bereits angesprochenen EGF-Rezeptor-Familie gehört. Initial wurde die klinische Bedeutung einer HER-2-Überexpression für invasive Mammakarzinome beschrieben, die mit einer schlechten Prognose korrelierten. Die HER-2/neu-Expression in Urothelkarzinomen ist zahlreich untersucht, die Ergebnisse sind jedoch insgesamt als heterogen zu bezeichnen. Die Arbeitsgruppe um Gandour-Edwards untersuchte 39 Blasen tumorpräparate auf eine Expression von HER-2/neu. Es konnte gezeigt werden, dass entdifferenzierte und muskelinvasive Urothelkarzinome in 71% eine deutliche Expression von HER-2/neu aufwiesen.

Die Arbeitsgruppe um Krüger untersuchte 2002 138 Zystektomiepräparate. 57 dieser Tumoren (41%) zeigten eine deutliche HER-2/neu-Überexpression. Eine Korrelation zwischen HER-2-Überexpression und dem Lymphknotenstatus konnte nicht gefunden werden. Patienten mit HER-2-Überexpression zeigten ein signifikant kürzeres krankheitsbezogenes Überleben ( $p=0,034$ ).

Neben den Wachstumsfaktorrezeptoren sind ebenso Onkogene an der Entstehung des Urothelkarzinoms beteiligt. Onkogene der Ras-Familie scheinen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung und der Progression von Harnblasenkarzinomen zu spielen. Zur Familie der Ras-Onkogene zählen H-, K- und N-Ras. Alle kodieren für dasselbe p21-Genprodukt. H-Ras-Mutationen treten häufiger auf als solche von K- oder N-Ras. Eine Mutation von H-Ras wurde erstmals in der humanen Harnblasenkarzinomzelllinie T24 detektiert.

Die initial hohen Erwartungen bezüglich der H-Ras-Mutationsrate wurden zunächst nicht erfüllt. In den ersten Analysen unkultivierter Blasen Tumoren wiesen nur etwa 10% eine Mutation des H-Ras-Gens auf (Fujita et al. 1985). Jüngere Untersuchungen zeigten jedoch eine signifikant höhere Mutationsrate. Fitzgerald und Kollegen berichteten, dass H-Ras-Mutationen in 44% aller Urinsedimente mit Urothelkarzinomen nachgewiesen werden können. Die Arbeitsgruppe um Czerniak konnte H-Ras-Mutationen im Codon 12 in 45% aller untersuchten Blasen tumorpräparate nachweisen. Przybojewska et al. (2000) zeigten mittels Polymerasekettenreaktion (PCR), dass H-Ras Mutationen in 84% aller untersuchten Tumoren vorlagen.

### 19.3.5 Ausscheidungsurogramm und Sonographie

Die Ausscheidungsurographie wird zur Abklärung einer Mikro- oder Makrohämaturie durchgeführt, gehört aber ebenso zur präoperativen Diagnostik bei gesichertem Tumor der Harnblase, da in 3% aller Fälle urotheliale Zweitumoren des oberen Harntraktes auftreten. Diese werden als Füllungsdefekte der Harnleiterpassage sichtbar. Des Weiteren lässt sich durch das Urogramm und durch die Sonographie ein Aufstau der oberen Harnwege ausschließen. Bei gefüllter Blase können mittels perkutaner Sonographie exophytische Blasen tumoren detektiert werden. Ab einem Durchmesser von 2,5 cm erlaubt die Sonographie den Nachweis pelviner und lumbaler Lymphknotenmetastasen sowie ferner den Nachweis einer hepatischen Filiarisierung.

### 19.3.6 Bimanuelle Palpation

Die bimanuelle Palpation wird in Narkose durchgeführt. Sofern der Patient nicht außergewöhnlich adipös oder im

kleinen Becken voroperiert ist, lässt sich anhand dieser Methode eine Fixation des Tumors im kleinen Becken (Stadium T4b) ausschließen.

### 19.3.7 Ausbreitungsdiagnostik des fortgeschrittenen, muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Etwa 20–30% aller Patienten mit einem Urothelkarzinom weisen bei der Erstdiagnose einen fortgeschrittenen, d. h. muskelinvasiven Tumor auf (T2–4 N0/+ M0/+). In diesen Fällen ist eine weiterführende Diagnostik durchzuführen, um das therapeutische Procedere festzulegen.

Die Arbeitsgruppe um Walmeroth untersuchte im Rahmen einer Autopsiestudie das Auftreten von Metastasen bei 367 Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (Tab. 19.4). Metastasen wurden in 251 Patienten (68%) gefunden, wobei sich kein statistischer Unterschied zwischen der Metastasierungstendenz verschiedener histologischer Tumorentitäten zeigte (Walmeroth et al. 1998).

Lymphknotenmetastasen wurden bei 215 Patienten (59%) nachgewiesen, die in 92% einem perivesikalen bzw. einem pelvinen Lymphknotenbefall entsprachen. Metastasen in retroperitonealen, abdominalen, thorakalen oder zervikalen Lymphknoten waren in 96% aller Fälle mit einem ausgedehnten Befall der perivesikalen oder pelvinen Lymphknoten assoziiert. Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen und dem Vorhandensein von Fernmetastasen. Diese lagen zu 47% in der Leber, zu 45% in der Lunge, zu 32% im Skelettsystem, zu 19% im Peritoneum und in 16% der Fälle im Bereich der Pleura vor. Sonstige Metastasen wurden im Bereich der Niere und Nebenniere sowie im Intestinum entdeckt. Bei 36% der Patienten, die in kurativer Absicht einer radikalen Zystektomie unterzogen wurden, lag eine Organmetastasierung vor.

Tab. 19.4. Histologie und lokales Tumorstadium bei 367 Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom (Nach Walmeroth et al. 1999)

Histologie	Lokales Tumorstadium			
	pT2	pT3a	pT3b	pT4
TCC	11	27	61	138
Plattenepithelkarzinom	1	4	5	18
Adenokarzinom	1	0	2	1
Kleinzelliges Karzinom	1	1	0	4
Sarkomatoides Karzinom	0	1	3	2

### 19.3.8 Präoperatives Lymphknoten-Staging – Detektion des Sentinel-Lymphknotens

#### Hinweis

Der Lymphknotenstatus bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom gilt als wesentlicher Prognosefaktor für das Überleben des Patienten (Otto et al. 1999).

Die Arbeitsgruppe um Stein et al. (2003) untersuchten 1054 Patienten, von denen 244 Patienten einen positiven Lymphknotenbefund aufweisen auf 5-/10-Jahres-Rezidivfreiheit und 5- und 10-Jahres-Überleben. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die 810 Patienten mit negativem Lymphknotenbefund. 78 bzw. 75% zeigten ein rezidivfreies 5-/10-Jahres-Überleben, die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate lag bei 69 bzw. 48%. Im Gegensatz hierzu zeigte die Gruppe mit positivem Lymphknotenbefund eine rezidivfreie 5-/10-Jahres-Überlebensrate von 35 bzw. 34% und ein 5-/10-Jahres-Überleben von 30 bzw. 23% ( $p < 0,0001$ ).

Signifikante prognostische Relevanz besaß des Weiteren das histopathologische Tumorstadium. Patienten mit organbegrenztem Tumor und positivem Lymphknotenstatus zeigten ein rezidivfreies 5-/10-Jahres-Überleben von 46 und 44%, hingegen Patienten mit extravasikalem Tumorwachstum und positivem Lymphknotenstatus von 30% ( $p = 0,003$ ). Zusätzlich war die Anzahl positiver Lymphknoten von prognostischer Bedeutung. Bei Nachweis einer lymphogenen Metastasierung in 8 oder weniger Lymphknoten betrug das rezidivfreie 10-Jahres-Überleben 40%, verglichen mit nur 10% bei Nachweis einer lymphogenen Metastasierung in mehr als 8 Lymphknoten ( $p = 0,002$ ).

Im Rahmen der radikalen Zystektomie werden die regionalen Lymphknoten der Fossa obturatoria entfernt, wobei letztlich nicht geklärt ist, ob diese Lymphknotendissektion das Überleben der Patienten verbessert oder lediglich das Staging komplettiert.

Die derzeitigen radiologischen Techniken zur Detektion von Lymphknotenmetastasen zeigen keine ausreichende Treffsicherheit. So erbrachte eine Studie an 164 Patienten, bei denen die Indikation zur radikalen Zystektomie gestellt wurde, dass von 19 histopathologisch gesicherten positiven Lymphknoten lediglich 2 durch präoperative Computertomographie detektiert werden konnten (Voges et al. 1989).

Durch Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erhält der Beurteiler neben der Morphologie ebenso Aufschluss über die Vitalität durch Visualisierung metabolischer Prozesse. Vorteil der PET-Technik ist die Tatsache, dass die wichtigsten biochemischen

Atome – Kohlenstoff ( $^{11}\text{C}$ ), Sauerstoff ( $^{15}\text{O}$ ), Stickstoff ( $^{13}\text{N}$ ) und Fluor ( $^{18}\text{F}$ ) – als Radionuklide zur Verfügung stehen.

Um den Einsatz der PET-Technik im Rahmen des nicht invasiven Lymphknotenstaging zu untersuchen, führte die Arbeitsgruppe von Bachor et al. (1999) eine Studie an 64 Patienten durch. Von 21 Patienten mit histologisch gesichertem positivem Lymphknotenbefund wurden mittels PET 14 korrekt identifiziert. Von 43 Patienten ohne lymphogene Metastasierung wurden durch PET 37 als solche erkannt. Dies ergibt eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 86%.

Die Arbeitsgruppe von Simms et al. (2001) untersuchte die Wertigkeit der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -C595-Immunszintigraphie zur Detektion und zum Staging von Patienten mit Harnblasenkarzinomen. C595 ist ein IgG-Antikörper, der Epitope des urothelialen MUC1 erkennt. MUC1 ist ein Glykoprotein, welches auf einer Vielzahl epithelialer Oberflächen, u. a. auch auf dem Urothel, nachzuweisen ist. In bösartigen Tumoren der Brust, des Kolons und der Harnblase wird MUC1 falsch glycosyliert, sodass es sich strukturell von nicht onkologisch verändertem MUC1 deutlich unterscheidet.

Von 20 Patienten mit histopathologisch gesichertem Tumor der Harnblase wurden durch die Immunszintigraphie 16 korrekt identifiziert. In 3 Fällen zeigt die Immunszintigraphie einen auffälligen Lymphknotenbefund, der durch anschließende Lymphknotendissektion bestätigt werden konnte.

Das durch Cabanas (1977) erstmals eingeführte Konzept des anatomisch definierten »sentinel node« besagt, dass die lymphatische Drainage eines Tumors zunächst zu einem für jeden Patienten individuellen Lymphknoten verläuft und sich von dort aus auf weitere Lymphknoten ausbreitet. Der Tumorstatus des »sentinel node« wäre somit repräsentativ für das gesamte Lymphknotenareal.

Sherif et al. (2001) untersuchten 13 Patienten, bei denen aufgrund eines muskelinvasiven bzw. entdifferenzierten oberflächlichen (T1 G3-) Urothelkarzinoms die Indikation zur radikalen Zystektomie gestellt wurde. Vor der radikalen Zystektomie wurde eine radioaktive Tracersubstanz transurethral an 4 Stellen in die Tumorumgebung injiziert, und im Anschluss daran wurde eine Szintigraphie durchgeführt. Bei 11 Patienten konnte ein Sentinel-Lymphknoten detektiert werden, der in 8 Fällen präoperativ szintigraphisch dargestellt werden konnte, in 3 Fällen wurde der »sentinel node« durch präoperative Injektion eines Farbstoffes bzw. durch eine handgeführte  $\gamma$ -Kamera identifiziert. 4 Patienten zeigten einen positiven Sentinel-Lymphknoten, wobei alle weiteren entfernten Lymphknoten, im Median 8, tumorfrei waren. Nur einer der positiven Sentinel-Lymphknoten war in der Fossa obturatoria lokalisiert, die verblei-

benden 3 Lymphknoten waren in der Blasen Umgebung oberhalb der Bifurkation der V. iliaca communis und in der Beckenregion medial der Fossa obturatoria lokalisiert.

Weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven müssen Aufschluss darüber geben, ob die derzeitigen anatomischen Grenzen der Lymphknotendisektion noch adäquat sind.

### 19.3.9 Diagnostik von Organmetastasen

Etwa 50% der Fernmetastasen bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom treten in der Leber auf. Die Sonographie der Leber zeigt eine fast 100%ige Sensitivität zur Detektion von Raumforderungen bei einer Spezifität von 75% (Vlachos et al. 1990). Neben der Sonographie stellt die Computertomographie mit einer hohen Treffsicherheit ein probates diagnostisches Mittel dar (Kuroda et al. 2002), welches vor allem bei sonographisch unklaren Raumforderungen eingesetzt werden sollte. Mit 45% stellt die Lunge ein ebenso häufiges Metastasierungsziel dar.

Die Arbeitsgruppe von Kuroda et al. (2002) untersuchte 351 Patienten, die einer radikalen Zystektomie unterzogen wurden. Bei 8 Patienten wurden Lungenmetastasen nachgewiesen, die in 7 Fällen durch eine Röntgenuntersuchung des Thorax korrekt detektiert wurden. Patienten, die in kurativer Absicht therapiert werden, sollten zum Ausschluss einer ossären Metastasierung eine Knochenszintigraphie erhalten, die mit einer Sensitivität von 95% bei einer Spezifität von 85% ossäre Metastasen darstellen kann (Pedrazzini et al. 1996).

### 19.3.10 Pathologische Diagnostik

Die pathologische Diagnostik umfasst zunächst eine genaue Beschreibung des beurteilten pathologischen Materials, wie Tumorzahl und Tumorlokalisation, die größte Tumorausdehnung und der makroskopische Tumortyp, Zystektomie oder Blasenteilresektat, mitentfernte Organe sowie die Länge von entfernten Ureteren und Urethraanteilen.

Folgende Strukturen werden eingebettet:

- urethrale Resektionsfläche sowie Resektionsflächen der Ureteren, bei Blasenteilresektionen die seitlichen Resektionsflächen,
- beide Ureterostien,
- Trigonum,
- rechte und linke Seitenwand,
- Blasescheitel,
- alle tumorösen oder tumorverdächtigen Läsionen jeweils mit gesamter Wand,

- beim Mann jeweils 3 Blöcke aus dem rechten und linken Prostatalappen sowie die prostatistische Harnröhre,
- sämtliche Lymphknoten getrennt nach Stationen.

### 19.3.11 Pathologische Begutachtung und Dokumentation

Der pTNM-Formel wird »y« vorangesetzt, wenn eine präoperative Radiatio und/oder Chemotherapie vorangegangen ist. Bei Vorliegen mehrerer synchroner Karzinome wird bei der pTNM-Klassifikation der am weitesten fortgeschrittene Tumor berücksichtigt und der pT-Kategorie entweder »m« für multipel oder die Zahl synchroner Karzinome in Klammern hinzugefügt. Dabei werden papilläre Karzinome (invasiv und nicht invasiv) und nicht papilläre invasive Karzinome gezählt. Das Vorkommen zusätzlicher In-situ-Karzinome wird durch den Zusatz »is« angezeigt. Fakultativ kann das Vorkommen ausschließlich von Mikrometastasen (2 mm) durch Zusatz von »mi« zu pN oder pM angegeben werden. Isolierte (disseminierte) Tumorzellen in Knochenmarkbiopsien werden mit »i« gekennzeichnet (UICC 1993).

## 19.4 Therapie des oberflächlichen Urothelkarzinoms der Harnblase (Ta/T1 N0 M0)

*G. Lümmen, D. Jocham, C. Stief, H. Rübber*

### 19.4.1 Therapieziele

In der Behandlung des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms wird ein tumorfreies Überleben, möglichst unter Erhalt einer funktionsfähigen Harnblase, angestrebt.

### 19.4.2 Therapiekonzept

Die Therapiekonzepte sind abhängig vom Tumorstadium und dem Differenzierungsgrad des Tumors, die zusammengenommen die Progressionswahrscheinlichkeit des Tumors bedingen. Durch die transurethrale Resektion des Blasentumors wird eine Diagnosestellung möglich bei gleichzeitig kompletter Resektion des Tumors. Zeigt die histopathologische Beurteilung eine Infiltration oder einen mäßiggradig (G2) oder schlecht differenzierten (G3) Tumor oder ist die Resektion zystoskopisch nur fraglich vollständig, erfolgt eine Nachresektion nach 1–4 Wochen, wenn nicht ohnehin die Indikation zur Zystektomie gegeben ist.

Im Anschluss an eine TUR-B kann sich eine adjuvante intravesikale Behandlung anschließen. Die Wirksamkeit

der intravesikalen Therapie beschränkt sich auf die Reduktion der Rezidivhäufigkeit um 20 bis maximal 40% und eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls. Eine Senkung des Progressionsrisikos ist für die intravesikale Chemotherapie nicht belegt und für die BCG-Behandlung fraglich. Zur Rezidivprophylaxe gibt es kein Zytostatikum der 1. Wahl; üblich sind in Deutschland Mitomycin-C und Doxorubicin sowie zur Immuntherapie die BCG-Stämme Connaught, Tice und RIVM.

Die Indikation zur Rezidivprophylaxe stellt sich in der Regel nicht bei vollständig resezierten primären pTa G1-Karzinomen. Bei diesen Tumoren besteht nahezu kein Risiko einer Tumorprogression oder Metastasierung, die Prognose der Patienten wird durch das Auftreten eines Rezidivs nicht verschlechtert.

Patienten mit häufig rezidivierenden pTa-Tumoren oder pT1 G1–2-Tumoren können einer adjuvanten Behandlungsmaßnahme zugeführt werden.

Patienten mit einem primären pT1 G3-Karzinom oder rezidivierenden pT1 G2-Tumoren weisen ein hohes Risiko der Tumorprogression und Metastasierung auf. Aus diesem Grund sollten diese Patienten bei Nichtansprechen der Instillationsbehandlung innerhalb von 3 Monaten der radikalen Zystektomie zugeführt werden.

Die radikale Zystektomie beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom sollte vor dem Hintergrund fehlender prospektiver randomisierter Studien Patienten mit einem hohen Risiko der Tumorprogression vorbehalten bleiben. Dies sind Patienten mit rezidivierenden T1 G2-Tumoren und Patienten mit Tis sowie T1 G3-Tumoren, die unter einer topischen Therapie nach vollständiger TUR innerhalb von 3 Monaten nicht in eine komplette Remission zu überführen sind.

Die Radiochemotherapie ist der alleinigen Radiotherapie überlegen und stellt für ein hochselektionsiertes Patientengut (R0-Resektion, Blasenkapazität >500 ml) ein alternatives Verfahren dar.

### 19.4.3 Transurethrale Tumorresektion (TUR)

#### Indikationen

Die Indikation zur transurethralen Tumorresektion (TUR) besteht beim Primärtumor und beim Tumorrezidiv einerseits als kurativer Ansatz und andererseits in der Bestimmung des lokalen Tumorstadiums. Bei der TUR werden der Exophyt, dann die Tumorbasis inklusive Blasenwandmuskulatur und die Tumorränder getrennt reseziert und histopathologisch diagnostiziert. Dies ermöglicht eine Beurteilung des Tumors sowie der benachbarten Areale im Hinblick auf eine Tumorfiltration und begleitende Dysplasien. Zeigt die histopathologische Beurteilung eine Infiltration oder einen mäßiggradig (G2) oder schlecht differenzierten (G3)

Tumor oder ist die Resektion zystoskopisch nur fraglich vollständig, erfolgt eine Nachresektion nach 1–4 Wochen, wenn nicht ohnehin die Indikation zur Zystektomie gegeben ist.

#### Therapieresultate

Die Therapieresultate einer alleinigen TUR lassen Unterschiede im Hinblick auf die 5-Jahres-Überlebensrate, Metastasierungs-, Progressions- und Rezidivrate in Abhängigkeit von Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad des Tumors erkennen (■ Tab. 19.5–19.7). Patienten mit oberflächlichen Blasentumoren stellen demzufolge kein einheitliches Kollektiv dar, sondern weisen in Abhängigkeit von Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad des Tumors eine deutlich unterschiedliche Prognose auf. Die korrigierten Überlebensraten der Patienten mit nicht invasiven oder gut- bis mittelgradig differenzierten Tumoren (Ta G1–3, T1 G1–2) liegen 5 Jahre nach TUR zwischen 81 und 96%. Eine ungünstigere Prognose zeigen Patienten mit T1 G3-Karzinomen (■ Tab. 19.5).

In einer Analyse zur Metastasierung superfizieller Blasentumoren wurden 286 Patienten aufgenommen, die folgende Bedingungen erfüllten: histologisch gesichertes Karzinom Ta/T1 G1–3, Entwicklung mindestens eines Rezidivs des gleichen oder eines günstigeren Stadiums als der Primärtumor, fehlende lokale Tumorprogression. So wurde eine Unterschätzung des Ausgangsstadiums unwahrscheinlich gemacht. Eine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung kann daher dem Ausgangsstadium des Tumors zugeschrieben werden.

Die Analyse zeigt, dass nicht invasive Tumoren (pTa), gleichgültig welcher Differenzierung, in weniger als 1% der Fälle zur Metastasierung führen: 99,3% dieser Patienten überlebten 5 Jahre metastasenfremd; alle Patienten wurden ausschließlich durch eine transurethrale Resektion behandelt. Demgegenüber ist bei einer Infiltration in die Lamina propria mit einer Metastasierung in 14–22% der Fälle zu rechnen.

Bei der Mehrzahl der Low-risk-Tumoren (Ta G1) entwickelt sich eine Metastasierung nicht primär, sondern ist die Folge einer lokalen Tumorprogression. Daher ist das zentrale Problem dieser Patientengruppe das progrediente Rezidiv, das nach alleiniger TUR 4% beträgt. Bei T1 G1–2-Tumoren steigt die Rate der progredienten Rezidive auf 19% (■ Tab. 19.5).

Das Auftreten der Tumorprogression verschlechtert die Prognose der Patienten, vor allem in der Gruppe der T1 G3-Tumoren (■ Tab. 19.6).

Wie aus den Resultaten zur alleinigen TUR hervorgeht, lassen sich verschiedene Tumorentitäten mit unterschiedlicher Prognose hinsichtlich der Überlebensrate, der Progressions- und Metastasierungs-wahrscheinlichkeit erkennen. Sind die Behandlungsergebnisse für den gut

differenzierten, die Lamina propria nicht infiltrierenden pTa-Tumor gut, so ist die TUR als alleinige Maßnahme für schlecht differenzierte, die Lamina propria infiltrierende Blasen Tumoren nicht ausreichend.

**Tab. 19.5.** Korrigierte 5-Jahres-Überlebensraten und Progression von Patienten mit primären oberflächlichen Blasenkarzinomen in Abhängigkeit von Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad nach TUR (RUTT 1985)

Stadium	Patienten (n)	5-Jahres-Überlebensrate (%)	Progression (%)
pTa G1–2	1685	96	4,1
pT1 G1–2	596	81	18,8
pT1 G3	437	64	31,4

**Tab. 19.6.** Korrigierte 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit oberflächlichen Harnblasenkarzinomen (pTa/pT1) in Abhängigkeit von der Tumorprogression

Stadium	Patienten (n)	5-Jahres-Überlebensrate (%)	
		Progression	
		Ja	Nein
pTa G1–2	1685	93	95
pT1 G1–2	485	79	83
pT1 G3	365	39	68

**Tab. 19.7.** Korrigierte 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom in Abhängigkeit von der Rezidivhäufigkeit

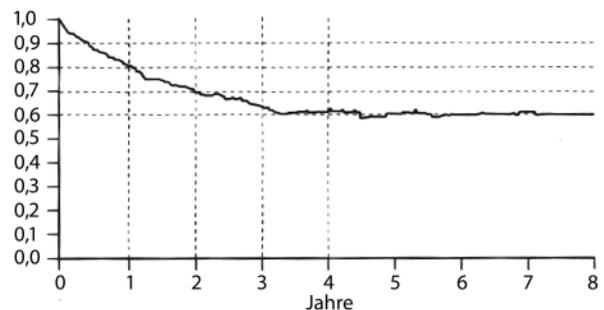
Stadium	Patienten (n)	5-Jahres-Überlebensrate (%)	
		Rezidiv	
		Ja	Nein
pTa G1–2	1685	94	94
pT1 G1–2	485	80	81
pT1 G3	365	53	73

Insbesondere die T1 G3-Tumoren haben ein erhebliches Risikopotenzial. Im Rahmen des Harnwegstumorregisters Essen ist der Langzeitverlauf nach alleiniger transurethraler Resektion von T1 G3-Harnblasenkarzinomen dokumentiert. Im Vergleich zur allgemeinen Lebenserwartung zeigt sich ein Unterschied von 40% zu Ungunsten der Blasenkarzinompatienten. Der Kurvenverlauf zeigt deutlich, dass dieser Unterschied quoad vitam bereits im Zeitraum nach 3 Jahren eintritt und hier abgeschlossen ist. Dies bedeutet, dass sich das Schicksal der Patienten innerhalb der ersten 2–3 Jahre nach Diagnosestellung entscheidet (Abb. 19.10).

Stratifiziert man die Therapieergebnisse nach den verschiedenen Altersgruppen, so findet sich kein signifikanter Unterschied. Bei der höheren Lebenserwartung jüngerer Patienten ( $\leq 60$  Jahre) muss das Risiko einer tumorbedingten Todesrate von mehr als 30% besonders kritisch bewertet werden. Tab. 19.8 zeigt die Rezidivhäufigkeit oberflächlicher Harnblasenkarzinome in Korrelation zum Therapieverfahren.

### Indikation zur Re-TUR

Die Rate positiver Nachresektate ist abhängig vom Operateur (Brausi et al. 2002), vom Rezidivstatus, der Multiplicität und dem Tumorstadium (Herr 1999; Dalbagni et al. 2002). Ein Residualtumor fand sich in kleinen Serien bei bis zu 90% der nachresezierten Patienten (Tab. 19.9). Eine große Studie der EORTC berichtet über Residualtumoren in 3–46% der Fälle (Brausi et al. 2002).



**Abb. 19.10.** Harnblasenkarzinom T1 G3 (n=404): korrigiertes Überleben nach alleiniger TUR

**Tab. 19.8.** Rezidivhäufigkeit oberflächlicher Harnblasenkarzinome in Korrelation zum Therapieverfahren (RUTT 1985)

Therapie	Patienten (n)	Rezidivhäufigkeit nach 5 Jahren (%)	
		pTa G1	pT1 G2–3
TUR	1353	52	78
Blasenwandteilresektion	285	48	60

■ **Tab. 19.9.** Häufigkeiten von Residualtumoren bei nachresezierten Patienten (<sup>1</sup>nur T1-Tumoren)

Ta/T1 (n)	Residualtumor (n)	Autor
15 <sup>1</sup>	14	Dalbagni et al. 2002
110	40	Schips et al. 2002
2410	3-46%	Brausi et al. 2002 <sup>a</sup>
96	72	Herr et al. 1999
46 <sup>1</sup>	20	Klän et al. 1991

<sup>a</sup> Nur Brausi gibt die Zahlen in Prozent an, die anderen Autoren in n.

Die Indikation zur Re-TUR besteht bei T1-Tumoren sowie bei Ta-Tumoren, wo eine komplette Tumorsektion in der Erstresektion nicht möglich war (Otto et al. 2003).

#### 19.4.4 Radikale Zystektomie

##### Indikationen

Die radikale Zystektomie sollte vor dem Hintergrund fehlender prospektiver randomisierter Studien Patienten mit einem hohen Risiko der Tumorprogression vorbehalten bleiben. Dies sind Patienten mit rezidivierenden T1 G2-Tumoren und Patienten mit Tis sowie T1 G3-Tumoren, die unter einer topischen Therapie nach vollständiger TUR innerhalb von 3 Monaten nicht in eine komplette Remission zu überführen sind.

##### Therapieresultate

Wie aus den Daten des Harnwegstumorregisters Essen hervorgeht, beträgt die korrigierte 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit primären oberflächlichen Blasenkarzinom Ta 96%, bei T1 G1/2-Tumoren 81% und bei T1 G3-Tumoren 64% nach alleiniger TUR. Eine hohe Tumorprogressionsrate haben somit Patienten mit pT1 G3-Tumoren. 36% der Patienten sterben innerhalb von 5 Jahren an ihrem Tumor. Die Häufigkeit der Metastasierung bei Patienten mit pT1 G3-Tumoren, die mindestens ein Rezidiv des gleichen oder eines günstigeren Stadiums als der Primärtumor aufweisen, beträgt 22%.

Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die Untersuchung von Kaubisch et al. (1991), die eine Tumorprogressionsrate von 50% bei Patienten mit pT1 G3-Tumoren feststellten. Die korrigierte 3-Jahres-Überlebensrate in diesem Kollektiv betrug 50% (■ Tab. 19.10). Herr (2000) berichtet von 125 Patienten mit pT1 G3-Tumoren über

einen Zeitraum von 15 Jahren, von denen 39% eine Progression erlitten und 26% tumorspezifisch starben.

In einer retrospektiven Analyse untersuchten Smith u. Whitmore (1981) 662 Patienten, die infolge eines Harnblasenkarzinoms radikal zystektomiert und pelvin lymphadenektomiert wurden, im Hinblick auf eine lymphogene Metastasierung. 59 der 662 Patienten hatten ein oberflächliches Harnblasenkarzinom (Tis/pTa). Nur 2 von 59 Patienten (3%) hatten eine histologisch nachgewiesene lymphogene Metastasierung.

Eine primäre lymphogene Metastasierung bei oberflächlichen Harnblasenkarzinomen (pT1/Tis) ist mit weniger als 5% selten.

Malkowicz et al. (1990) führten die radikale Zystektomie bei 81 oberflächlichen Harnblasenkarzinomen durch, die durch transurethrale Tumorsektion und eine topische Therapie nur unzureichend therapiert werden konnten. Die korrigierte 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit pTa-Tumoren betrug 100%, für pT1-Tumoren 80%, für pT1-Tumoren mit begleitendem Carcinoma in situ 78% und für Patienten mit primärem Carcinoma in situ 85%.

Die operativ bedingte Mortalitätsrate lag bei 3%; Smith u. Whitmore (1981) ermittelten eine perioperative Mortalitätsrate von 7% bei insgesamt 662 Patienten.

Stöckle et al. (1986) untersuchten im Rahmen einer retrospektiven Analyse den Einfluss der radikalen Zystektomie nach Erstdiagnose eines oberflächlichen Harnblasenkarzinoms pT1 auf die 5-Jahres-Überlebensrate. Hierbei zeigt sich eine korrigierte 5-Jahres-Überlebensrate von 89% bei 55 Patienten mit histologisch nachgewiesenen Harnblasenkarzinomen pT1. Die im Rahmen der radikalen Zystektomie durchgeführte pelvine Lymphadenektomie zeigte nur bei 2% der Patienten eine generalisierte Erkrankung mit einem Lymphknotenbefall. Die Resultate entsprechen den Ergebnissen von Smith u. Whitmore.

Stöckle et al. korrelierten daraufhin die 5-Jahres-Überlebensrate nach Zystektomie und Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms pT1 mit den Resultaten einer verzögerten Zystektomie, die nach Auftreten eines Rezidivs eines pT1-Harnblasenkarzinoms durchgeführt wurde. Auf diese Gruppe entfielen 18 Patienten. Die korrigierte 5-Jahres-Überlebensrate betrug nur 60%.

Über vergleichbare Ergebnisse berichtet Herr (2001), der den Einfluss einer frühzeitigen Zystektomie (innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnose eines T1 G3-Tumors) mit einer verzögerten Zystektomie (nach 2 Jahren nach Erstdiagnose) hinsichtlich des Überlebens verglich. Patienten, die nach initialer BCG-Therapie ein oberflächliches Harnblasenkarzinomrezidiv entwickelt hatten, überlebten nach einer medianen Nachsorge von 96 Monaten nach frühzeitiger Zystektomie in 92% der Fälle im Vergleich zu 56% der verzögert zystektomierten Patienten. Diejenigen Patienten, die nach initialer BCG-

■ **Tab. 19.10.** Tumorprogression und korrigierte 3-Jahres-Überlebensrate (3-JÜR) bei Patienten mit pT1-Harnblasenkarzinom nach alleiniger TUR. (Nach Kaubisch et al. 1991)

Stadium	Patienten (n)	Tumorprogression (%)	Korrigierte 3-JÜR (%)	Nachsorge (Monate)
pT1 G1	10	0	100	78
pT1 G2	23	22	62	78
pT1 G3	18	50	50	78

Therapie einen Tumorprogress entwickelt hatten, zeigten eine Überlebensrate von 41% der früh zystektomierten gegenüber 18% der verzögert zystektomierten Patienten.

Insgesamt ist die Datenlage zur Zystektomie beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom im Vergleich zur TUR und adjuvanter topischer Therapie hinsichtlich des tumorfreien Überlebens nicht eindeutig. Das krankheitspezifische 5-Jahres-Überleben lag nach Einsatz einer konsequenten Maintenance-Therapie mit BCG bei 80 bzw. 88% (Serretta et al. 2004; Patard et al. 2001), wobei in einzelnen Untersuchungen wie von Thalmann et al. (2004) über eine mit 69% deutlich geringere 5-Jahres-Überlebensrate berichtet wurde.

Hinsichtlich der Zystektomie sind die Daten ebenfalls variabel. Die Untersuchungen von Stein et al. (2001) belegen bei 402 Patienten, die mit oberflächlichen Harnblasenkarzinomen zystektomiert wurden, ein 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben von 83% bei einer perioperativen Mortalität von 2,8%.

#### 19.4.5 Blasenteilresektion

Bei der Blasenteilresektion wird der Blasen-tumor mit einer umgebenden Blasenmanschette, die gesamte Blasenwand miterfassend, durch Schnittoperation entfernt. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Blasenteilresektion beträgt für pTa-Tumoren annähernd 100%, für pT1-Tumoren 79% (Brannan et al. 1978; Cummings et al. 1978). Eine aktuelle Arbeit belegt diese Daten, in der das 5-Jahre-krankheitsfreie Überleben für Patienten mit einem maximal pT1-Tumor mit 100% angegeben wird (Holzbeierlein et al. 2004).

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse des Harnwegstumorregisters Essen ist die Blasenteilresektion mit der transurethralen Tumorresektion bei Patienten mit oberflächlichen Harnblasenkarzinomen verglichen worden (■ Tab. 19.8). Der offensichtliche Vorzug der Blasenteilresektion in der Gruppe der T1-Karzinome ist am ehesten durch die verbesserte diagnostische Treffsicherheit im Vergleich zur TUR zu erklären.

Aufgrund der verbesserten transurethralen Resektions-technik und der zu erwartenden Rezidivhäufigkeit, die

durch die Blasenteilresektion nicht eingeschränkt werden kann, besteht heute nahezu keine Indikation für diese Therapiemaßnahme, allenfalls beim solitären Tumor am Blasendach oder als Divertikulektomie beim Divertikelkarzinom.

#### 19.4.6 Strahlentherapie und Radiochemotherapie

Die perkutane Hochvoltstrahlentherapie hat sich zur Rezidivprophylaxe und zur Verbesserung der Überlebensraten nicht durchgesetzt; randomisierte Studien fehlen (Varkarakis 1974; Rübben et al. 1984). Selbst unter Berücksichtigung einer Selektion prognostisch ungünstiger Patienten zu Lasten der Strahlentherapie ist ein Vorteil der adjuvanten perkutanen Strahlentherapie nicht erkennbar. Die korrigierte 3-Jahres-Überlebensrate ist im Vergleich zur alleinigen transurethralen Tumorresektion nicht signifikant unterschiedlich (Rübben et al. 1984).

Die interstitielle Strahlentherapie durch Radiumimplantation konnte die korrigierte 5-Jahres-Überlebensrate nicht signifikant verbessern; sie beträgt 80% nach Strahlenbehandlung und 73% nach alleiniger TUR (Wurf-Messing u. van der Hop 1981). Randomisierte Vergleiche fehlen. Diese Form der Strahlentherapie hat sich trotz der günstigen Therapieresultate, offensichtlich bedingt durch die geringe Praktikabilität, an anderen Zentren nicht durchsetzen können.

Im randomisierten Vergleich ist die definitive Strahlentherapie der Radiochemotherapie unterlegen. Die Radiochemotherapie ist ein multimodales, auf Organ- und Funktionserhalt zielendes Konzept, das hohe Aussicht auf einen Blasen-erhalt ermöglicht und im nicht randomisierten Vergleich zur Zystektomie quo ad vitam mit 10–15% schlechter bewertet wird (Coppin et al. 1996).

#### 19.4.7 Lasertherapie

Durch die Laserbehandlung wird der Tumor mittels thermischer Prozesse zerstört. Zur Anwendung kommen da-

bei Neodym:YAG-Laser. In der Regel geschieht die Laserapplikation endoskopisch transurethral.

In einem randomisierten Vergleich zwischen TUR und Lasermonotherapie bei kleinen oberflächlichen Tumoren konnte die Rezidivhäufigkeit in den vorbehandelten Arealen nach Laserbehandlung von 32% auf 5% gesenkt werden (Laser: n=62; TUR: n=60). Die Rezidivhäufigkeit in nicht laserbehandelten Arealen war vergleichbar (20% versus 22%) (Beisland u. Seland 1986).

Die dargestellte Laserbehandlung hat sich in der Therapie oberflächlicher Harnblasenkarzinome nicht etabliert. Eine Weiterentwicklung, abgeleitet aus der photodynamischen Diagnostik, stellt die photodynamische Therapie dar, welche sich in der experimentellen Prüfung befindet (Berger et al. 2003; Manyak et Ogan 2003).

#### 19.4.8 Intravesikale Instillationstherapie

Die adjuvante Behandlung nach TUR sollte das Tumorzidiv verhindern. Adjuvante Therapiemaßnahmen können eine Chemo-, Immun- oder Lasertherapie sein.

Zur Rezidivprophylaxe durch eine lokale Chemo- bzw. Immuntherapie wurden theoretische und experimentelle Grundlagen gelegt. Für die Erklärung der Rezidivhäufigkeit stehen 3 Hypothesen in der Diskussion:

- Koinzidenz superfizialer Karzinome mit Präneoplasien (Dysplasien, Carcinoma in situ),
- iatrogen bedingte Tumorzellaussaat während der TUR und intraepitheliale Implantation,
- fortgesetzte Exposition (bekannte oder unbekannte Karzinogene).

Während der Entzug einer unbekanntenen Karzinogenexposition unmöglich ist, gibt es klinische und experimentelle Belege, dass sich sowohl die Chemo- als auch die Immuntherapie dazu eignen, intraepitheliale Neoplasien (Dysplasien) zu behandeln und die Tumorzellimplantation während der TUR zu reduzieren (Jakse u. Hofstädter 1980; Soloway u. Martino 1976).

### Intravesikale Chemotherapie

#### Indikation

Die Indikation zur Rezidivprophylaxe stellt sich in der Regel nicht bei vollständig resezierten primären pTa G1 Karzinomen. Patienten mit häufig rezidivierenden pTa-Tumoren oder pT1 G1–2-Tumoren können einer intravesikalen Chemotherapie zugeführt werden.

Patienten mit einem primären pT1 G3-Karzinom oder rezidivierenden pT1 G2-Tumoren weisen ein hohes Risiko der Tumorprogression und Metastasierung auf. Bei diesen Patienten kann alternativ zur BCG-Therapie eine intravesikale Chemotherapie mit Mitomycin C indiziert sein. Wegen der hohen Progressionswahrscheinlichkeit sollten diese Patienten bei Nichtansprechen der Instillationsbehandlung innerhalb von 3 Monaten der radikalen Zystektomie zugeführt werden.

#### Therapieergebnisse der alleinigen intravesikalen Chemotherapie

Ein Wirksamkeitsbeleg für intravesikal angewandte Chemotherapeutika konnte durch die topische Anwendung von Thiotepa, Mitomycin, Doxorubicin und Epodyl in der Behandlung nicht komplett resezierter, oberflächlicher Harnblasentumoren erbracht werden.

Die Rate kompletter Remissionen beträgt für Thiotepa 47–55%, für Mitomycin 35–74%, für Doxorubicin 20–70% und für Epodyl 30–59% (■ Tab. 19.11).

Es besteht kein signifikanter Unterschied der Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom verwandten Chemotherapeutikum. Ein Chemotherapeutikum der 1. Wahl zur Rezidivprophylaxe oberflächlicher Blasenkarzinome lässt sich aus den vorhandenen Daten nicht ableiten (■ Tab. 19.12). Die Ergebnisse zur intravesikalen Gabe von Gemcitabine sind in Phase-I- und -II-Studien vielversprechend. Hier zeigten auch BCG-refraktäre Tumoren ein Ansprechen (Serretta et al. 2004; Dalbagni et al. 2002).

#### TUR + adjuvante intravesikale Chemotherapie

Die Wirksamkeit einer adjuvanten intravesikalen Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen transurethralen Tumoresektion ist durch prospektiv randomisierte Studien

■ Tab. 19.11. Remission oberflächlicher Harnblasenkarzinome Ta-1 nach intravesikaler Chemotherapie in therapeutischer Absicht (ohne Tumoresektion)

Substanzen	Patienten (n)	pTa (n)	pT1 (n)	pTis (n)	CR (%)	Literatur
Thiotepa	43	20	11	12	47	Koontz et al. 1981
Mitomycin	33	–	33	–	61	Mishina et al. 1975
Epodyl	49	5	7	37	30	Fitzpatrick et al. 1979
Doxorubicin	24	–	–	24	29	Edsmyr et al. 1984

CR = komplette Remission.

■ **Tab. 19.12.** Vergleich verschiedener Chemotherapeutika untereinander

Substanzen	Patienten (n)	Rezidive (%)	Nachsorge (Monate)	Literatur
Doxorubicin	86	36	24 <sup>a</sup>	Kurth et al. 1984
Epodyl	85	30		
Thiotepa		65		
Doxorubicin	184	75	48 <sup>a</sup>	Llopis et al. 1985
Cisplatin		60		
Doxorubicin	53	43	36 <sup>a</sup>	Martinez-Pineiro 1990 b
Thiotepa	56	36		
Doxorubicin	44	16	12 <sup>a</sup>	Ferraris et al. 1986
Doxorubicin+ Mitomycin	44	18		

<sup>a</sup> Statistisch nicht signifikant

untersucht worden. Die Untersuchungen der EORTC, des MRC und der Essener Arbeitsgruppe (Krege et al. 1996) haben einen signifikanten Vorteil der Chemorezidivprophylaxe gezeigt. Das Intervall bis zum Auftreten des ersten Rezidivs ist im Rahmen der topischen Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen transurethralen Tumorsektion verlängert.

In einer randomisierten Untersuchung der EORTC erfolgte der Vergleich einer frühzeitigen Instillation (am Tag der Resektion) mit der verzögerten Instillation (7–15 Tage nach Tumorsektion). In einem 2. randomisierten Vergleich wurde die kurzzeitige Instillationsbehandlung über 6 Monate mit der 12-monatigen Behandlung verglichen. Bei einer mittleren Nachsorgezeit von 4 Jahren erfolgte eine Auswertung der Zielgrößen Zeit bis zum Rezidiv, Tumorprogression und Überleben. Erwartungsgemäß war kein Einfluss einer wie auch immer gearteten Instillationsbehandlung auf die Tumorprogression und das Überleben erkennbar. Ebenso war die Entwicklung von Fernmetastasen durch die intravesikale Behandlung nicht beeinflusst. Das Rezidivverhalten konnte durch den frühzeitigen Instillationsbeginn signifikant günstig beeinflusst werden. In diesem Fall ist eine Fortführung der Instillationsbehandlung über 6 Monate hinaus nicht erforderlich (Bouffieux et al. 1995; Pawinski et al. 1996).

Im Rahmen einer Metaanalyse der EORTC und MRC erfolgt im Vergleich zur alleinigen transurethralen Tumorsektion anhand randomisierter Studien die Prüfung der topischen Behandlung auf Tumorprogression, Fernmetastasen, Überleben und tumorbedingtem Tod. Hinsichtlich dieser Zielgrößen zeigt auch die Metaanalyse keinen Einfluss einer topischen Therapie auf den Tumorprogress (Pawinski et al. 1996).

In ■ Tab. 19.13–19.15 sind randomisierte Studien mit Gruppengrößen von mehr als 40 Patienten aufgelistet, die zu den verschiedenen Fragestellungen Vergleiche zeigen.

Als Applikationszeitpunkt wird, falls operationstechnisch möglich, die intravesikale Zytostatikaapplikation im direkten Anschluss an die TUR (EORTC-Guidelines) empfohlen (Tolley et al. 1996; Oosterlinck et al. 1993).

Eine aktuelle Metaanalyse zur Frühinstillation wertet 7 randomisierte Studien mit 1476 Patienten, in der die alleinige TUR mit einer TUR und anschließender einmaliger Instillation (Epirubicin, Mitomycin C, Thiotepa oder Pirarubicin) verglichen wurde, aus. Die Rezidivrate konnte durch die Frühinstillation von 48% auf 37% gesenkt ( $p < 0,0001$ ) werden. Damit reduziert die Frühinstillation das relative Rezidivrisiko um 39% gegenüber einer alleinigen TUR. Dies traf primär sowohl für Patienten mit solitären wie multiplen Tumoren zu. Im weiteren Verlauf zeigte sich in der Patientengruppe mit multiplen Tumoren jedoch eine mit 65% deutlich höhere Rezidivrate als 36% bei Patienten mit solitären Befunden (Sylvester et al. 2004), sodass eine einmalige Instillation bei multiplen Tumoren nicht empfohlen werden kann. Der Effekt einer alleinigen Frühinstillation auf die Senkung der Rezidivrate tritt nach Solsona und Mitarbeitern in den ersten 2 Jahren auf, bei längerer Nachbeobachtung der Behandlungsgruppen ist die Rezidivrate gleich (Solsona et al. 1999).

Pharmakologische Besonderheiten unter Berücksichtigung der Harnblasenentleerung und Alkalisierung des Urins im Zusammenhang mit einer MMC-Applikation bedürfen der Berücksichtigung. Die Arbeitsgruppe um Au (Au et al. 2001) hat unter diesen Aspekten die rezidivfreie Zeit um 15 Monate verlängern können (■ Tab. 19.16).

■ **Tab. 19.13.** Vergleich verschiedener Chemotherapeutika gegen TUR allein

Substanzen	Patienten (n)	Rezidive (%)	Nachsorge (Monate)	Literatur
Mitomycin (1 x)	57	16 <sup>b</sup>		Solsona et al. 1999
TUR allein	64	34		
Doxorubicin (27 x)	88	57		Rübben et al. 1988
Doxorubicin (12 x)	91	55	60 <sup>a</sup>	
Doxorubicin (1 x)	89	61		
Thiotepa	105	65	60 <sup>a</sup>	Schulmann et al. 1982
TUR allein	104	74		
ADM (1 x)	84	21	36	Okamura et al. 2002
TUR allein	86	47		

<sup>a</sup> Statistisch nicht signifikant.

<sup>b</sup> Prozentuale Angabe der Frührezidive, kein Unterschied nach 2 Jahren!

■ **Tab. 19.14.** Vergleiche frühzeitig vs. verzögert und langfristig vs. kurzfristige Therapie. (Nach Bouffiuox et al. 1996)

Mitomycin/ Doxorubicin	Patienten (n)	Rezidivrate	Nachsorge (Monate)
Früh, kurz <sup>a</sup>	160	0,23	48
Früh, lang <sup>b</sup>	150	0,25	48
Verzögert, kurz <sup>c</sup>	154	0,33	48
Verzögert, lang <sup>d</sup>	153	0,22	48

<sup>a</sup> Sofortiger Instillationsbeginn, 6 Monate Therapie.

<sup>b</sup> Sofortiger Instillationsbeginn, 12 Monate Therapie.

<sup>c</sup> 7–14 Tage nach TUR-Beginn, 6 Monate Therapie.

<sup>d</sup> 7–14 Tage nach TUR-Beginn, 12 Monate Therapie.

### Intravesikale Chemotherapie und Hyperthermie

Eine mögliche Verbesserung besteht in der Kombination von intravesikaler Chemotherapie und Hyperthermie. Die Kombinationsbehandlung verbessert das 2 Jahre krankheitsfreie Intervall im randomisierten Vergleich von 32 auf 80% (Colombo et al. 2001; ■ Tab. 19.17). Über vergleichbare Daten berichtet die Arbeitsgruppe um van der Heijden (van der Heijden et al. 2004), die ein 2-Jahreskrankheitsfreies Intervall von 75% angeben.

Eine weitere mögliche Verbesserung besteht in der Kombination intravesikaler Chemotherapie und einem elektromotiven Transport. Im Vergleich zum passiven Transport von Mitomycin erzielte der aktive elektromotive Transport signifikant höhere komplette Remissionsraten (Di Stasi et al. 2003).

### Immuntherapie Indikationen

Patienten mit einem primären pT1 G3-Karzinom oder rezidivierenden pT1 G2-Tumoren weisen ein hohes Risiko der Tumorprogression und Metastasierung auf. Bei diesen Patienten ist offenbar eine BCG-Therapie sinnvoller als eine Chemotherapie. Wegen der hohen Progressionswahrscheinlichkeit sollten diese Patienten bei Nichtansprechen der Instillationsbehandlung innerhalb von 3 Monaten der radikalen Zystektomie zugeführt werden.

### Therapieresultate

Vergleichbar zur intravesikalen Chemotherapie ist für die Immuntherapeutika BCG und  $\alpha$ -Interferon die prinzipielle Wirksamkeit dieser Substanzen nach Instillation in therapeutischer Absicht, d. h. bei noch vorhandenem Tumor, geprüft worden.

Durch BCG-Behandlung lassen sich zu 59–83% komplette Remissionen nachweisen; die Rate kompletter Remissionen nach Instillation von  $\alpha$ -Interferon beträgt konzentrationsabhängig bis zu 40% (■ Tab. 19.18, 19.19).

Die gentechnische Herstellung von Interferonen ermöglicht die Bereitstellung dieser Zytokine in ausreichender Menge auch zur topischen Instillation.

Die Rezidivhäufigkeit nach Gabe von  $\alpha$ -Interferon beträgt 60–81%; der Therapieversuch mit  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Interferon führt in 95–100% der Fälle zum Tumorrezidiv. Aufgrund von Phase-II-Studien ist eine endgültige Stellungnahme somit nicht möglich (■ Tab. 19.19).

Der Beleg der prinzipiellen Wirksamkeit der Immuntherapeutika in der Behandlung des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms fehlt bislang für Keyhole-Limpet-Haemocyanin (KLH).

■ **Tab. 19.15.** Einfluss einer adjuvanten topischen Chemotherapie auf die Tumorprogression. <sup>a</sup>statistisch nicht signifikant

Substanzen	Patienten (n)	Progression (%)	Nachsorge (Monate)	Literatur
TUR	45	7 <sup>a</sup>	60	Prout et al. 1983
Thiotepa	45	9		
ADM (1x)	82	12	60	Rübben et al. 1988
ADM (12x)	79	16 <sup>a</sup>		
ADM (27x)	59	11		
TUR	72	10	60	Kurth et al. 1989
Doxorubicin	180	12 <sup>a</sup>		
Epodyl	169	12		
TUR	171	11		Pawinski et al. 1996
MMC	502	12		
TUR	73	18		Pawinski et al. 1996
ADM	443	14		
TUR	255	6		Pawinski et al. 1996
EPI	443	4		
TUR	174	8		Pawinski et al. 1996
Thiotepa	370	9		

■ **Tab. 19.16.** Einfluss der Mitomycin-Dosis, Alkalisierung und Blasenentleerung auf die rezidivfreie Zeit. (Nach Au et al. 2001)

	Patienten (n)	Zeit bis Rezidiv (Monate)
MMC [40 mg <sup>a</sup> ]	119	44
MMC [20 mg]	111	29

<sup>a</sup> 6-mal wöchentlich, Alkalisierung, Blasenentleerung.

■ **Tab. 19.17.** Einfluss der Hyperthermie (HT) auf die Wirkung der intravesikalen Chemotherapie. (Nach Colombo et al. 2001)

	Patienten (n)	2 Jahre NED (%)
MMC	41	32
MMC + HT	43	80

■ **Tab. 19.18.** Remission oberflächlicher Blasenkarzinome (pTa/pT1) nach intravesikaler Immuntherapie in therapeutischer Absicht

Substanzen	Patienten (n)	Komplette Remissionen (%)	Keine Remissionen	Literatur
BCG	13	69	31	Haaf 1986
BCG	17	59	41	Morales et al. 1981
BCG	12	83	17	Brosman 1982
IFN $\alpha_2$	16	25	75	Torti et al. 1988
IFN $\alpha_2$	12	8	50	Ackermann et al. 1988
IFN $\alpha_2$	10	40	60	Schmitz-Dräger et al. 1986

■ **Tab. 19.19.** Einsatz von Interferon zur Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome (pTa/pT1) im Rahmen von Phase-III-Studien

Substanz	Patienten (n)	CR (%)	Literatur
IFN $\alpha_2$	10	40	Schmitz-Dräger et al. 1986
IFN $\alpha_2$	16	25	Torti et al. 1988
IFN $\alpha_2$	16	19	Williams et al. 1988
IFN $\alpha_\beta$	27	0	Hara 1989
IFN $\alpha_\gamma$	21	5	Hara 1989

**Tab. 19.20.** Resultate einer Immuntherapie mit BCG zur Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome (pTa/pT1) im Vergleich zur alleinigen transurethralen Tumorresektion

Substanzen	Patienten (n)	Rezidive (%)	Nachsorge (Monate)	Autoren
TUR allein	38	43	67	Sarosdy u. Lamm 1989
BCG-Pasteur	48	20		
TUR allein	43	95	24	Pinsky et al. 1985
BCG-Pasteur	43	75		
TUR allein	74	45	12	Aso et al. 1995
Lactobacillus casei	71	21		

Kontrollierte Studien zur intavesikalen Therapie mit BCG zeigen eine Senkung der Rezidivrate im Vergleich zur alleinigen TUR. Die Rezidivhäufigkeit kann durch die Anwendung von BCG um 20–32% gesenkt werden (Tab. 19.20).

Die Studie von Netto u. d'Ancona zur unterschiedlichen BCG-Applikation zeigt eine höhere Rezidivhäufigkeit nach oraler BCG-Verabreichung im Vergleich zur intravesikalen BCG-Therapie. Der Studie fehlt eine Kontrollgruppe (Netto u. d'Ancona, 1990).

Die Wirksamkeit einer Therapie mit KLH im Vergleich zur alleinigen TUR wird derzeit geprüft. Im Rahmen der Zwischenauswertung besteht eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Intervalls der mit KLH behandelten Patienten (Tab. 19.21).

Mehrere Studien zeigen einen Vorteil im Hinblick auf die Senkung der Rezidivrate nach Immuntherapie. Die prospektiv randomisierte Phase-III-Studie von Debruyne et al. (1988) hat hingegen keinen Vorteil der BCG-Therapie im Vergleich zur Mitomycin-Therapie erbracht. Die kontroverse Datenlage wurde in Metaanalysen ausgewertet. Hier zeigt sich ein Vorteil für die BCG-Therapie im Hinblick auf das rezidivfreie Intervall zur TUR allein (Shelley et al. 2001) sowie im Vergleich zur adjuvanten intravesikalen Chemotherapie (Böhle et al. 2003), zumindestens bei Hochrisiko-Ta/T1-Tumoren (Shelley et al. 2004).

Eine BCG-Therapie bei Patienten mit einem Tumor mit niedrigem und intermediärem Risiko zeigte in der Metaanalyse von Sylvester und Mitarbeitern im Vergleich zu Mitomycin-C keinen Vorteil, es sei denn, die BCG-Therapie wurde als Erhaltungstherapie durchgeführt. Dabei entwickeln die Patienten allerdings eine signifikant höhere Nebenwirkungsrate (Sylvester et al. 2002).

Herr et al. (1988) untersuchte den Einfluss der Therapie mit BCG (Stamm: Pasteur) auf die Tumorprogressionsrate oberflächlicher Harnblasenkarzinome im Vergleich zur alleinigen TUR. Dabei zeigte sich in der Kontrollgruppe eine höhere Rate muskelinvasiver Tumorrezidive (33% versus 14%).

**Tab. 19.21.** Einfluss von KLH auf das rezidivfreie Intervall im Vergleich zur TUR allein (ICO 59601 S)

	Patienten (n)	Rezidive (%)	Zeit bis Rezidiv
TUR	44	48	159Tage
+KLH	47	47	238Tage

Eine Metaanalyse der EORTC bewertet unter Berücksichtigung von 24 randomisierten Studien den Einfluss von BCG auf die Tumorprogression (Sylvester et al. 2002). 260 von 2658 BCG-therapierten Patienten wurden progressiv (9,8%) im Vergleich zu 304 von 2205 Kontrollpatienten (13,8%).

Die Anzahl der zu applizierenden BCG-Kurse wird kontrovers diskutiert. Kavoussi et al. (1988) wiesen für oberflächliche Harnblasenkarzinome (pTa/pT1), für Carcinomata in situ und für Residualtumoren die Steigerung der Anzahl kompletter Remissionen durch Gabe eines 2. BCG-Kurses nach (Tab. 19.22).

Die Immuntherapie mit BCG ist durch die Erhaltungstherapie verbessert worden (Tab. 19.23). Eine prospektiv randomisierte Untersuchung der Southwestern Oncology Group durch Lamm et al. (2000) hat signifikante Vorteile im Hinblick auf die Rezidivrate für die Erhaltungstherapie mit BCG gezeigt. Jedoch wird auch im Rahmen der randomisierten Untersuchung deutlich, dass die Erhaltungstherapie keinen signifikanten Vorteil im Hinblick auf die Progressionsrate und die tumorbedingte Todesrate aufweist. In beiden Behandlungsarmen ist die tumorbedingte Todesrate (korrigierte Todesrate) mit 66 von 193 Patienten bzw. 79 von 192 Patienten größer als 30%. Zudem weist die Erhaltungstherapie im Rahmen dieser Untersuchung schwerwiegende Nebenwirkungen bei 26% der so behandelten Patienten auf (Lamm et al. 2000).

Die Daten von Herr et al. (1999) sowie von Kavoussi et al. (1988) zeigen, dass durch eine BCG-Therapie radikale

**Tab. 19.22.** Einfluss eines zweiten BCG-Kurses auf die Rate kompletter Remissionen (CR) oberflächlicher Harnblasenkarzinome (pTa/pT1/Tis). (Nach Kavoussi et al. 1988)

Stadium	Patienten (n)	CR nach 1. Kurs BCG (%)	Therapieversager (n)	CR nach 2. Kurs BCG (%)
pTa/pT1	55	36	29	65
Tis	32	37	18	71

**Tab. 19.23.** Darstellung der Ergebnisse einer randomisierten Studie zur Maintencetherapie mit BCG bei Patienten mit Hochrisiko-harnblasenkarzinom (Ta/T1). (Nach Lamm et al. 2000)

BCG-Maintenance	Patienten (n)	NED	DOD
Ja <sup>a</sup>	193	97	66
Nein	192	57	79

<sup>a</sup> 26% Nebenwirkungen (WHO-Grad 3–4).

Therapiemaßnahmen wie die Zystektomie hinausgezögert werden können. Letztlich wird nur eine prospektiv randomisierte Studie, die die radikale Zystektomie und die BCG-Instillation vergleicht, deutlich zeigen, welchen Stellenwert radikale Zystektomie und BCG-Therapie bei der Behandlung des oberflächlichen Hochrisikotumors haben.

Zusammenfassend kann in Übereinstimmung mit der EORTC zur BCG Therapie festgestellt werden (van der Meijden et al. 2003):

- Obwohl es bereits viele Kenntnisse über den immunmodulierenden Wirkmechanismus von BCG gibt, ist der exakte Wirkmechanismus in seiner gesamten Komplexität noch nicht bekannt.
- Die intravesikale Anwendung ist anderen Applikationsformen überlegen.
- BCG ist den Zytostatika in der Rezidivprophylaxe bei höherem Nebenwirkungsspektrum geringfügig überlegen.
- In einer Metaanalyse ist ein geringfügiger, aber signifikanter Einfluss auf die Tumorprogression belegt.
- Eine Erhaltungstherapie ist effektiver, ohne dass ein optimales Schema existiert.

### Applikationshinweise zur topischen Chemotherapie

Die Chemotherapeutika können zur Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome (pTa/pT1) in folgender Dosierung angewandt werden:

Mitomycin 20–40 mg/20 ml NaCl, Doxorubicin 30–50 mg/50ml NaCl, Epirubicin 30–80 mg/30 ml NaCl.

Die Instillation sollte für 1–2 h in der Blase belassen werden. Festgestellt werden muss, dass die bislang zugelassenen Medikamente zur intravesikalen Chemotherapie Mitomycin und Doxorubicin sind; Epirubicin ist zur intravesikalen Therapie nicht zugelassen.

Empfohlen wird, falls operationstechnisch möglich, die intravesikale Zytostatikaapplikation im direkten Anschluss an die TUR (EORTC-Guidlines; Tolley et al. 1996; Oosterlinck et al. 1993). Bei ausgedehnter Resektion oder Verdacht auf Blasenperforation ist eine Frühinstillation nicht indiziert, da eine Extravasation von z. B. Mitomycin C zu schweren und langwierigen Komplikationen mit extravasikaler Nekrose, sekundärer Perforation und distaler Harnleiterstenose führen kann (Nieuwenhuijzen et al. 2003; Oehlschlager et al. 2003).

Eine Fortsetzung der intravesikalen Therapie ergibt sich bei Patienten mit pTa G3, pT1 G2–3 und pTis (falls keine Zystektomie geplant ist), rasch rezidivierenden pTa G2–3- und pT1-Tumoren, Multifokalität des Tumors und Tumoren >3 cm (Tolley et al. 1996; Hinotsu et al. 1999). Die Anwendung erfolgt in der Regel, falls möglich, direkt im Anschluss an die TUR (spätestens nach 24 h), danach zunächst wöchentlich (oder alle 2 Wochen); anschließend in monatlichen Intervallen. Die Gesamtbehandlungsdauer sollte 6 Monate nicht übersteigen. Nur bei verzögertem Beginn der Therapie sollte die Behandlung über 12 Monate fortgeführt werden (Bouffieux et al. 1995).

Applikationshinweise zur adjuvanten Immuntherapie oberflächlicher Blasen Tumoren mit BCG gestalten sich wie folgt:

- Connaught 120 mg/50 ml NaCl, Pasteur 120 mg/50 ml NaCl,
- Tice 50 mg/10 ml H<sub>2</sub>O, RIVM 10<sup>8</sup> U/50 ml NaCl.

Die Applikation erfolgt frühestens 7 Tage nach durchgeführter TUR-B und dann wöchentlich über insgesamt 6 Wochen. Bei einer sich anschließenden Erhaltungstherapie erfolgen die Applikationen über jeweils 3 Wochen einmal wöchentlich in den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36.

## 19.5 Therapie des Carcinoma in situ der Harnblase

G. Jakse, G. Lümmlen

1952 beschrieben Melicow u. Hollowell erstmals exophytische Blasenkarzinome, die in unmittelbarer Umgebung Urothelveränderungen aufwiesen, die als In-situ-Karzinom bezeichnet wurden. In weiterer Folge zeigten Melicow und Hollowell, dass In-situ-Karzinome multifokal in der Harnblase auftreten können.

Schließlich waren es Melick u. Naryka (1968) und Melamed et al. (1960), die in Langzeituntersuchungen an kanzerogen exponierten Chemikararbeitern nachwiesen, dass In-situ-Karzinome nach unterschiedlicher Latenzzeit der Ursprung von soliden oder papillären Blasenkarzinomen sind.

### 19.5.1 Definition

Das Karzinoma in situ der Harnblase ist ein nicht invasives, nicht papilläres (flaches) Urothelkarzinom (UICC 2002). Mikroskopisch ist es durch Zellen mit großen, irregulären hyperchromatischen Kernen charakterisiert, die die gesamte Dicke des Urothels, aber auch nur Teile davon einnehmen (Epstein et al. 1998). Das In-situ-Karzinom entspricht in seinem morphologischen Aussehen nahezuh einem Urothelkarzinom von hohem Malignitätsgrad. Es gibt keine Subklassifizierung entsprechend unterschiedlicher Tumorggrade. Die mittlere Dysplasie ist zum Teil und die schwere Dysplasie vollständig in das In-situ-Karzinom aufgegangen (Norming et al. 1992). Diese Veränderung der Definition erschweren die Beurteilung der bisherigen Literatur erheblich.

- **Primäres In-situ-Karzinom:** Kein vorangegangener oder gleichzeitiger exophytischer oder invasiver Blasen-tumor.
- **Sekundäres In-situ-Karzinom:** Nach Resektion eines sichtbaren Tumors in der Nachsorge diagnostiziert.
- **Assoziiertes In-situ-Karzinom:** Wird gleichzeitig mit einem sichtbaren papillärem oder solidem Blasenkarzinom diagnostiziert. Es sind dabei nicht die Ausläufer oder Randbezirke des sichtbaren Tumors gemeint.

Das In-situ-Karzinom muss gegenüber der Dysplasie abgegrenzt werden, da die Bedeutung für die Entwicklung des In-situ-Karzinoms oder des Ta/T1-Tumors und die diagnostische Sicherheit unklar ist. Kiemeny et al. (1994) zeigten, dass Patienten mit In-situ-Karzinom oder Dysplasie in der systematischen Blasenbiopsie eine höhere Tumordprogressionsrate haben als Patienten mit normaler Histologie, wobei das Risiko bei Patienten mit In-situ-Karzinom am höchsten war. Ähnlich konnten Cheng et

al. (1999) nachweisen, dass im Falle einer unbehandelten Dysplasie in etwa 19% ein In-situ-Karzinom oder invasives Karzinom entsteht. Im Gegensatz dazu war es in einer Serie von 1500 Patienten mit oberflächlichen Tumoren nicht möglich, den Einfluss der Dysplasie auf die Tumordprogression nachzuweisen (Milan-Rodriguez et al. 2000).

Der Grund für die kontroversen Ergebnisse liegt wahrscheinlich in der diagnostischen Unterscheidung von Dysplasie und In-situ-Karzinom. So zeigten Sharkey u. Sarosdy (1979), dass der lokale Pathologe und der Review-Pathologie in einem hohen Prozentsatz unterschiedlicher Meinung sind. Dieser Unsicherheit trägt die neue Klassifikation des In-situ-Karzinoms Rechnung, da die mittlere (zum Teil) und schwere Dysplasie als In-situ-Karzinom bezeichnet werden.

### 19.5.2 Inzidenz

5–19% der Patienten mit einem oberflächlichen Urothelkarzinom weisen ein begleitendes In-situ-Karzinom auf (Kaasinen et al. 2003; Palou et al. 2001). Nur eine geringe Anzahl der In-situ-Karzinome werden als primäre Tumoren diagnostiziert. Die Mehrzahl der Tumoren wird assoziiert mit High-grade-T1-Tumoren bei systematisch entnommener Biopsie und sichtbarer Schleimhautveränderung entdeckt. Das primäre In-situ-Karzinom wird in 17–30% dieser Patienten diagnostiziert (Orozco et al. 1994; Kaasinen et al. 2003; Jakse et al. 2001; Griffiths et al. 2002; De Reijke et al. 2005), während es sich um ein sekundäres und assoziiertes In-situ-Karzinom bei bis zu 42% bzw. 180% der Patienten handelt (Herr u. Donat 1999; Kurth et al. 1995; Bollina et al. 1996; Wijkström u. Kaasinen 1999; Witjes et al. 1998). Es besteht eine direkte Korrelation des sekundären In-situ-Karzinoms mit Tumordifferenzierung und Invasionstiefe des initialen Tumors (Orozco et al. 1994). Die Inzidenz steigt mit dem Tumordgrad des exophytischen Tumors von 6–35% auf 58–65% für Grad-1+2- und Grad-3-Tumoren (Bollina et al. 1996; Wijkström u. Kaasinen 1999).

Das sekundäre In-situ-Karzinom wird in der Nachsorge durch Nachweis von Tumorzellen in der Urinzytologie mit nachfolgender systematischer Biopsie entdeckt. Durch die photodynamisch assistierte Zystoskopie wird sich möglicherweise die Anzahl der so entdeckten In-situ-Karzinome erhöhen.

### 19.5.3 Klinische Präsentation

Patienten mit primären In-situ-Karzinomen haben als Leitsymptom Pollakisurie, Dysurie und Schmerzen, die suprapubisch oder perineal lokalisiert werden (Jakse et al. 19809). Eine Makrohämaturie ist bei 25% und eine Mi-

krohämaturie bei 17% als einziges Symptom nachweisbar. Jedoch haben 70% der Patienten mit In-situ-Karzinom eine Mikrohämaturie, dieser Befund ist vor allem für die Nachsorge von Bedeutung.

Häufig führen die uncharakteristischen Symptome zur Verzögerung der Diagnosestellung. Die häufigsten Fehldiagnosen sind chronische Prostatitis und interstitielle Zystitis. So haben 23% der Männer und 1,3% der Frauen, die wegen einer interstitiellen Zystitis behandelt werden, ein In-situ-Karzinom (Shariat et al. 2005; Utz u. Zincke 1974). Die durchschnittliche Beschwerdedauer bis zur Diagnose beträgt etwa 23 Monate (Jakse et al. 1980).

20–30% der Blasenkarzinompatienten haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits muskelinvasive Tumoren. Viele dieser Patienten berichten über länger dauernde Beschwerden, die jenen gleichen, über die Patienten mit In-situ-Karzinomen berichten. Aus diesem Grund ist bei Patienten mit den oben angeführten Beschwerden der frühzeitige diagnostische Einsatz der Urinzytologie und Zystoskopie gerechtfertigt. Es aber zu beachten, dass das In-situ-Karzinom als unspezifische entzündliche Veränderung imponieren kann oder sich ohne zystoskopisch sichtbare Veränderungen darstellt (Jakse 1999; Kurth et al. 1995). Die photodynamisch assistierte Zystoskopie kann bei diesen Patienten wesentliche zusätzliche Information liefern (Schmidbauer et al. 2004).

#### 19.5.4 Diagnostik

Die Zystoskopie zeigt typischerweise umschriebene, gerötete, einzelne oder multiple, etwas erhabene Blasen-schleimhautbezirke (Kurth et al. 1995). Zaak et al. (2002) führten die Fluoreszenzzystoskopie mit anschließender Biopsie von fluoreszenzpositiven Bezirken durch. Die Rate von Dysplasien Grad 2 und In-situ-Karzinomen, die durch die normale Weißlicht-Zystoskopie entdeckt wurden, erhöhte sich um 30% bzw. 53%.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Schmidbauer et al. publiziert (2004). Die Blasenpülflüssigkeit, zur Gewinnung eines urinzytologischen Präparates entnommen, zeigt bei mehr als 90% der Patienten mit In-situ-Karzinom Tumorzellen (Brown 2000; Kausch u. Bohle 2001; Lokeswhar u. Soloway 2001; Williams et al. 1996). Dieser hohe Prozentsatz ist jedoch nur zu erreichen, wenn unzureichende Präparate durch neue Proben ersetzt werden (Witjes et al. 1992). Bei 8% der Patienten mit positiver Urinzytologie werden bei endoskopisch unauffälligem Befund In-situ-Karzinome bioptisch nachgewiesen (Jakse et al. 1980). Dieser Prozentsatz wird durch die photodynamisch assistierte Zystoskopie um etwa 25% erhöht (Schellhammer et al. 1995; Zaak et al. 2002).

Die Untersuchung des Spontanurins sollte jenen Gruppen vorbehalten werden, die aufgrund ihrer beruf-

lichen Exposition ein signifikantes Blasenkarzinomrisiko haben und sich regelmäßig zur Screeninguntersuchung vorstellen. Es besteht Unklarheit, ob die Untersuchung des Spontanurins oder die Blasenpülflüssigkeit bessere Ergebnisse bringt. Die meisten Untersucher sind sich jedoch einig, dass bei Blasenpülflüssigkeit die Anzahl der Zellen höher und die Klarheit des Präparates besser ist (Esposti u. Zajicek 1972; Koss et al. 1985; Murphy et al. 1981), sodass die Entnahme der Blasenpülflüssigkeit bei erforderlicher Zystoskopie die Methode der Wahl ist.

Ob der Einsatz von Urinmarkern als ergänzende Untersuchung die Anzahl der Patienten erhöht, die an einem In-situ-Karzinom erkrankt sind und durch die Urinzytologie detektiert werden, muss in entsprechend konzipierten Studien überprüft werden (Lotan u. Roehrborn 2003). Wegen der geringen Anzahl von In-situ-Karzinompatienten war durch die bisherigen Untersuchungen eine diesbezügliche Aussagen nicht möglich (Ramakumar et al. 1999). HA-Haase, BLCA-4, Telomerase und Uro-vysion weisen eine hohe Sensitivität auf und sind daher besonders für diese Untersuchungen geeignet (Lotan u. Roehrborn 2003).

Die Diagnose des In-situ-Karzinoms wird durch die Blaseschleimhautbiopsie gestellt. Diese kann in Form der Zangenbiopsie erfolgen. Es werden die zystoskopisch auffallenden Areale und Stellen beidseits der Ureterostien, das Trigonum sowie Hinter- und Vorderwand biopsiert, um das Ausmaß des In-situ-Karzinoms abzuschätzen. Der Pathologe ist über den klinischen Verdacht zu informieren, da es durch geringe Adhärenz der Tumorzellen zur teilweisen Ablösung des Urothels kommen kann und dann eine sog. »denuding cystitis« bei positiver Urinzytologie den Verdacht auf das Vorliegen eines In-situ-Karzinoms nahe legt. Bei diesen Patienten muss zur Sicherung der Diagnose neuerlich eine Biopsie durchgeführt werden.

Da das In-situ-Karzinom begleitend im oberen Harntrakt und der Urethra auftreten kann, ist eine diesbezügliche weiterführende Diagnostik erforderlich. Etwa 25–40% der Patienten mit In-situ-Karzinom der Harnblase weisen einen Befall der prostatistischen Harnröhre auf (Farrow et al. 1977; Kurth et al. 1995). Die Abklärung der prostatistischen Harnröhre erfolgt durch die Resektionsbiopsie, die bei 5 und 7 Uhr vom Blasenhalss bis zum Kollikululus entnommen wird. Die Zangenbiopsie ist in der Sensitivität und der Beurteilung der möglichen Invasion nicht ausreichend.

Es gibt keine systematische Untersuchung hinsichtlich der Inzidenz von In-situ-Karzinomen der weiblichen Harnröhre. Man kann jedoch indirekt aus der Anzahl von Urethrarezidiven nach Zystektomie schließen, dass bei Patienten mit Carcinoma in situ am Blasenhalss auch ein In-situ-Karzinom in der Urethra vorliegt. Coloby et al. (1994) fanden bei 47 Zystourethrektomiepräpara-

ten in 7% einen urethralen Tumor. Bei allen Präparaten war auch das Trigonum befallen. Ähnliche Ergebnisse wurden von Stein et al. (2003) berichtet. Ali-El-Dein et al. (2004) diagnostizierten nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 36 Monaten ein urethrales Rezidiv bei 11 Frauen mit In-situ-Karzinom nach Zystektomie und orthotopen Blasenersatz. Es sollte daher bei Frauen unbedingt eine Biopsie am Blasen Hals entnommen werden, um eine Information über die Ausdehnung des In-situ-Karzinoms in die Harnröhre zu erhalten.

Die Untersuchung des oberen Harntrakts erfolgt durch das Ausscheidungsurogramm und die Entnahme der Urinzytologie über einen Ureterkatheter (Solsona et al. 2000). Ob die urinzytologische Untersuchung des oberen Harntrakts nur bei jenen Patienten erforderlich ist, die einen unauffälligen bioptischen Befund in Blase und Harnröhre aufweisen, ist ungeklärt.

Weiterführende Untersuchungen wie Computertomographie des Abdomens oder Knochenszintigraphie sind beim In-situ-Karzinom der Harnblase nicht erforderlich, ausgenommen sind Patienten mit muskelinvasiven Blasenkarzinomen oder Invasion in die Prostata.

### 19.5.5 Therapie

Das primäre und sekundäre In-situ-Karzinom, welches auf die Harnblase beschränkt ist, ist die Domäne der intravesikalen Immuntherapie mit BCG. Die TUR von sichtbaren In-situ-Karzinomarealen ohne zusätzliche intravesikale Instillationstherapie führt nur in der Ausnahme zur kompletten Tumorentfernung (Wolf et al. 1994). Bei assoziierten In-situ-Karzinomen wird der exophytische Tumor die Therapieentscheidung beeinflussen. Das In-situ-Karzinom ist bei diesen Patienten als negativer prognostischer Faktor zu werten und beeinflusst die Entscheidung in Richtung aggressive Therapie. Es gibt jedoch keinen randomisierten Vergleich von sofortiger Zystektomie und intravesikaler Therapie, sodass hier die Entscheidung immer individuell sein wird.

#### Intravesikale Chemotherapie

Verschiedene Zytostatika wie MMC, Adriamycin, Epirubicin wurden zur Behandlung des In-situ-Karzinoms eingesetzt. Komplette bioptisch und zytologisch nachgewiesene Tumorremissionen wurden bei bis zu 70% der Patienten beschrieben (De Reijke et al. 2005). Die Remissionsdauer wird mit durchschnittlich 20 Monaten angegeben. Die Toxizität der Behandlung ist akzeptabel und jener bei intravesikaler Instillationsbehandlung zur Rezidivprophylaxe eines oberflächlichen Blasenkarzinoms vergleichbar.

Ein Wechsel des Zytostatikums bei fehlendem Ansprechen oder bei Rezidiv ist möglich. Welches Zytostatikum das effektivste ist, kann aufgrund fehlender randomisierter Studien mit genügender Patientenzahl nicht angegeben werden (Schwalb et al. 1992; Shariat et al. 2001; Ali-El-Dein et al. 2004; Jauhainen et al. 1986; Solsona et al. 1991).

Die intravesikale Chemotherapie kann auch bei Patienten eingesetzt werden, die auf intravesikale BCG-Therapie nicht mit einer kompletten Tumorremission reagieren. Unter der Vorstellung, dass durch eine initiale Chemotherapie die Wirksamkeit von BCG verstärkt wird, wurde die alternierende MMC- und BCG-Instillation in einer randomisierten Untersuchungen überprüft (Kaasinen et al. 2003). Es fand sich jedoch kein Unterschied in der Rate an kompletten Remissionen (75% MMC+BCG versus 83% BCG allein). Ebenso war der Prozentsatz an Patienten mit länger dauernder (56 Monate) Tumorremission nicht signifikant unterschiedlich (45 versus 55%).

Eine Studie mit BCG plus Epirubicin versus BCG allein ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht aussagekräftig, jedoch muss man annehmen, dass die alternierende Chemo- und BCG-Therapie der alleinigen Behandlung mit BCG nicht überlegen ist (Ali-El-Dein et al. 2004).

#### Intravesikale Immuntherapie mit BCG

Die intravesikale Immuntherapie mit 6 Instillationen von BCG führt in bis zu 80% der Patienten zur kompletten Tumorremission. Der randomisierte Vergleich zwischen TUR und TUR plus intravesikaler BCG-Instillationstherapie (6 Instillationen) zeigte, dass bei einer Mindestbeobachtungszeit von 3 Jahren 65% der Patienten im BCG-Arm tumorfrei waren, während alle im Kontrollarm ein Tumorrezidiv entwickelt hatten (Herr et al. 1986). Obwohl es sich um eine Studie mit geringer Fallzahl handelt (46 Patienten), ist dieses hoch signifikante Ergebnis die unbestrittene Grundlage für die Indikation zur intravesikalen BCG-Therapie bei Patienten mit In-situ-Karzinom.

Abgesehen von dem holländischen BCG-Stamm RIVM ergeben alle derzeit im Handel befindlichen BCG-Stämme vergleichbare Ergebnisse (Withjes et al. 1992; Vegt et al. 1995).

Kommt es nach der ersten Serie von 6 Instillationen nicht zur kompletten Remission, kann durch einen zweiten Instillationszyklus bei etwa 50% der Patienten eine Remission erzielt werden (Jakse et al. 2001). Es besteht kein Unterschied hinsichtlich primärem und sekundärem In-situ-Karzinom.

Langzeitergebnisse zeigten, dass es nach initialer kompletter Remission in bis 40% der Fälle zu einem Tumorrezidiv kommt (De Jager et al. 1991; Jakse et al. 2001, Herr et al. 1986). Um Tumorrezidive zu verhindern, wird

die Auffrischung durch BCG-Instillationen nach 3 bzw. 6 Monaten für insgesamt 3 Jahre empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen einer randomisierten Untersuchung von Lamm et al. (2000), die zeigte, dass die sog. Maintenance-Therapie der Therapie mit 6 Instillationen sowohl in der Anzahl von kompletten Respondern als auch in der Zeit des tumorfreien Überlebens signifikant überlegen ist (Lamm et al. 2000). Der Grund dafür ist u. a. die Erhöhung der Rate an kompletten Tumorremissionen von 55% nach dem Induktionszyklus auf 84% unter Erhaltungstherapie. Einschränkend ist festzuhalten, dass nur 16–30% der Patienten diese Behandlung bis zum Ende der 3 Jahre tolerieren (Lamm et al. 1992; Van der Meijden et al. 2001, 2003).

Eine Metaanalyse von Sylvester et al. (2002) zeigte, dass die BCG-Therapie die Tumorprogressionsrate im Vergleich zu intravesikaler Chemotherapie oder anderer Immuntherapie um 35% reduziert. Berücksichtigt man jedoch die objektiven Zahlen von 12% gegenüber 16% und die kurze Beobachtungszeit, so muss sich dieser Vorteil erst nach Evaluierung von Langzeitstudien bestätigen. Ebenso ist die sequenzielle Therapie von Chemotherapie und BCG der BCG-Maintenance-Therapie unterlegen. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 56 Monaten waren 55% der Patienten, die mit BCG behandelt wurden, tumorfrei, während dies nur bei 45% der Patienten, die mit BCG und MMC behandelt wurden, der Fall war (Kaasinen et al. 2003).

Die Nebenwirkungen von BCG sind im Vergleich zur intravesikalen Chemotherapie ausgeprägter. Schwerwiegende Nebenwirkungen der BCG-Therapie, wie BCGitis, abszedierende Entzündung in Niere und Hoden oder Ausbildung einer Schrumpfbilase, werden bei weniger als 5% der Patienten beobachtet (Lamm et al. 1992). Das Ausmaß der lokalen und systemischen Reaktion korreliert nicht mit der Ansprechrate. Die Nebenwirkungen werden vor allem anfänglich und während der frühen Phase der Maintenance-Therapie beobachtet (Saint et al. 2001; Margia et al. 2002). Bis zu 20% der Patienten beenden wegen der Nebenwirkungen diese Behandlung frühzeitig, wobei etwa 2/3 der Patienten dies während der ersten 6 Monate tun (Van der Meijden et al. 2003). Boehle et al. (2003) weisen daraufhin, dass die zystitischen Beschwerden bei BCG häufiger als bei Mitomycin auftreten, dass dies aber unabhängig von der Erhaltungstherapie zu beobachten ist.

Um die Toxizität der Behandlung zu reduzieren, wurde die Dosis von BCG auf die Hälfte bzw. 1/3 der Standarddosis gesenkt. Zwei randomisierte Studien mit kleinen Patientenzahlen ergaben kontroverse Ergebnisse. Die Studie von Martinez-Pinero et al. (2002) zeigte einen Trend zu einer höheren Rate von Tumorprogression und tumorassoziiertem Tod, während Bassi et al. (2005) bei einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren für Patienten mit der reduzierten Dosis eine signifikant höhere Rate

(62%) von Rezidivfreiheit gegenüber der Standarddosis (33%) beobachtete.

### Intravesikale Chemotherapie und BCG : randomisierter Vergleich

Es wurde in mehreren randomisierten Studien versucht, zu klären, ob die intravesikale Chemotherapie oder BCG-Therapie effektiver hinsichtlich Tumorremission und bleibender Tumorfreiheit ist.

Es gibt jedoch nur zwei Studien, die eine ausreichende Patientenzahl aufweisen. Lamm et al. (1991, 1992, 2000) zeigten, dass durch BCG eine höhere Rate von kompletten Remissionen (70%) im Vergleich zu Adriamycin (34%) zu erzielen ist (Thalmann et al. 2002). 45% der Patienten mit kompletter Remission nach BCG blieben bei einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren tumorfrei, während dies nur bei 18% der Patienten nach Adriamycin der Fall war.

De Reijke et al. (2005) verglichen BCG mit Epirubicin. Beide Gruppen erhielten eine Erhaltungstherapie. Die komplette Remissionsrate war mit 65% für BCG und 56% für Epirubicin nicht signifikant unterschiedlich. Patienten mit Tumorremission hatten durchschnittlich nach 5,1 Jahren und 1,4 Jahren ein Tumorrezidiv nach BCG und Epirubicin. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 64 Monaten waren 56% im BCG-Arm und 33% im Epirubicin-Arm tumorfrei. Die 5-Jahres-Rezidivfreiheit war mit 55% gegenüber 26% signifikant besser für Patienten, die mit BCG behandelt wurden.

MMC wurde in Studien mit geringerer Fallzahl untersucht und zeigte keinen Vorteil der Chemotherapie gegenüber BCG (■ Tab. 19.24; Studer et al. 1989; Sylvester et al. 2006).

### BCG-Versager

Etwa 30% der Patienten werden unter BCG-Therapie nicht tumorfrei, und etwa 40% entwickeln zu einem späteren Zeitpunkt ein Tumorrezidiv. Für die erste Gruppe von Patienten kann durch einen zweiten Zyklus eine Tumorremission in 50% erreicht werden (Melamed et al. 1960). Anders verhält es sich bei Patienten, die wegen eines frühen Rezidivs eine neuerliche BCG-Therapie erhalten. 11 von 15 Patienten sprachen auf die neuerliche Behandlung nicht an und entwickelten ein muskelinvasives oder extravesikales Rezidiv (Morgia et al. 2002). Zytostatika oder andere Immuntherapeutika werden als Zweitlinientherapie eingesetzt. Für Valrubicin, Gemcitabine und Interferon- $\alpha$  werden Remissionsraten von 21% (Kurth et al. 1995) und 45% berichtet (Steinberg et al. 2000; Williams et al. 1996; Dalbagni et al. 2002). Die damit zu erreichenden Tumorremissionsraten von weniger als 50% rechtfertigen diese Therapie aber nur bei Patienten, die nicht für die Zystektomie geeignet sind.

■ **Tab. 19.24.** Intravesikale Chemotherapie: Vergleich von MMC mit BCG

Studie	BCG	Chemotherapie	Medianes Follow-up (Jahre)
BCG versus MMC (Malmstrom)	23/41	14/42	5,3
BCG versus Adriamycin (Lamm)	26/64	8/67	5,4
BCG versus Epirubicin (De Reijke)	37/84	16/84	5,6

### Andere Immuntherapieformen

Intravesikal instilliertes IFN- $\alpha$  führt in einer Dosis von 100 Mio. IE bei 43% der Patienten zur Tumorremission (Cheng et al. 1999). Nach 12 Monaten waren jedoch nur mehr 21% der Patienten rezidivfrei. Obwohl es keine randomisierte Vergleichsuntersuchung gibt, kann angenommen werden, dass Interferon- $\alpha$  keinen Platz in der Therapie des In-situ-Karzinoms hat. Bropirimine, ein oraler Immunmodulator, wurde in einer randomisierten Studie mit BCG eingesetzt. Nach einem maximalen Follow-up von 3 Jahren waren 87% der Patienten mit kompletter Tumorremission nach BCG tumorfrei im Vergleich zu 64% im Bropirimine-Arm (Van Gils-Gielen et al. 1995). Obwohl Bropirimine beim In-situ-Karzinom effektiv ist, wird es aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht eingesetzt (Nseyo et al. 1998).

### Photodynamische Therapie

Durch die intravenöse oder intravesikale Instillation von Photosensitizern und anschließender Bestrahlung mit einer dem Photosensitizer in der Wellenlänge angepassten Laserquelle ist die Zerstörung von In-situ-Karzinomen und exophytischen Tumoren möglich. Nseyo et al. (1998) behandelte 36 Patienten mit i.v.-Porfimer und anschließender Bestrahlung der gesamten Blase mit einem Argonlaser bei 630 nm Wellenlänge. Alle Patienten hatten ein In-situ-Karzinom und 2 vorangegangene und fehlgeschlagene intravesikale Chemo- und Immuntherapien inklusive BCG. Nach 12 Monaten waren 53% der Patienten ohne Rezidiv. 17% starben während dieser Zeit am Tumor. Eine Schrumpfbilase oder Dysurie/Pollakisurie wurde bei 19% bzw. 94% der Patienten festgestellt. Nach intravesikaler Instillation von 5-Aminolevulinäure und anschließender Bestrahlung mit einem KTP-Laser (633 nm) konnte bei 5 von 10 Patienten mit In-situ-Karzinom bei einer Nachsorgezeit von 19–34 Monaten eine Tumorfreiheit erzielt werden (Berger et al. 2003).

Die Anzahl der Behandlungen, die zur Tumorfreiheit führte, und die zusätzlich erforderlichen TUR sind aus der Publikation nicht zu erkennen. Alle Patienten hatten

zumindest ein Tumorrezidiv oder waren BCG-Versager. Die lokale Toxizität war zu vernachlässigen. Diese Ergebnisse müssen an einem größeren Krankengut und im randomisierten Vergleich mit intravesikaler BCG-Therapie bestätigt werden.

### Zystektomie Indikation

Die Zystektomie ist bei der Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht erforderlich. Es wird angenommen, dass dadurch etwa 50% der Patienten unnötig die Blase verlieren. Leider sind klare Indikationen wegen fehlender randomisierter Studien nicht definiert. Es wird immer eine individuelle patientenangepasste Entscheidung bleiben, jedoch gibt es gute Hinweise, welche die Indikation zur Zystektomie nahelegen. Wurde die Zystektomie bei primären In-situ-Karzinomen ohne Vorbehandlung durchgeführt, so wurde bei 3 von 15 Patienten bereits ein infiltrierender Tumor nachgewiesen, jedoch starb keiner der Patienten am Karzinom (Farrow et al. 1977). Zusätzlich lag ein Befall der prostatistischen Harnröhre bei 37% und der Harnleiter bei 57% der Zystektomiepräparate vor. Die Präparate von Patienten, die wegen eines In-situ-Karzinoms mit assoziiertem Ta/T1-Tumor zystektomiert werden, weisen in 20–30% bereits einen fortgeschrittenen Tumor (pT2 und mehr) auf. Diese Ergebnisse sollten jedoch nur mit Einschränkung berücksichtigt werden, da die Art der Vorbehandlung und die Anzahl der vorangegangenen Rezidive unbekannt ist.

### High-grade-T1-Karzinom mit assoziiertem In-situ-Karzinom

Das High-grade-T1-Karzinom ist in bis zu 50% von einem In-situ-Karzinom begleitet. Das In-situ-Karzinom hat bei diesen Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Tumorprogression. Die Tumorprogressionsrate bei intravesikaler Chemotherapie wird mit etwa 80% innerhalb von 5 Jahren angegeben (Studer et al. 1989). Die intravesikale BCG-Therapie kann die Tumorprogression im 1. Jahr verhindern, ob dies für 5 Jahre ebenso gilt,

ist unklar (Sylvester et al. 2002). Die Dauer der BCG Therapie und die initiale Tumorfreiheit, durch 2. TUR abgesichert, sind von entscheidender Bedeutung (Jakse et al. 2004).

Griffiths et al. (2002) und Davis et al. (2002) berichteten, dass eine BCG-Therapie ohne Erhaltungstherapie nicht erfolgreich ist. Im Gegensatz dazu wurde von Pansadoro et al. (2002) an 81 Patienten mit einer Nachsorgezeit von durchschnittlich 76 Monaten gezeigt, dass bei BCG-Erhaltungstherapie die Progressionsrate nur 15% beträgt und 6% der Patienten am Tumor sterben.

Wird eine konservative Therapie verfolgt, ist der Zeitpunkt zur Änderung der Therapie von enormer Bedeutung. Herr et al. (2003) zeigten, dass bei Vorliegen einer negativen Zytologie und einer negativen Biopsie nach 6 Monaten das Risiko der Tumorprogression innerhalb von 5 Jahren bei 11% liegt.

Bei multifokalem T1-Tumor und diffusem In-situ-Karzinom ist wegen des Risikos der Unterschätzung der Tumorausbreitung die primäre Zystektomie angezeigt. Ebenso ist bei Persistenz des In-situ-Karzinoms, positiver Zytologie oder Rezidiv des T1-Tumors bei erster Kontrolle nach 3–6 Monaten die Indikation zu Zystektomie gegeben, da die Tumorprogressionsrate innerhalb eines Jahres zwischen 3 und 43% beträgt (Herr et al. 2003).

### Extravesikale Tumormanifestation

In-situ-Karzinome der prostatistischen Harnröhre werden bei 20–40% der Patienten diagnostiziert (Shariat et al. 2005; Griffiths et al. 2002; Solsona et al. 1991). Häufig liegt bei diesen Patienten gleichzeitig ein Befall der Harnleiter vor (Jakse et al. 1989). Die TUR der prostatistischen Harnröhre und anschließende BCG-Therapie ist mit einem hohen Rezidivrisiko mit Metastasierung belastet (Schellhammer et al. 1995; Herr u. Donat 1999). Das Risiko der Tumorprogression ist für Patienten mit Befall der Drüsengänge geringer (11%) als für Patienten mit Stromainvasion (100%). Ein asymptomatischer Harnleiterbefall ist bei 10–30% der Patienten zu diagnostizieren und häufig beidseitig, daher ist bei diesen Patienten eine Resektion des distalen Harnleiters keine Alternative zur Zystektomie (Jakse et al. 1989; Saint et al. 2001).

### BCG-Versager

Bei 50% der Patienten mit In-situ-Karzinom kann bei fehlender Tumorremission nach dem 1. BCG-Zyklus durch einen 2. Zyklus, der unmittelbar angeschlossen wird, eine komplette Remission erzielt werden (Jakse et al. 2001). Anders verhält es sich bei Patienten, die wegen eines frühen Rezidivs eine neuerliche BCG-Therapie erhalten. 11 von 15 Patienten sprachen auf die neuerliche Behandlung nicht an und entwickelten

ein muskelinvasives oder extravasikales Rezidiv (Merz et al. 1995).

Entsprechend der oben genannten Ergebnisse ist die Zystektomie indiziert bei

- diffusem, symptomatischem In-situ-Karzinom,
- In-situ-Karzinom mit assoziiertem multilokulärem high-grade T1-Tumor,
- Patienten mit Befall der Prostata oder/und dem distalen Harnleiter,
- bei Persistenz nach geplantem 2. Zyklus der BCG-Therapie,
- bei frühem Rezidiv oder positiver Zytologie und/oder In-situ-Karzinom zum Zeitpunkt der 6-Monats-Kontrolle.

### Zystektomie und Harnableitung

Bei radikaler Zystektomie sollten mehrere Fakten beachtet werden. Eine Erhaltung der erektilen Funktion durch ein- oder beidseitige Erhaltung des neurovaskulären Bündels ist vor allem bei Patienten ohne begleitendes oder mit nur unifokalem T1-Karzinom wegen des geringen Risikos, einen positiven Schnittrand zu hinterlassen, möglich. Lymphknotenmetastasen sind bei Patienten mit primären In-situ-Karzinomen extrem selten, trotzdem sollte auch bei diesen Patienten eine sorgfältige Lymphadenektomie mit Einschluss der Lymphknoten im Bereich der A. iliaca communis erfolgen. Wird bereits präoperativ die Diagnose eines In-situ-Karzinoms der prostatistischen Harnröhre gestellt, ist die Mitenfernung der Harnröhre in derselben Operation oder zu einem späteren Zeitpunkt zu planen. Das Rezidiv in der Harnröhre nach Zystektomie ohne gleichzeitige Urethrektomie wird mit etwa 15% angegeben.

Die distalen Harnleiter sind bei etwa 30% der Patienten ebenfalls von Dysplasie oder In-situ-Karzinom befallen, daher ist eine Schnellschnittuntersuchung des Harnleiterschnittrandes obligat und auch ein partieller oder totaler Harnleiterersatz einzuplanen.

Die Art der Harnableitung erfolgt entsprechend der üblichen Kriterien. Zusätzlich sind jedoch noch andere Faktoren zu beachten. Bei Durchführung eines orthotopen Blasenersatzes ist beim Mann zumindest ein negativer Schnittrand der prostatistischen Harnröhre zu fordern. Bei Frauen stellt die positive Biopsie am Blasenhal eine Kontraindikation dar, da diese Patientinnen in einem hohen Prozentsatz ein In-situ-Karzinom der Harnröhre aufweisen und daher in der Folge ein Urethrezidiv entwickeln.

### Extravesikales In-situ-Karzinom

#### Nierenbecken und Harnleiter

Das In-situ-Karzinom des oberen Harntrakts ist entweder mit einem multifokalen Tumor des Nierenbeckens und

Harnleiters assoziiert oder mit einem In-situ-Karzinom der Harnblase und dann häufig im distalen Harnleiterdrittel nachzuweisen (Herr u. Whitmore 1987). Nachdem sich die BCG-Therapie des In-situ-Karzinoms der Harnblase etabliert hatte, war es konsequent, diese Therapie auch auf obere Harntraktstumoren auszudehnen (Herr u. Whitmore 1987, Studer et al. 1989).

Der Nachweis des In-situ-Karzinoms erfolgt durch Spülzytologie und endoskopische Biopsie. Die BCG-Applikation erfolgt entweder über perkutan eingelegte Nephrostomie oder DJ-Katheter. Die Dosis beträgt das bis zu 3-fache der Normaldosis (120 mg). Die Kontaktzeit wird mit 30 min bis zu 2 h angegeben (Thalmann et al. 2002; Irie et al. 2002; ■ Tab. 19.25).

Die negative Urinzytologie wird als komplette Tumorremission gewertet. Als Indikation werden die Einzelniere, Niereninsuffizienz und Inoperabilität angegeben. Die Nebenwirkungen sind nicht unerheblich und können lebensbedrohlich sein (Thalmann et al. 2002). Die Nierenfunktion wird unter Beachtung des unbehinderten Abflusses nicht beeinträchtigt. Der Einsatz von MMC oder Epirubicin beschränkt sich auf anekdotische Mitteilungen (Herr u. Whitmore 1987).

### Prostatische Harnröhre

Drei unterschiedliche Ausdehnungen des In-situ-Karzinoms können vorliegen. Die Beschränkung auf das Epithel und die Ausdehnung in die Prostatagänge bedeutet bei entsprechender Anpassung der Therapie keine Verschlechterung der Prognose. Die Invasion in das Stroma bedeutet eine T4-Situation und damit trotz Zystektomie eine entsprechend reduzierte 5-Jahres-Überlebenszeit. Das In-situ-Karzinom der prostatischen Harnröhre ist häufig mit dem Befall der Harnleiter assoziiert, daher ist eine Organerhaltung in dieser Situation sehr kritisch zu sehen.

Die konservative Therapie des In-situ-Karzinoms der prostatischen Harnröhre mit TUR und BCG-Instillation wird beschrieben, ist aber durch eine hohe Rate von Tumorrezidiven belastet (Kurth et al. 1995). Die

Zystektomie bei Tumorrezidiv ist dann nur mehr bei etwa der Hälfte der Patienten kurativ (Milan-Rodriguez et al. 2000a).

### 19.5.6 Prognose

Etwa 70% der Patienten entwickeln ohne therapeutische Intervention einen papillären oder soliden Tumor (Wolf et al. 1994). Patienten mit Ta/T1-Tumor und assoziiertem In-situ-Karzinom, die nur mit TUR behandelt werden, entwickeln in etwa 50% innerhalb von 5 Jahren ein muskelinvasives Blasenkarzinom. Bei Ta/T1-Tumoren ist das begleitende In-situ-Karzinom der wichtigste prognostische Faktor nach der Tumordifferenzierung, der für die Tumorprogression und den Tod durch den Tumor verantwortlich ist (Milan-Rodriguez et al. 2000b). Nach erfolgreicher BCG-Therapie kommt es innerhalb von 5 Jahren bei etwa 40% zu einem Tumorrezidiv (Kaasinen et al. 2003; Jakse et al. 2001). Jakse et al. (2001) zeigten, dass 60% der Patienten mit In-situ-Karzinom nach kompletter Remission in 60% für 5 Jahre tumorfrei sind. 21% der Patienten mit Tumorrezidiv sterben am Tumor. Über ähnliche Ergebnisse berichteten Kaasinen et al. (2003). 14% der Patienten entwickelten innerhalb von 5 Jahren ein T1- oder muskelinvasives In-situ-Karzinom, und 7% starben am Tumor (Kaasinen et al. 2003).

### Prognostische Faktoren

Es gibt derzeit keine prognostischen Faktoren, die – in prospektiven Studien überprüft – es ermöglichen, zum Zeitpunkt der Diagnose ein Ansprechen auf die intravesikale Therapie und die bleibende Tumorremission vorherzusagen.

### Klinische Präsentation

Patienten mit unifokalem asymptomatischem In-situ-Karzinom stehen in der »natürlichen Geschichte« erst

■ Tab. 19.25. BCG-Applikation bei In-situ-Karzinom des oberen Harntrakts

Studie	Patienten (n)	Applikation	Komplette Remission	Rezidiv	DOD	Follow-up
Thalmann	22	Perkutan	86%	53%	41%	50 Monate (8–137)
Sharpe	11	Retrograd	8/11	?		36 Monate
Nonomura	11	Retrograd	9/11	2/9	0	
Okubo	11	Retrograd	7/11	2/7		
Hayashida	10	Retrograd	10/10	5/10	5/5	51 Monate (12–134)
Irie	9	Retrograd	8/9	1/8	0	36 Monate (8–97)

am Anfang der Erkrankung im Vergleich zu jenen, die mit multilokulärem In-situ-Karzinom mit irritativen Beschwerden oder mit Ta/T1-Tumor diagnostiziert werden. Eine prognostische Unterscheidung in Patienten mit Ta/T1-Tumor bringt möglicherweise eine zusätzliche Information (Orozco et al. 1994). Dementsprechend sollte eine entsprechende Unterteilung in 3 Gruppen vor allem bei der Planung und Analyse von Therapiestudien berücksichtigt werden (Jakse et al. 1989, 2004; Kiemeney et al. 1994; Koss et al. 1985; Ramakumar et al. 1999). Da Patienten mit zunehmendem Alter sich mit aggressiveren exophytischen Tumoren präsentieren, ist es nicht überraschend, dass jüngere Patienten (<65 Jahre gegenüber 70- und 75-Jährigen) eine günstigere Prognose aufweisen (Melick u. Naryka 1968; Melicow 1952; Melicow u. Hollowell 1952).

Etwa 25% der Patienten präsentieren sich asymptomatisch (Jakse et al. 1989). 40–75% weisen irritative Symptome unterschiedlicher Ausprägung auf (Takashi et al. 1998; Glashan 1990; Norming et al. 1992). Ähnlich wie Riddle et al. (1975) zeigten Norming et al. (1992), dass bei symptomatischen Patienten die Tumorprogressionsrate signifikant höher (64%) ist als bei asymptomatischen (44%; Bollina et al. 1996). Diesen Einfluss auf die Progressionsrate konnten jedoch Cheng und Takashi nicht bestätigen (8, 92).

Bei der Mehrzahl der Patienten mit In-situ-Karzinom ist eine Mikrohämaturie nachweisbar. Etwa 50% der Patienten präsentieren sich mit Makrohämaturie (Takashi et al. 1998). Ähnlich wie für die irritativen Symptome ist die prognostische Bedeutung kontrovers, da es Untersuchungen gibt, welche die Makrohämaturie mit einem geringeren oder keinem Einfluss auf das tumorfreie Überleben assoziieren (Takashi et al. 1998).

### Pathologie

Riddle et al. (1975) zeigten in einer retrospektiven Untersuchung, dass 8% der Patienten mit unifokalen In-situ-Karzinomen ohne adäquate intravesikale Therapie progredient wurden, während dieser Prozentsatz für Patienten mit 2 und mehr In-situ-Karzinomarealen 78% betrug. Andere Autoren konnten diese prognostische Bedeutung nicht reproduzieren, es muss jedoch betont werden, dass die Anzahl der Patienten und die unterschiedliche Therapie eine sichere Aussage unmöglich machen (Takashi et al. 1998; Loasa et al. 2000; Van Gils-Gielen et al. 1995).

Das multifokale In-situ-Karzinom wird unterschiedlich definiert. Es wird mit mehr als 2 oder zumindest 4 In-situ-Karzinomarealen beschrieben. Etwa 50–70% der Patienten haben mindestens 2 In-situ-Karzinomareale (Milan-Rodriguez et al. 2000; Loasa et al. 2000; Takashi et al. 1998; De Reijke et al. 2005; Riddle et al. 1995; Rintala et al. 1995). 25–45% weisen zumindest 3 und etwa 20%

mehr als 4 Karzinomareale auf (Jakse et al. 2001; Van Gils-Gielen et al. 1995).

Für die Therapie und Prognose ist es wichtig zu wissen, dass sich ein multifokales und diffuses In-situ-Karzinom häufig in den Harnleiter und die prostatistische Harnröhre ausdehnt. So zeigten Farrow et al. (1977) an Zystektomiepräparaten, dass 40% der Patienten einen Befall der Harnröhre aufwiesen. Ebenso konnten Herr u. Whitmore (1987) zeigen, dass das In-situ-Karzinom bei etwa 30% der Patienten sich im Harnleiter und da vorwiegend im distalen Drittel nachweisen lässt.

### Molekularbiologie

Norming et al. (1992) zeigten durch eine DNA-Analyse, dass es 3 Gruppen von Patienten mit unterschiedlicher Prognose gibt: Das Rezidivrisiko innerhalb von 5 Jahren ist 6%, 57% und 80% abhängig von einer aneuploiden Zelllinie, mehreren aneuploiden Zelllinien als Folge der Therapie und bereits anfangs bestehender multipler aneuploider Zelllinien. Die Technik der DNA-Zytophotometrie ist jedoch nicht weit verbreitet, und die Untersuchung wurde nicht bei Patienten mit BCG-Therapie durchgeführt. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse durch andere Untersucher fehlt daher.

Die immunhistochemische Untersuchung von p53 wurde als prognostischer Marker bei In-situ-Karzinom ebenso wie T1-Karzinomen evaluiert. Eine Überexpression wird von p53 wird als Marker für eine schlechte Prognose gewertet (Ick et al. 1997; Sarkis et al. 1994). Bei persistierendem In-situ-Karzinom mit gleichzeitiger p53-Überexpression nach BCG-Therapie ist in einem hohen Prozentsatz mit einer Tumorprogression zu rechnen (Ick et al. 1997). Dieser Befund wurde auch von Ovesen et al. (1997) erhoben, wobei die Progressionsrate 90% gegenüber 37% für p53-negative Patienten betrug. Die Analyse von 138 p53-Publikationen ergab, dass die Ergebnisse wegen unterschiedlicher Techniken, Antikörper und Definition von p53-Positivität nur begrenzt vergleichbar sind und daher die Bestimmung von p53 als Prognoseparameter zur Therapieplanung nicht gerechtfertigt ist (Schmitz-Dräger et al. 2000).

Der Verlust der E-cadherin-Expression wird ebenso mit einem erhöhtem Tumorprogressionsrisiko in Verbindung gebracht (Shariat et al. 2001). Entsprechende prospektive Untersuchungen zur Bestätigung dieses Befundes fehlen.

Wird p53 mit weiteren molekularen Markern kombiniert, sollte sich eine Erhöhung des prognostischen Aussagewertes ergeben. So haben Shariat et al. (2005) gezeigt, dass Patienten mit p21- und p53-Überexpression das höchste Progressionsrisiko hatten im Vergleich zu Patienten mit p21-Überexpression allein.

Zu unterscheiden sind entsprechend dem Markerprofil 2 Risikogruppen. Patienten mit geringem Risiko haben ein unifokales In-situ-Karzinom, eine einzige aneuploide

Zelllinie, das p53 wird nicht überexprimiert, Oberflächen- und tumorassoziierte Antigene sind ebenso wie Proliferationsmarker normal exprimiert (Jakse 1999).

### Einfluss der BCG-Therapie

Nach 5 Jahren sind etwa 60% der Patienten nach kompletter Tumorremission weiterhin tumorfrei (Jakse et al. 2001; De Reijke et al. 2005) 33–39% entwickelten nach einer medianen Beobachtungszeit von bis zu 7,6 Jahren ein Tumorrezidiv in der Blase (Jakse et al. 2001, De Reijke et al. 2005). Ein extravasikales Rezidiv wird in etwa 15% beobachtet (Jakse et al. 2001).

Es besteht kein Unterschied im Ansprechen auf die BCG-Therapie in Bezug auf die Art des In-situ-Karzinoms (Jakse et al. 2001; Takashi et al. 1998).

Aber Kaasinen et al. (2003) berichteten, dass Patienten mit assoziiertem In-situ-Karzinom die höchste und jene mit primärem In-situ-Karzinom die niedrigste Progressionsrate aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Autoren auch für das sekundäre In-situ-Karzinom beschrieben, wobei die Progressionsrate bei etwa 60% liegt (Losa et al. 2000; Ovesen et al. 1997; Orozco et al. 1994). Dementsprechend ist das Risiko des tumorassoziierten Todes für die Patienten mit sekundären und assoziierten In-situ-Karzinomen erhöht gegenüber Patienten mit primärem In-situ-Karzinom (Orozco et al. 1994). Das assoziierte T1-Karzinom zeichnet sich ebenfalls durch eine höhere Progressions- und Todesrate aus (Griffiths et al. 2002; Ovesen et al. 1997).

Solsona et al. (2000) behandelten 111 Patienten mit In-situ-Karzinomen und 80 mit T1-Tumoren. Der wichtigste prognostische Parameter für die zu erwartende Tumorprogression war das Untersuchungsergebnis nach 3 Monaten. Nur 11% der Patienten mit kompletter Tumorremission entwickelten einen muskelinvasiven Tumor, während das bei 66% der Nonresponder der Fall war. Ähnliche Ergebnisse wurden von Van Gils-Gielen et al. (1995) berichtet (Jakse 1999). Entsprechend diesen Ergebnissen ist auch die Anzahl der Zystektomien bei Respondern geringer (etwa 10%) als bei Nonrespondern (etwa 50%) (De Jager et al. 1991; Van Gils-Gielen et al. 1995).

Wird ein Tumorrezidiv innerhalb von 9 Monaten beobachtet, muss ein muskelinvasiver und ein extravasikaler Tumor ausgeschlossen werden (Solsona et al. 1997).

### Extravasikaler Tumor

Das In-situ-Karzinom der Harnblase ist häufig der Ausdruck einer panurethralen Erkrankung. Etwa 50% der Patienten haben bereits abhängig von der Dauer der Erkrankung und einem begleitenden exophytischen Tumor einen Befall von Harnröhre und/oder Harnleiter (Farrow et al. 1977; Solsona et al. 1996, 1997). Liegt ein In-situ-Karzinom des oberen Harntrakts vor, so ist ein Tumor-

befall der prostatitischen Harnröhre bei bis zu 68% der Patienten zu erwarten (Solsona et al. 1996, 1997). Nach erfolgreicher BCG-Therapie entwickeln im Falle eines Tumorrezidivs 55% einen extravasikalen Tumor (Solsona et al. 1997). Herr u. Whitmore (1987) beobachteten ein Tumorrezidiv im oberen Harntrakt bei 29% der Patienten mit BCG-induzierter kompletter Tumorremission.

### 19.5.7 Nachsorge

Zahlreiche Untersuchungen haben nachgewiesen, dass Patienten mit In-situ-Karzinom der Harnblase trotz initial erfolgreicher konservativer Therapie ein hohes Risiko des Tumorrezidivs in der Blase, aber vor allem extravasikal haben. Ebenso ist bei Zystektomie ein Rezidiv im oberen Harntrakt und bei orthotopem Blasenersatz zusätzlich in der Urethra möglich.

Dementsprechend muss bei diesen Patienten eine lebenslange Nachsorge mit Urinzytologie, Zystoskopie und Bildgebung des oberen Harntrakts erfolgen (Van der Meijden et al. 2005). Die Intervalle der Nachsorge sind wegen der Aggressivität des Tumors anfänglich in 3-monatlichen und ab dem 5. Jahr in halbjährlichen Abständen angezeigt.

## 19.6 Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase (T2–4 NX M0)

*P.J. Goebell, C. Rödel, J. Gschwend, M. Stöckle, R. Sauer, H. Rübber*

### 19.6.1 Einleitung

12% der Harnblasenkarzinome wachsen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose muskelinvasiv, ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Die Therapie dieser Tumoren unterliegt einer kurativen Zielsetzung und beinhaltet:

- Entfernung des lokalen Tumors,
- Verhinderung von Rezidiv, Progression und Metastasierung,
- Wiederherstellung oder Erhaltung der Lebensqualität.

Folgende Maßnahmen werden unter der genannten Zielsetzung geprüft:

- radikale Zystektomie nach bilateraler pelviner Lymphadenektomie,
- transurethrale Resektion,
- Strahlentherapie,
- multimodale organerhaltende Therapiekonzepte,
- Blasenteilresektion,
- systemische Chemotherapie.

### 19.6.2 Radikale Zystektomie

Derzeit ist die radikale Zystektomie nach bilateraler pelviner Lymphadenektomie die akzeptierte Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ohne erkennbare lymphogene oder hämatogene Metastasen; die Operation verfolgt in erster Linie eine Heilung der Erkrankung. In manchen Fällen erfolgt sie aber auch zum Erhalt oder zur Verbesserung der Lebensqualität, wie etwa bei tumorbedingter Beeinträchtigung der Blasen Speicher- oder -entleerungsfunktion, bei rezidivierenden schweren Blutungen oder tumorbedingten Schmerzen.

Im Rahmen der Zystektomie werden entfernt:

— **beim Mann:**

Harnblase, Prostata, Samenblasen, proximale Samenleiter und distale Harnleiter sowie ggf. die Harnröhre,

— **bei der Frau:**

Harnblase mit Harnröhre, Uterus, Ovarien und ventrales Scheidendrittel sowie distaler Harnleiter.

Vor allem durch die Einführung der orthotopen Ersatzblase, aber auch durch das bessere Verständnis der Biologie des Blasenkarzinoms, kann dieses Vorgehen modifiziert werden.

Grundsätzlich orientiert sich die Höhe der Resektion der Harnleiter am Ergebnis der histologischen Untersuchung im Schnellschnitt. Der Absetzungsrand sollte tumorfrei und frei von Carcinoma in situ sein. Die Höhe der Resektion ist aber auch von der Form der geplanten Harnableitung abhängig.

Ist eine Neoblase geplant, sollten die Harnleiter sorgfältig und möglichst wenig mobilisiert und weitgehend orthotop implantiert werden, um Durchblutungsstörungen und damit Anastomosenengen vorzubeugen (Miller et al. 1991; Studer et al. 1996). Die Technik des afferenten Segmentes (»chimney«), z. B. bei der Studer-Neoblase und dem orthotopen Mainz-Pouch, ermöglicht auch den partiellen bis hin zum totalen, auch beidseitigen Ureterersatz im Sinne eines Ileum-Ureter-Ersatzes, sollte der/die Ureter(en) tumorbefallen oder sonstig (z. B. nach Radiatio) geschädigt sein.

Bei der Entfernung der Harnblase wird die A. glutealis beim Absetzen geschont, um Glutealnekrosen zu vermeiden. Das Peritoneum wird umschnitten und auf der Harnblase belassen. Es folgt dann, falls nicht im Rahmen der Lymphknotendissektion bereits durchgeführt, die Durchtrennung des vorderen Blasenpfeilers.

Die Integrität des Rektums bedarf bei der Präparation der Harnblase der besonderen Beachtung. Der Denonvilliers-Raum mit dem vorderen und hinteren Blatt grenzt das Rektum von der Harnblase ab und entspricht der bei der Präparation zu wählenden Gewebeschicht.

Kann die Harnröhre erhalten bleiben, empfiehlt sich die Präparationstechnik wie bei der radikalen Prostatektomie, um nicht nur die Möglichkeit einer kontinenten

Harnableitung unter Nutzung der Harnröhre (Neoblase) anzustreben, sondern auch, um die Voraussetzung für einen Potenserhalt zu schaffen. Gleiches gilt für den Erhalt der neurovaskulären Bündel bei der Frau, die dorsolateral und paravaginal gelegen sind.

Prospektiv randomisierte Studien zu Rezidiven, die ihren Ausgang von einem Tumor im verbliebenen Gefäß-Nerven-Bündel nach nervenschonender radikaler Zystoprostatektomie haben, liegen nicht vor. In einer Studie von 76 Patienten durch Brendler et al. (1990) wird die lokale Rezidivrate mit 7,5% angegeben. In einer Autopsiestudie wurden bei 6 von 10 Fällen Lymphknoten im verbliebenen Gefäß-Nerven-Bündel identifiziert, die potentiell Ausgang eines Rezidivs sein könnten (Pritchett et al. 1988).

Beim Mann ist die Mitnahme der Prostata und Samenblasen bei Tumorbefall obligat; sie erscheint aber auch bei tumorfreien Biopsien sinnvoll, um das Urothel in diesem Bereich vollständig zu entfernen und lokalen Rezidiven und der Entwicklung des Prostatakarzinoms vorzubeugen. Einige Autoren empfehlen eine Adenomenukleation oder -resektion oder Belassen der dorsalen Prostatakapsel, vor allem, um dem Erektionsverlust entgegenzuwirken (Schilling et al. 1990; Schubert 1988).

Bei der Frau orientiert sich die Entfernung der ventralen Scheide an Infiltrationstiefe und Lokalisation des Tumors; die Entfernung eines gesunden Uterus erfolgt nach Rücksprache mit der Patientin; bei jüngeren Patientinnen sollte zumindest ein Ovar belassen werden (Chang et al. 2002).

Die Schonung der Harnröhre bei der Frau erfolgt bei Wunsch nach einer orthotopen Ersatzblase nach den gleichen Grundsätzen wie beim Mann (Stenzl et al. 1994).

#### Zusammenfassende Bewertung

Unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden operativen Technik mit der Möglichkeit eines orthotopen Blasenersatzes stellt die radikale Zystektomie ein effektives und sicheres Verfahren zur lokalen Kontrolle muskelinvasiver, nicht metastasierter Harnblasenkarzinome dar.

#### Lokales Rezidiv

Ein lokales Rezidiv ist definiert als erneutes Tumorstadium kaudal der Bifurkation der Iliakalgefäße im Weichteilgewebe des kleinen Beckens oder den pelvinen Lymphknoten, die ihren Ausgang nicht von verbliebenen Anteilen des Harntrakts (Ureter, Urethra) nehmen. Ein Lymphknotenbefall oberhalb der Bifurkation der Iliakalgefäße und in den Leistenlymphknoten ist hiervon abzugrenzen (Pisters et al. 1996; Schuster et al. 2001).

Risikofaktoren sind neben dem pathologisch gesicherten Tumorstadium, mikroskopischem oder makroskopischem Residualtumor und dem Differenzierungsgrad

auch das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Zystektomie. Durch frühe Diagnosestellung, frühe radikale Zystektomie, verbesserte Selektion von Patienten mit einem erhöhten Progressionsrisiko und verbesserte neoadjuvante oder adjuvante Behandlungskonzepte ist die Lokalrezidivrate in den letzten Jahren zurückgegangen (Schuster et al. 2001). Die lokale Rezidivwahrscheinlichkeit beträgt 7–11% (Tab. 19.26).

Verbleibende tumorbefallene Lymphknoten können Ausgangspunkt für ein lokales Rezidiv sein, weshalb eine ausgedehnte Lymphadenektomie von einigen Autoren dringend empfohlen wird (Stein et al. 2003; Bochner et al. 2001; Fleischmann et al. 2005; Hautmann et al. 1999). Ungeklärt ist zurzeit jedoch, welche Auswirkungen dies langfristig auf die Rate der Lokalrezidive hat und inwieweit hierdurch auch die Überlebenszeit verbessert werden kann.

Ist der Absetzungsrand zur Harnröhre nicht tumorfrei, ist eine Indikation zur Urethrektomie gegeben.

#### Zusammenfassende Bewertung

Die Prognose von Patienten mit einem Lokalrezidiv ist mit einer mittleren Überlebenszeit zwischen 4 und 12 Monaten als schlecht anzusehen (Hautmann et al. 1999). Einheitliche Therapieempfehlungen fehlen (Stenzl et al. 2002; Clark et al. 2004).

### Harnröhrenrezidiv

Die Einbeziehung der Harnröhre in die Tumornachsorge ist obligat, auch wenn das Risiko eines Rezidivtumors in der Harnröhre nach Zystektomie unterschiedlich beurteilt wird (Tab. 19.27). Die Wahrscheinlichkeit eines Harnröhrenrezidivs nach Zystektomie beträgt 4–11%.

Vor allem durch Arbeiten wie die von Bardot u. Montie (1991) konnte eine weitere Risikogruppe definiert werden: Patienten mit einem Tumorbefall der prostatistischen Harnröhre entwickelten in 11% der Fälle ein Urethrarezidiv, Patienten ohne Befall der prostatistischen Harnröhre wiesen in 1–4% der Fälle eine Urethrarezidiv auf. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass bei solitärem, blasenhalsfernem Tumor und histologisch nachgewiesener unauffälliger prostatistischer Harnröhre das Risiko eines Urethrarezidivs geringer ist.

Diese Ergebnisse werden auch von anderen Autoren bestätigt (Stein et al. 2005; Sevin et al. 2004). Von einigen Autoren ist auch ein multifokales Carcinoma in situ in der Harnblase als Indikation zur kompletten Harnröhrenresektion angegeben (Hassan et al. 2004; Liedberg et al. 2003).

### Einfluss der Zystektomie auf die Überlebensrate

Da die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung mit der Infiltrationstiefe korreliert, werden die Therapieergeb-

Tab. 19.26. Lokale Tumorkontrolle nach Zystektomie von T2–4-Karzinomen

Literatur	Patienten (n)	Lokales Rezidiv (%)
Simon et al. (2005)	959	10,1
Yossepowitch et al. (2003)	214	10,7
Madersbacher et al. (2003)	507	7,9
Stein et al. (2001)	1054	7,3

Tab. 19.27. Urethrarezidiv nach Zystektomie (pT2–3)

Literatur	Patienten (n)	Urethrarezidiv (%)
Stein et al. (2005)	768	7 (5 <sup>a</sup> und 18 <sup>b</sup> )
Varol et al. (2004)	371	4
Hassan et al. (2004)	196	0,5
Yossepowitch et al. (2003)	214	2

<sup>a</sup> Prostatistische Harnröhre histologisch unauffällig.

<sup>b</sup> Tumorbefall der prostatistischen Harnröhre.

nisse in Abhängigkeit von der intraoperativen Tumorausdehnung dargestellt. Aufgrund verbesserter operativer, intensivmedizinischer und anästhesiologischer Techniken konnte die operativ bedingte Mortalitätsrate auf 1,5–3,9% gesenkt werden; die korrigierte 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom pT2 beträgt im Rahmen neuerer Studien über 89% (Freiha 1980; Brannan et al. 1981; Skinner et al. 1998; Lebret et al. 2000; Kulkarni et al. 2003), bei Patienten mit einem pT3a nahezu 79%.

In einer retrospektiven Analyse, die das tumorspezifische Überleben von Patienten untersuchte, die entweder eine Ileumneoblase erhielten oder mit einem Ileumconduit behandelt worden waren, zeigte sich deutlich, dass die Option einer Neoblase auch dazu führen kann, dass zu einem früheren Zeitpunkt eine radikale Zystektomie erfolgt, was unmittelbar auch zu einer verbesserten Überlebensrate der Patienten beiträgt (Hautmann et al. 1998). In einer vergleichbaren retrospektiven Analyse zum Langzeitüberleben von Patienten, die am Memorial Sloan Kettering Cancer Center zystektomiert worden waren, konnte gezeigt werden, dass eine frühe Zystektomie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ebenfalls zu

■ **Tab. 19.28.** Krankheitsspezifisches Überleben nach radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase

Tumor-stadium	Patienten (n)	5-Jahres-Überlebensrate (korrigiert %)	10-Jahres-Überlebensrate (korrigiert %)
<pT3a	374	78,9±2,51	72,9±3,14
>pT3b	312	36,8±2,84	33,3±2,86
N0	493	66,7±2,34	61,7±2,65
N+	193	31,2±3,76	27,7±3,73

einem deutlichen Überlebensvorteil beiträgt (■ Tab. 19.28; Gschwend et al. 2003).

Im Rahmen dieser retrospektiven Analysen wird deutlich, dass bei blasenwandüberschreitenden Tumoren (>pT3b) die Langzeitüberlebensrate stark eingeschränkt ist. Hierfür könnte das Vorhandensein von Mikrometastasen verantwortlich sein (Gudemann 2000).

Der nicht randomisierte Vergleich zwischen früher und verzögerter Zystektomie belegt nicht eindeutig den Stellenwert der frühen Zystektomie. Hier wurde eine Negativselektion der verzögert zystektomierten Patienten vorgenommen. Patienten, die im Rahmen eines primär organerhaltenden Vorgehens erfolgreich behandelt worden sind, haben im Rahmen dieser Auswertung keine Berücksichtigung gefunden.

Eine prospektive Analyse radikal zystektomierter Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren ohne Lymphknotenbefall (pT3b, pN0, pM0) belegt eine Heilungsrate von 60% (Otto et al. 2001). Demgegenüber sinkt diese bei positiven Lymphknoten auf 20%. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Tumorinfiltration in die tiefe Blasenmuskulatur (T3) beträgt 20–36%. 75–94% der Patienten mit T4-Tumoren sterben innerhalb von 5 Jahren an den Folgen des Urothelkarzinoms.

Der hohe Prozentsatz von 18 bzw. 44% manifester Metastasen in den Stadien T3 und T4 ist für den fehlenden kurativen Ansatz lokaler Therapiemaßnahmen verantwortlich (Smith et al. 1981). Die Angaben zur Lymphknotenmetastasierung wurden an radikalen Zystektomie- und Lymphadenektomiepräparaten erhoben. Hingewiesen werden muss auf die Selektion von Patienten im Rahmen dieser Studie. Patienten mit lokalen inoperablen Tumoren oder manifesten Fernmetastasen waren primär von der Untersuchung ausgeschlossen. Demgegenüber wurden auch Patienten eingeschlossen, die einem operativen Eingriff noch zugeführt werden konnten.

In der Regel wird die Zystektomie im Falle fortgeschrittener Blasentumorstadien unter palliativer Zielsetzung durchgeführt; die Rate an grundsätzlichen Komplikationen dieses Eingriffs ist unter dieser Zielsetzung deutlich erhöht.

### Komplikationen fortgeschrittener Blasenkarzinome T3/4

- Blutung/Blasentamponade
- Einschränkung der Blasenfunktion mit
  - Pollakisurie infolge Kapazitätsverlust
  - Algurie
  - Inkontinenz
- Infiltration benachbarter Organe
  - Harnröhre
  - Prostata
  - Nervenplexus
  - Darm

Ziel der palliativen Zystektomie ist die Verbesserung des Allgemeinzustandes, die lokale Tumorkontrolle, die Beseitigung bzw. Verhinderung tumorbedingter Komplikationen sowie eine den Bedürfnissen des Patienten angepasste Form der Harnableitung.

### 19.6.3 Therapiestrategien zum Blasenerhalt

Kennzeichen einer verbesserten Lebensqualität, wie verminderte Invasivität des chirurgischen Eingriffs, keine zusätzliche Harnableitung und ein Erhalt normaler Sexualfunktion, sind die hauptsächlichen Argumente für ein blasenerhaltendes Vorgehen.

Der Versuch einer blasenerhaltenden Therapie muskelinvasiver Harnblasenkarzinome ist jedoch nur gerechtfertigt, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit einer lokalen Heilung mit funktionell nicht eingeschränkter Harnblase besteht und die Überlebensraten im Vergleich zur primären Zystektomie nicht verschlechtert werden.

#### Transurethrale Resektion muskelinvasiver Tumoren

Die 5-Jahres-Überlebensrate muskelinvasiver T2-Karzinome beträgt nach alleiniger TUR 45–70% (■ Tab. 19.29). Studien mit Überlebensdaten, die einen Zeitraum von

10 Jahren analysiert haben, stellen eher eine Seltenheit dar, die 10-Jahres-Überlebensraten werden hier mit 74,5% leicht höher berichtet (Solsona et al. 1998). Die allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate für T3a-Tumoren wurde mit 20–43% ermittelt.

Durch die Verbesserung des Blasenersatzes mittels Ileumneoblase und anderer kontinenter orthotoper Harnableitungen muss das Vorgehen einer »radikalen« TUR erneut überprüft werden. So müssen alle Versuche, die Blase zu erhalten, auch den Einsatz und die Toxizität kombinierter Therapieverfahren einschließlich chemo- und radiotherapeutischer Verfahren berücksichtigen. Hierbei spielt vor allem die Kombination einer transurethralen Resektion mit modernen Therapiekonzepten eine entscheidende Rolle (Solsona et al. 1998), deren integraler Bestandteil die Radiotherapie ist, da Urothelkarzinome strahlensensibel sind.

#### Zusammenfassende Bewertung

Die transurethrale Resektion bleibt als Behandlungsmethode bei hochselektionierten Patienten, wenn eine Zystektomie oder eine alternative Therapie durch Komorbidität nicht durchführbar ist. Die starke Einschränkung der Heilungsrate muss berücksichtigt werden.

■ **Tab. 19.29.** Allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate nach TUR muskelinfiltrierender Harnblasenkarzinome (T2 NX MX)

Literatur	Patienten (n)	5-Jahres-Überlebensrate (%)
Herr (1987)	37	70
Henry et al. (1988)	28	63
RUTT (1985)	175	45

#### Historische Entwicklungen zur Radiotherapie des Blasenkarzinoms

Seit den 70-er Jahren des vorherigen Jahrhunderts wurde die Radiotherapie als Alternative zur Zystektomie vor allem in Großbritannien und den Niederlanden eingesetzt. In den bis 1987 publizierten, retrospektiven Analysen lagen die 5-Jahres-Überlebensraten nach Radiotherapie etwa 10–15% unterhalb derjenigen nach primärer Zystektomie (■ Tab. 19.30; Miller et al. 1973; Goffinet et al. 1975; Morrison 1975; Greiner et al. 1977; Blandy et al. 1980; Goodman et al. 1981; Shipley et al. 1985; Yu et al. 1985; Villar et al. 1987).

Für die Interpretation dieser Daten sind jedoch folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Die Studien unterliegen einem Selektionsbias: RT-Serien enthalten auch funktionell inoperable Patienten, während Operationsserien nur operable Patienten (mit besserer Prognose) einschließen.
- Die Stadienverteilung ist nicht vergleichbar: Sie bezieht sich auf pT-Kategorien in Operationsserien gegenüber cT-Kategorien bei der RT. Wegen des Understaging-Errors sind die Daten der RT-Serien tendenziell schlechter, insbesondere für die Kategorie T2.
- Die Radiotherapie wurde als alleinige Maßnahme eingesetzt, nicht als integraler Bestandteil eines multimodalen Konzepts. Insbesondere erfolgte initial keine möglichst komplette transurethrale Resektion. Die Kombination mit einer Chemotherapie war bis 1985 nicht üblich. Ein konsequentes Restaging mit Salvage-Zystektomie für Non-Responder wurde nicht durchgeführt.

Ein direkter Vergleich von primärer Zystektomie und Radiotherapie erfolgte bislang nicht. Allerdings wurde

■ **Tab. 19.30.** 5-Jahres-Überlebensraten nach alleiniger Radiotherapie in historischen Serien mit mehr oder minder kompletter TURBT; eine Salvage-Zystektomie erfolgte oft nur in Ausnahmefällen (in Klammern die jeweiligen Patientenzahlen)

Autoren	Dosis (Gy)	cT2	cT2–3	cT3	cT4
Miller u. Johnson (1973)	70	–	–	20% (109)	13% (128)
Goffinet et al. (1975)	70	43% (68)	–	28% 128	8% (65)
Morrison (1975)	55	–	–	33% (40)	–
Greiner et al. (1977)	70	–	28% (195)	–	10% (30)
Blandy et al. (1980)	55	–	34% (352)	–	9% (258)
Goodman et al. (1981)	50	–	38% (450)	–	7% (110)
Shipley u. Rose (1985)	68	–	39% (37)	–	6% (18)
Yu et al. (1985)	60–66	42% (62)	–	30% (195)	23% (41)
Villar et al. (1987)	58–64	–	36% (57)	–	18% (10)

**Tab. 19.31.** Randomisierte Studien zur präoperativen Radiotherapie vor geplanter Zystektomie versus Radiotherapie (und Salvage-Zystektomie)

Studie	Therapie	Patienten (n)	Stadium	5-Jahres-Überleben (%)
M.D. Anderson Hospital (Miller 1977)	50 Gy + radikale Zystektomie	35	T3	46*
	60 Gy (+ Salvage-Zystektomie)	32	T3	22*
U.K. Co-op Group (Horvich et al. 1995)	40 Gy + radikale Zystektomie	98	T3	39
	60 Gy (+ Salvage-Zystektomie)	91	T3	28
National Danish Trial (Sell et al. 1991)	40 Gy + radikale Zystektomie	88	T3	29
	60 Gy (+ Salvage-Zystektomie)	95	T3	23
National Bladder Cancer Group (Shipley 2000)	40 Gy + radikale Zystektomie	37	T2–4a	27
	60 Gy (+ Salvage-Zystektomie)	35	T2–4a	40

\* Nur in der M.D.-Anderson-Studie war der Unterschied signifikant.

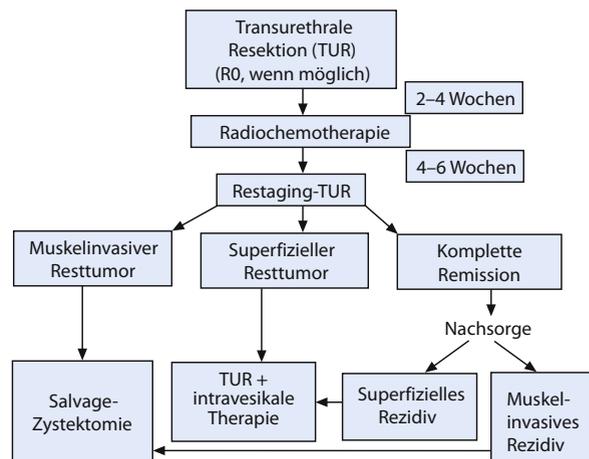
in 4 randomisierten Studien eine präoperative Radiotherapie mit sofortiger Zystektomie mit einer alleinigen Radiotherapie plus Salvage-Zystektomie verglichen (Tab. 19.31; Miller 1977; Horvich et al. 1995; Sell et al. 1991). Tendenziell waren die Ergebnisse für die sofortige Zystektomie besser. In den 1980-er Jahren wurde die radikale Zystektomie deutlich verbessert, die präoperative Radiotherapie vor geplanter Zystektomie ist daher keine sinnvolle Therapieoption mehr. Ebenso ist die postoperative Radiotherapie allenfalls bei R1- oder R2-Resektionen indiziert.

### Moderne Therapiestrategien zum Organerhalt: transurethrale Resektion plus kombinierte Radiochemotherapie

#### Hinweis

Der Versuch einer blasenerhaltenden Therapie ist nur gerechtfertigt, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit einer lokalen Heilung mit funktionell nicht eingeschränkter Harnblase besteht und die Überlebensraten im Vergleich zum Standardverfahren nicht verschlechtert werden.

Weder die transurethrale Tumoresektion (TUR) alleine noch die ausschließliche Radio- oder Chemotherapie können ausreichend gute lokale Kontrollraten erreichen, um eine echte Alternative zur primären Zystektomie darstellen zu können (Rödel 2004). Die Resultate lassen sich jedoch deutlich verbessern, wenn alle drei Behandlungsbausteine optimiert aufeinander abgestimmt werden (Abb. 19.11).



**Abb. 19.11.** Multimodale organerhaltende Therapie des Blasenkarzinoms

### Bausteine der multimodalen Behandlung des Blasenkarzinoms

#### Initiale transurethrale Resektion

Der Tumor sollte möglichst komplett entfernt werden. Dies gelingt bei den meisten der als T2 klassifizierten Tumoren. Um die Resektionsqualität beurteilen zu können, ist eine differenzierte TUR erforderlich, bei der auch Proben vom Resektionsgrund und Resektionsrand entnommen werden. Ist aufgrund der Infiltrationstiefe eine R0-Resektion möglich, sollte diese immer angestrebt werden. Dies kann bedeuten, dass eine Nachresektion nötig wird.

Neben der R0-Resektion als wichtigstem prognostischem Faktor sind folgende Parameter mit einem günstigen Ansprechen und weiteren Krankheitsverlauf assoziiert:



■ Tab. 19.32. Erlanger Daten zur organerhaltenden Therapie des Blasenkarzinoms. (Nach Rödel et al. 2002)

Behandlungszeitraum	Patienten (n)	T-Kategorie	Radiotherapie/simultane Radiochemotherapie	Rate an kompletter Remission pCR (%)	5-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben mit Blase (%)
1982–1985	126	T1 (high risk) – T4	RT allein	61	40	37
1985–1993	95	T1 (high risk) – T4	RT plus Carboplatin	66	45	40
1985–1993	145	T1 (high risk) – T4	RT plus Cisplatin	82	62	47
1993–2000	49	T1 (high risk) – T4	RT plus 5-FU/Cisplatin	87	65	54

### Restaging mit bioptischer Sicherung des Therapieergebnisses und ggf. Salvage-Operation

Die Sicherung des Therapieergebnisses durch eine Restaging-TUR hat zentrale Bedeutung für die weitere Therapieplanung. Insbesondere Non-Responder, also solche Patienten, die nach RT/RCT noch muskelinvasiven (>pT1) Tumor aufweisen, können so frühzeitig erkannt und einer Salvage-Operation zugeführt werden. Die Salvage-Zystektomie ist nach den Erlanger Erfahrungen bei etwa 25–30% der Patienten indiziert: Sie ist integraler Bestandteil des Gesamtbehandlungskonzeptes und darf bei operationsfähigen und -willigen Patienten nicht verzögert werden.

In den amerikanischen Serien des Massachusetts General Hospital, Boston, und in den RTOG-Serien erfolgt die Restaging-TUR nach einer RCT-Induktionsphase bis ca. 40 Gy (■ Tab. 19.33). Patienten mit kompletter Remission erhalten eine konsolidierende RCT bis ca. 60 Gy, anderenfalls wird die frühzeitige Operation indiziert. In Erlangen dagegen erfolgt die Restaging-TUR erst 4–6 Wochen nach Abschluss der gesamten RCT. Theoretische Vorteile des amerikanischen Konzeptes sind die frühestmögliche Selektion und definitive operative Behandlung der Non-Responder. Das Erlanger Konzept hat demgegenüber den tumorbiologischen Vorteil des Verzichts auf eine sog. Split-course-Behandlung, verbunden mit der höheren Wahrscheinlichkeit, eine vollständige Tumorregression auch bei langsam ansprechenden Tumoren zu erreichen.

Bei Patienten mit lediglich oberflächlichem Resttumor (pTa, pTis, evt. pT1) erscheint es ausreichend, eine komplette TUR durchzuführen, ggf. mit zusätzlicher intravesikaler Chemo- oder Immuntherapie, und anschließend konsequent nachzubeobachten (Zietman et al. 2001).

### Konsequente, lebenslange Nachsorge

Wegen des Risikos von Rezidiven im erhaltenen Organ und der guten Prognose dieser Rezidive bei konsequenter Therapie ist eine regelmäßige zystoskopische Kontrolle erforderlich (in den beiden ersten Jahren alle 3 Monate,

dann halbjährlich). Eine retrospektive Untersuchung der Erlanger Daten zeigt, dass nach initial kompletter Remission des Tumors 9% der Patienten ein nichtinvasives Rezidiv (pTa/pTis), 5% einen oberflächlichen T1-Tumor, 11% ein muskelinvasives Rezidiv und 3% ein lokoregionäres Lymphknotenrezidiv entwickelten (Rödel et al. 2002). Die Salvage-Zystektomie hat bei Patienten mit muskelinvasivem Rezidivtumor kurativen Charakter, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 50% und damit in der Größenordnung der Überlebensraten nach primärer Zystektomie.

### Langzeiterfahrungen mit der organerhaltenden multimodalen Therapie des Blasenkarzinoms

Die umfangreichsten Erfahrungen mit einem konsequent umgesetzten Konzept aus initialer transurethraler Resektion des Tumors mit anschließender RT/RCT und Salvage-Zystektomie für Non-Responder stammen aus Boston und Erlangen. Die zusammenfassenden ■ Tab. 19.32 und 19.33 belegen die mit diesen Konzepten erreichbaren hohen kompletten Remissionsraten zwischen 60% und 85% sowie 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 40% und 65%. Etwa 80% der überlebenden Patienten behalten ihre eigene, funktionsfähige Blase.

Trotz unterschiedlicher Radiotherapieschemata und Kombinationen mit Zytostatika können aus diesen Serien folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Die simultane RCT ist der alleinigen RT bezüglich der lokalen Kontrolle überlegen. Wahrscheinlich verbessern sich dadurch auch die Überlebensraten für Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren. Medikament der 1. Wahl ist Cisplatin, das nach den Erlanger Erfahrungen dem Carboplatin eindeutig überlegen ist.
- Eine Intensivierung der simultanen RCT unter Einsatz von Cisplatin und 5-Fluorouracil ist durchführbar und zeigt hohe komplette Remissionsraten. Die Überlegenheit gegenüber der Cisplatin-Monotherapie ist jedoch nicht erwiesen.

- Die Intensivierung der Chemotherapie im Sinne einer neoadjuvanten Chemotherapie vor kombinierter RCT hat sich in einer randomisierten Studie als nicht sinnvoll erwiesen (Shipley et al. 1998).

Akute Nebenwirkungen der RT/RCT betreffen vor allem die radiogene Zystitis, die Proktitis und die Diarrhö, schwere akute Nebenwirkungen (Grad 3–4) sind jedoch selten (<5–10%). Eine Reduzierung der Chemotherapie im 2. Kurs ist in etwa 15% der Fälle nötig, ein toxisitätsbedingter Abbruch der RT ist eine Rarität. Schwere radiogene Spätfolgen, insbesondere eine Schrumpfbilase oder Darmstenose, wurden im Erlanger Patientenkollektiv nur in 2% bzw. 1,5% der Fälle beobachtet (Rödel et al. 2002). Die gute Lebensqualität nach Organerhalt durch eine RT/RCT ist in Nachuntersuchungen bestätigt (Henningsohn et al. 2002).

### Zusammenfassende Bewertung

Die Kombination von TUR und Radiochemotherapie ermöglicht eine hohe Aussicht auf Blaserhalt bei niedriger Komplikationsrate. Die Überlebensraten sind im nicht randomisierten Vergleich denen der primären Zystektomie ebenbürtig.

Voraussetzung dieses Konzeptes ist jedoch ein eingespieltes interdisziplinäres Team, das die jeweiligen Bausteine der multimodalen Behandlung mit hoher Qualität und zeitlich aufeinander abgestimmt einsetzt. Integraler Bestandteil ist dabei die Salvage-Zystektomie bei Non-Respondern und bei invasiven Rezidiven.

Ideale Kandidaten für den Organerhalt sind Patienten mit frühen Tumorstadien und unifokalen Tumoren, bei denen die initiale TUR eine R0-Situation ermöglicht.

Tab. 19.33. Massachusetts General Hospital (MGH) und RTOG-Serien zur organerhaltenden Radiochemotherapie des Blasenkarzinoms

Serie	Patienten (n)	T-Kategorie	Induktionsbehandlung		Rate an kompletter Remission pCR (%)	Konsolidierungs-RCT nach pCR (± adjuvante Chemotherapie)	5-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben mit Blase (%)
			Neoadjuvante Therapie	Simultane RCT				
MGH 1986–1993 <sup>a</sup>	106	T2–4a	Maximale TUR 2 Zyklen MCV	39,6 Gy in 1,8 Gy plus Cisplatin	66	25,2 Gy in 1,8 Gy plus Cisplatin	52	43
RTOG 85–12 1986–1988 <sup>b</sup>	42	T2–4a	TUR (nicht aggressiv)	40 Gy in 2 Gy plus Cisplatin	66	24 Gy in 2 Gy plus Cisplatin	52	42
RTOG 88–02 1988–1990 <sup>c</sup>	91	T2–4a	TUR (nicht aggressiv) 2 Zyklen MCV	39,6 Gy in 1,8 Gy plus Cisplatin	75	25,2 Gy in 1,8 Gy plus Cisplatin	62 (4 Jahre)	44 (4 Jahre)
RTOG 89–03 1990–1993 <sup>d</sup>	126	T2–4a	Maximale TUR plus 2 Zyklen MCV versus keine CT	39,6 Gy in 1,8 Gy plus Cisplatin	61 versus 55	25,2 Gy in 1,8 Gy plus Cisplatin	49 versus 48	36 versus 40
MGH 1993–1994 <sup>e</sup>	18	T2–4a	Maximale TUR	42,5 Gy in 1,25 und 1,5 Gy bid plus 5-FU und Cisplatin	78	22,5 Gy in 1,25 and 1,5 Gy bid plus 5-FU und Cisplatin, 3 Zyklen adjuvant MCV	83 (3 Jahre)	78 (3 Jahre)
RTOG 95–06 1995–1997 <sup>f</sup>	34	T2–4a	Maximale TUR	24 Gy in 3 Gy bid plus 5-FU und Cisplatin	67	20 Gy in 2,5 Gy bid plus 5-FU und Cisplatin	83 (3 Jahre)	66 (3 Jahre)
RTOG 97–06 1997–1999 <sup>g</sup>	47	T2–4a	Maximale TUR	40,8 Gy in 1,8 und 1,6 Gy bid plus Cisplatin	74	24 Gy in 1,5 Gy bid plus Cisplatin, 3 Zyklen adjuvant MCV	61 (3 Jahre)	48 (3 Jahre)

<sup>a</sup> Kachnic et al. (1997); <sup>b</sup> Tester et al. (1993); <sup>c</sup> Tester et al. (1996); <sup>d</sup> Shipley et al. (1998); <sup>e</sup> Zietman et al. (1998); <sup>f</sup> Kaufman et al. (2000); <sup>g</sup> Hagan et al. (2003).

### 19.6.4 Blasenteilresektion bei muskelinvasiven Tumoren

Vergleichbar mit der transurethralen Tumoresektion ist die Datenlage zur Blasenteilresektion solitärer, muskelinvasiver Harnblasenkarzinome (Shipley et al. 2002). Auch dieses Vorgehen sollte einer Gruppe hoch selektionierter Patienten vorbehalten bleiben. Ziel einer Blasenteilresektion ist neben dem Erhalt der Blasenfunktion, der Kontinenz und des neurovaskulären Bündels auch die lokale Tumorkontrolle. Die 5-Jahres-Überlebensraten sind hierbei vergleichbar mit denen der Zystektomie, wenn stringente Selektionskriterien angewandt werden (Stein et al. 2001). Ebenso zeigt der Vergleich historischer Serien, dass stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensraten vergleichbar mit denen der Zystektomie sind (■ Tab. 19.32, 19.34).

Die Blasenteilresektion bietet den Vorteil eines präziseren Stagings und erlaubt deshalb eine bessere Selektion derjenigen Patienten, die einer adjuvanten Therapie zugeführt werden sollten. Ebenso wie Patienten nach einer TUR behalten Patienten nach Blasenteilresektion ein lebenslanges Risiko eines Rezidivs. Patienten mit einem begleitenden Carcinoma in situ oder multifokalem Tumorbefall haben ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv.

#### Zusammenfassende Bewertung

Da Patienten mit einem begleitenden Carcinoma in situ oder positiven Lymphknoten ein erhöhtes Risiko für eine Tumorprogression haben, sollte diesen Patienten eine Blasenteilresektion nicht empfohlen werden.

### 19.6.5 Chemotherapie bei muskelinvasiven Tumoren

Patienten mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom haben trotz lokaler Tumorkontrolle nach radikaler Zystektomie ein erhöhtes Risiko für ein systemisches Fortschreiten der Erkrankung. Etwa die Hälfte der Patienten haben zum Zeitpunkt der initialen Diagnose bereits okkulte regionale oder Fernmetastasen. Bei systemischer Erkrankung beträgt das Langzeitüberleben <10%, die mediane Überlebenszeit liegt bei 14 Monaten.

Mit einer systemischen Chemotherapie wird versucht, die ungünstige Prognose des Urothelkarzinoms günstig zu beeinflussen. Dabei kann die systemische Chemotherapie als neoadjuvantes oder adjuvantes Konzept in Kombination mit einer chirurgischen Behandlung oder induktiv durchgeführt werden. Bei der neoadjuvanten Chemotherapie wird versucht, einen lokal fortgeschrittenen Tumor in seiner Masse zu verkleinern und so in einen operablen Zustand zu bringen oder mögliche Mikrometastasen präoperativ zu vernichten. Eine adjuvante Chemothera-

■ Tab. 19.34. Stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensrate nach Blasenteilresektion (Angaben in %)

Literatur	pT2	pT3a	pT3b	Gesamt
Sweeney et al. 1992	55	16	19	35
Schoborg et al. 1979	29	50	12	42
Novick u. Stewart 1976	–	53	20	46
Cummings et al. 1978	80	45	6	60
Holzbeierlein et al. 2004	100	–	67	69

pie kann nach Zystektomie eines organüberschreitenden Urothelkarzinoms (T3b/T4) oder histologisch nachgewiesenen, aber entfernten positiven regionären Lymphknoten sinnvoll sein. Von einer induktiven Chemotherapie spricht man bei manifesten Metastasen.

Sowohl das neoadjuvante Therapiekonzept als auch der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie sind derzeit umstrittener Gegenstand von Metaanalysen und prospektiv randomisierten Studien. Die Ergebnisse der induktiven Chemotherapie sind bisher bescheiden. Trotz des Einsatzes verschiedener Chemotherapieregimes konnten in den letzten 20 Jahren keine wesentlichen Verbesserungen durch die induktive Chemotherapie erzielt werden. Bei multifokaler Metastasierung ist eine definitive Heilung allenfalls in Ausnahmefällen zu erwarten. Hoffnungen werden in eine neue Substanzgruppe, sog. targetspezifische Medikamente, gesetzt.

### Neoadjuvante Chemotherapie

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Blasen-tumor oder okkulten lymphogener Metastasierung eines Urothelkarzinoms profitieren wenig von einer radikalen Zystektomie aufgrund ihres erhöhten Risikos für ein systemisches Fortschreiten der Erkrankung.

Das neoadjuvante Chemotherapiekonzept vor einer lokalen operativen Tumoranierung hat einerseits die präoperative Reduktion des Tumorbefundes zum Ziel und dient andererseits der lokalen Kontrolle bei bereits bestehender okkulten Lymphknotenmetastasierung vor allem dann, wenn lediglich von Mikrometastasen ausgegangen werden muss. Dies ist deshalb von Bedeutung, da etwa die Hälfte aller Patienten mit einem invasiven Harnblasenkarzinom bereits zum Diagnosezeitpunkt okkulte Metastasen besitzen (Soloway et al. 1981; Fagg et al. 1984; Raghavan et al. 1984). Bislang liegen 11 randomisierte Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie mit einer Gesamtzahl von mehr als 3000 Patienten vor, ohne dass der Stellenwert dieser Behandlungsform eindeutig geklärt ist.

Im Rahmen einer Metaanalyse unter der Leitung des Medical Research Council (MRC) sind die Ergebnisse

dieser randomisierten Studien verglichen und zusammenfassend analysiert worden (■ Tab. 19.35; ABC 2003, 2005a). Die Cisplatin-basierte Polychemotherapie ist hierbei der Monotherapie deutlich überlegen ( $p=0,044$ ).

Die Daten basieren letztlich auf 2688 individuellen Patientendaten aus 10 randomisierten, kontrollierten Studien, was zum Zeitpunkt der Analyse 88% aller Individuen in kontrollierten Studien entsprach. Die Analyse sah keine signifikanten Unterschiede durch die Einflussgrö-

ßen Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Nierenfunktion oder pathologisches Stadium und Tumorgrad auf das Gesamtüberleben.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe bestand ein 5-Jahres-Überlebensvorteil von 5% bei einer signifikanten relativen Risikoreduktion um 11% (Hazard-Ratio 0,89; 95%-KI 0,81–0,98) zugunsten der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten. Dieser absolute Vorteil liefert die zurzeit beste Abschätzung des Effekts der neoadjuvanten Chemo-

■ Tab. 19.35. Übersicht der Studien, auf denen die Ergebnisse der Metaanalyse der Advanced Bladder Cancer Trial Group (ABC) zur neoadjuvanten Chemotherapie basieren (ABC 2003)

Literatur	Lokale Behandlung	Chemotherapie		
		Schema	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Zyklen (Dauer)
<b>Neoadjuvante Studien</b>				
Wallace et al. 1991	Bestrahlung	■ Cisplatin	■ 100	3 Zyklen (alle 3 Wochen)
Martinez-Pineiro et al. 1995	Zystektomie	■ Cisplatin	■ 100	3 Zyklen (alle 3 Wochen)
Abol-Enein et al. 1997	Zystektomie	■ Carboplatin ■ Methotrexat ■ Vinblastin	■ 300 ■ 50 ■ 4	2 Zyklen (alle 4 Wochen)
Raghavan 1991	Bestrahlung	■ Cisplatin	■ 100	2 Zyklen (alle 3 Wochen)
Malmström et al. 1996	Bestrahlung oder Zystektomie	■ Cisplatin ■ Doxorubicin	■ 70 ■ 30	2 Zyklen (alle 3 Wochen)
Cortesi et al. (unveröffentlicht)	Zystektomie	■ Cisplatin ■ Methotrexat ■ Vinblastin ■ Epirubicin	■ 70 ■ 30 ■ 3 ■ 40	3 Zyklen (alle 4 Wochen)
Bassi et al. 1999	Zystektomie	■ Cisplatin ■ Methotrexat ■ Vinblastin ■ Doxorubicin	■ 70 ■ 30 ■ 3 ■ 30	4 Zyklen (alle 4 Wochen)
International Collaboration 1999	Bestrahlung oder kombinierte Bestrahlung mit Zystektomie oder Zystektomie	■ Cisplatin ■ Vinblastin ■ Methotrexate	■ 100 ■ 4 ■ 30	3 Zyklen (alle 3 Wochen)
Sengeløv et al. 2002	Bestrahlung oder Zystektomie	■ Cisplatin ■ Methotrexat	■ 100 ■ 250	3 Zyklen (alle 3 Wochen)
Sherif et al. 2002	Zystektomie	■ Cisplatin ■ Methotrexat	■ 100 ■ 250	3 Zyklen (alle 3 Wochen)
Natale et al. 2001	Zystektomie	■ Cisplatin ■ Methotrexat ■ Vinblastin ■ Doxorubicin	■ 70 ■ 30 ■ 3 ■ 30	3 Zyklen (alle 4 Wochen)
<b>Begleitende Chemotherapie</b>				
Coppin et al. 1996	Bestrahlung oder Zystektomie (selektioniert)	■ Cisplatin	■ 100	3 Zyklen (alle 2 Wochen)
<b>Perioperative Chemotherapie</b>				
Shearer et al. 1988	Bestrahlung oder Zystektomie	■ Methotrexat ■ Leucovorin: neoadjuvant ■ + adjuvant Methotrexat	■ 100 ■ 15 ■ 100	6 Zyklen (alle 2 Wochen) + 9 Zyklen (alle 4 Wochen)

therapie über alle Subgruppen. Dennoch muss die klinische Interpretation dieses Vorteils differenziert betrachtet werden, da die Prognose in den einzelnen Subgruppen unterschiedlich zu bewerten ist. So zeigt sich z. B., dass nach 5 Jahren durch die neoadjuvante Chemotherapie das Überleben von 55% auf 60% bei Patienten des klinischen Stadiums T1–2, bei Patienten mit Stadium T3 von 40% auf 45% und bei Patienten mit klinischem Stadium T4 von 25% auf 30% verbessert werden konnte.

Aufgrund der grenzwertigen Unterschiede kommen die Autoren aber zu dem Schluss, dass derzeit eine routinemäßige Anwendung nicht empfohlen werden kann.

### Adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie hat zum Ziel, den Erfolg vorangegangener in kurativer Absicht durchgeführter lokaler Maßnahmen zu konsolidieren. Ihr Einsatz im Anschluss an eine radikale Zystektomie und Lymphadenektomie bei fortgeschrittenem Lokalbefund oder positiven Lymphknoten wird weiterhin kontrovers diskutiert. In den letzten 25 Jahren wurde in zahlreichen randomisierten Studien eine lokale Therapie mit adjuvanter Chemotherapie mit einer alleinigen lokalen Therapie verglichen (Richards et al. 1983; Einstein et al. 1984; Skinner et al. 1990; Bono et al. 1997; Studer et al. 1994; Freiha et al. 1996). In den zahlenmäßig kleinen Untersuchungen ist lediglich für Patienten mit minimaler Lymphknotenmetastasierung ein geringer Überlebensanteil anzunehmen.

In einer von Pamar und Mitarbeitern durchgeführten systematischen Untersuchung publizierter Daten kamen die Autoren zu dem Schluss, dass es keine ausreichende Evidenz gibt, dass die adjuvante Chemotherapie das Leben von Patienten mit invasivem Blasenkarzinom verbessern könne (Parmar et al. 1999). Zu der berechtigten Kritik der Autoren zählte, dass die einzelnen Studien zu klein waren, um signifikante Unterschiede in den Therapiearmen zu zeigen. Hinzu kam, dass einige statistische Methoden fragwürdig erschienen. Einige Studien definierten die Endpunkte der Analyse nicht klar oder lieferten keine ausreichenden Details der Überlebensanalysen, sondern fokussierten auf Subgruppenanalysen, die wiederum auf einer sehr kleinen Anzahl von Patienten basierten.

Aus diesem Grunde initiierte der Medical Research Council (MRC) eine Metaanalyse mit dem Ziel, den Effekt der adjuvanten Chemotherapie beim invasiven Harnblasenkarzinom zu evaluieren. Hierzu wurden individuelle Patientendaten aus insgesamt 6 Studien analysiert (491 Patienten). Diese Gruppe repräsentierte zum Zeitpunkt der Analyse 90% aller Patienten, die in solchen randomisierten Studien therapiert wurden, welche eine Cisplatin-basierte Polychemotherapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersuchten (Tab. 19.36 und 19.37).

Dennoch war die kombinierte Analyse der Daten dieser Studien hinsichtlich der Aussagekraft mit nur 491 Patienten und 283 verstorbenen Patienten limitiert. Die »overall hazard ratio« aller Studien von 0,75 deutet einen absoluten Überlebensvorteil von 9% nach 3 Jahren

■ Tab. 19.36. Übersicht der Studien, auf denen die Ergebnisse der Metaanalyse der Advanced Bladder Cancer Trial Group (ABC) zur adjuvanten Chemotherapie basieren (ABC 2005a)

Studie	Lokale Behandlung	Chemotherapie		
		Schema	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Zyklen (Dauer)
Skinner et al. 1990	Zystektomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Cisplatin</li> <li>— Adriamycin</li> <li>— Cyclophosphamid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— 100</li> <li>— 60</li> <li>— 600</li> </ul>	3 Zyklen (4 Wochen)
Bono et al. 1997	Zystektomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Cisplatin</li> <li>— Methotrexat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— 70</li> <li>— 40</li> </ul>	4 Zyklen
Studer et al. 1994	Zystektomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Cisplatin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— 90</li> </ul>	2 Zyklen (4 Wochen)
Freiha et al. 1996	Zystektomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Cisplatin</li> <li>— Vinblastin</li> <li>— Methotrexat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— 100</li> <li>— 4</li> <li>— 30</li> </ul>	4 Zyklen (3 Wochen)
Stöckle et al. 1995	Zystektomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Cisplatin</li> <li>— Methotrexat</li> <li>— Adriamycin</li> <li>— Vinblastin</li> </ul>	n.b.	3 Zyklen
Otto et al. (unveröffentlicht)	Zystektomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Cisplatin</li> <li>— Methotrexat</li> <li>— Vinblastin</li> <li>— Epirubicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— 70</li> <li>— 30</li> <li>— 3</li> <li>— 45</li> </ul>	3 Zyklen (4 Wochen)

**Tab. 19.37.** Ergebnisse aus der Metaanalyse der Advanced Bladder Cancer Trial Group (ABC). Die Ergebnisse aus der Analyse zur adjuvanten Chemotherapie beziehen sich auf 3 Jahre Nachbeobachtung, diejenigen der Analyse zur neoadjuvanten Chemotherapie auf einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren. (ABC 2003, 2005a, b)

Endpunkt	Patienten/Ereignisse (n)	Absoluter Vorteil (95%-KI)	Absolute Veränderung (%)	Signifikanz
<b>Neoadjuvante Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie</b>				
Gesamtüberleben	2433/1430	5% (2–9%)	45 auf 50	p=0,022
Rezidivfreies Überleben	2629/1681	9% (5–12%)	45 auf 54	p<0,001
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>				
Gesamtüberleben	491/283	9% (1–16%)	50 auf 59	p=0,019
Rezidivfreies Überleben	383/239	12% (4–19%)	50 auf 62	p=0,004

KI = Konfidenzintervall.

an (95%- KI=1–16%). Einen absoluten Überlebensvorteil von 11% wurde für diejenigen Studien nachgewiesen, die eine kombinierte Cisplatin-haltige Chemotherapie verwendeten (95%-KI=3–18%).

Die Metaanalyse war in der Lage, wesentlichen Kritikpunkten vorangegangener Studien einzelner Zentren zu begegnen: die Verwendung unangemessener und nicht standardisierter Testverfahren, das Fehlen von Gesamtüberlebensraten und die Überbetonung von Subgruppenanalysen basierend auf zu kleinen Patientenkollektiven. Ebenso zeigt diese Studie kein Ungleichgewicht hinsichtlich bekannter prognostischer Faktoren wie Alter, pathologischem Stadium oder Tumorgrad zwischen den Studienarmen der zusammenfassenden Untersuchung individueller Patientendaten. Die Autoren der Metaanalyse betonen, dass es selbst bei Einschluss aller derzeit verfügbaren Studien mit diesem Therapieregime nicht möglich gewesen wäre, die 900 Ereignisse zu inkludieren, die notwendig sind, um verlässlich einen 9%-igen absoluten Überlebensvorteil mit 80% Treffsicherheit (»power«) auf einem 5%-Signifikanzniveau zu detektieren.

Die Autoren folgerten deshalb, dass die adjuvante Chemotherapie derzeit kein Standardverfahren darstellt (ABC 2005b).

## 19.7 Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase

S. Krege, T. Otto, H. Rübber

### 19.7.1 Therapieoptionen

Bis zu 50% der Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase entwickeln nach radikaler Zystektomie abhängig von der histologisch gesicherten Tumorausdehnung in der Blase bzw. dem Lymphknotenstatus ein lokales Rezi-

div und/oder Fernmetastasen. Das Überleben von Patienten mit einem fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom ist gering. Eigene Daten von Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom, die Mitte der 1980-er Jahre erhoben wurden, ergaben ein Langzeitüberleben von weniger als 10% (Abb. 19.14; RUTT 1985). Trotz des Einsatzes verschiedener Chemotherapie-Regime konnten auch in den letzten 20 Jahren keine wesentlichen Verbesserungen erzielt werden.

Zahlreiche Zytostatika wurden in Form von Mono- oder Polychemotherapieprotokollen getestet. Dabei zeigten sich die Kombinationstherapien der Monochemotherapie überlegen. Die gebräuchlichen Chemotherapieschemata beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom zeigt Tab. 19.38.

Mit der systemischen Polychemotherapie werden inzwischen Tumorremissionsraten in bis zu 70% erzielt. Das mediane Überleben beträgt jedoch auch heute nur etwa 14 Monate. Das initiale Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie und die Länge des tumorspezifischen Überlebens werden in erster Linie durch den Allgemeinzustand des Patienten und die Metastasenlokalisation bestimmt. Bei multifokaler Metastasierung ist eine definitive Heilung allenfalls in Ausnahmefällen zu erwarten.

Derzeit sind Polychemotherapieprotokolle mit Gemcitabin und Cisplatin und das MVAC-Schema (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin) in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms etabliert. In Phase-II-Studien zeigten die Taxane ermutigende Ergebnisse mit einer hohen Rate an kompletten und partiellen Remissionen, sodass auch Hoffnung auf eine Verlängerung des Überlebens besteht. Dies muss jedoch in Phase-III-Studien überprüft werden. Ebenso erhofft man sich eine Verbesserung durch die Kombination von Chemotherapeutika mit einer neuen Substanzklasse, den targetspezifischen Medikamenten.

Die Metastasen Chirurgie kann differenziert bei symptomatischen Patienten und nach chemotherapieinduzierter Tumorremission eingesetzt werden.

In frühen Untersuchungen zur Chemotherapie des metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase waren Cisplatin und Methotrexat besonders wirksam. Polychemotherapien erwiesen sich gegenüber Monotherapien als erfolgreicher.

### 19.7.2 Chemotherapieschemata

Ende der 1980-er Jahre etablierte sich das MVAC-Schema, eine Kombination von Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin, als wichtigstes Polychemotherapieprotokoll beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom. Dieses Schema geht zurück auf eine 1989 publizierte Studie von Sternberg et al. Von 121 Patienten erreichten 72% eine Tumorrückbildung. Eine komplette Remission war bei 36% der Patienten zu verzeichnen, wobei dies bei 11% der Patienten nur durch eine zusätzliche operative Residualtumorektomie gelang. Einen Rückfall nach kompletter Remission erlitten 68% der Patienten. Das mediane Überleben betrug 38 Monate. Die 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 68% und 55% (Sternberg et al. 1989).

Diese guten Ergebnisse konnten in weiteren Studien nicht immer reproduziert werden (Logothetis et al. 1990; Loehrer et al. 1992; Von der Maase et al. 2000; Sternberg et al. 2001a; Siefker-Radtke et al. 2002; Dreicer et al. 2004; Bamias et al. 2004). Hier lag das Gesamtansprechen zwischen 36 und 65%, die komplette Remissionsrate zwischen 9 und 35%. Eine Übersicht über die Ansprechraten Cisplatin- bzw. Methotrexat-haltiger Kombinationschemotherapien gibt [Tab. 19.39](#).

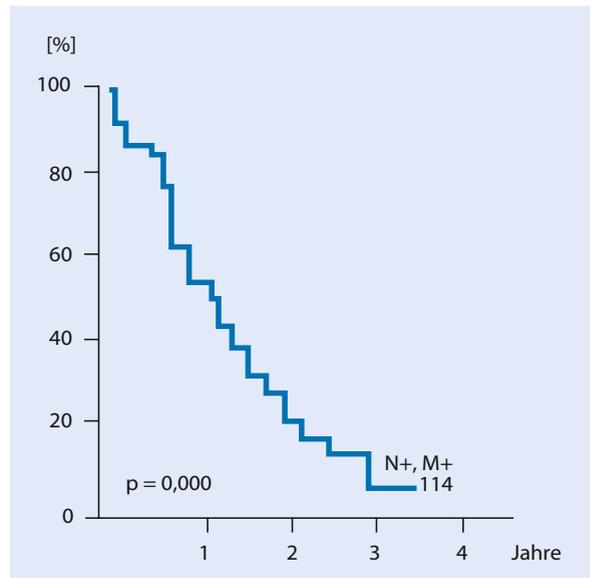
Letztendlich ergab MVAC trotz der nicht wieder erreichten Ergebnisse der Daten vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) im Vergleich zu anderen Kombinationen die besten Ergebnisse.

Eine Verbesserung der Remissionsraten des konventionellen MVAC-Protokolls konnte durch eine Steigerung der Intensität erzielt werden. In einer EORTC-Studie wurde Standard-MVAC (n=129) versus Hochdosis-MVAC (n=134) randomisiert verglichen. Die Gesamtansprechraten war mit 62% (21% CR, 41% PR) in der Hochdosisgruppe signifikant besser verglichen mit 50% (9% CR, 41% PR) im Standardarm. Die Unterschiede hinsichtlich der kompletten Remissionen und der Gesamtansprechraten unterschieden sich signifikant zugunsten des Hochdosis-MVAC-Schemas. Auch das progressionsfreie Überleben mit 8,2 Monaten für die Standard-MVAC-Gruppe und 9,1 Monaten für die Hochdosisgruppe erreichte Signifikanzniveau, nicht aber das Gesamtüberleben mit 14,1 und 15,5 Monaten für die Standard- bzw. Hochdosisgruppe (Sternberg et al. 2001b).

Als besonders aktiv in der Therapie solider Tumoren erwiesen sich die Taxane bzw. Gemcitabin. Daher wurden diese Substanzen auch beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase überprüft ([Tab. 19.40](#)). Die Kombi-

nation von Cisplatin mit Paclitaxel wurde in 3 Phase-II-Studien überprüft. Das Gesamtansprechen lag zwischen 50% und 72%. Das mediane Gesamtüberleben erreichte allerdings auch nur maximal 13 Monate (Murphy et al. 1996; Burch et al. 2000; Dreicer et al. 2000).

Ersetzte man Cisplatin durch Carboplatin, ergab sich in 5 Studien ein Gesamtansprechen zwischen 21% und



**Abb. 19.14.** Natürlicher Verlauf metastasierter Harnblasenkarzinome. (Nach RUTT 1985)

**Tab. 19.38.** Gebräuchliche Chemotherapieschemata beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom

Chemotherapie-schema	Dosierung	Medikamentengabe
<b>MVAC – 28-Tages-Zyklus</b>		
Methotrexat	30 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1, 15, 22
Vinblastin	3 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1, 15, 22
Cisplatin	70 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 2
Doxorubicin	30 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 2
<b>CM – 21-Tages-Zyklus</b>		
Cisplatin	70 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1
Methotrexat	40 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1, 8, 15
<b>Gemcitabin, Cisplatin – 21-Tages-Zyklus</b>		
Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1, 8
Cisplatin	70 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 2
<b>Paclitaxel, Carboplatin – 21-Tages-Zyklus</b>		
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1, 8, 15
Carboplatin	AUC 6	Tag 1

**Tab. 19.39.** Übersicht über Cisplatin- bzw. Methotrexat-haltige Kombinationschemotherapien beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

Substanzen	Patienten (n)	CR (%)	PR (%)	Autor(en)
CM	53	9	36	Hillcoat et al. 1989
	30	12	44	De Mulder et al. 1990
MV	93	7	12	Mead et al. 1998
CMV	21	4	31	De Mulder et al. 1990
	88	10	36	Mead et al. 1998
CisCA	67	10	33	Khandekar et al. 1985
	55	25	21	Logothetis et al. 1990
MVAC	121	26*	36	Sternberg et al. 1989
	55	35	30	Logothetis et al. 1990
	120	13	25	Loehrer et al. 1992
	153	12	34	Von der Maase et al. 2000
	129	9	41	Sternberg et al. 2001a
	86	21	30	Siefker-Radtke et al. 2002
	44	13	23	Dreicer et al. 2003
	83	23	31	Bamias et al. 2004

\* Durch alleinige Chemotherapie erzielte komplette Remissionen.

65%. Das mediane Überleben lag in 4 Studien unter 10 Monaten, lediglich in einer Studie wurde es mit über 20 Monaten angegeben (Vaughn et al. 1998; Redman et al. 1998; Zielinski et al. 1998; Small et al. 2000; Friedland et al. 2004). Die Kombination von Cisplatin und Docetaxel wurde in 3 Studien untersucht. Das Gesamtansprechen lag zwischen 52% und 62%. Das mediane Gesamtüberleben betrug 8–14 Monate (Sengelov et al. 1998; Dimopoulos et al. 1999; Garcia del Muro et al. 2002).

Zur Kombination von Cisplatin und Gemcitabin liegen 3 Studien vor, die Gesamtansprechraten zwischen 29% und 41% zeigten. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 12 Monaten (Moore et al. 1999; Von der Maase et al. 1999; Kaufman et al. 2000). In 2 Studien wurde Carboplatin mit Gemcitabin kombiniert. Das Gesamtansprechen betrug 56% und 59%, das mediane Überleben lag bei 10 und 11 Monaten (Shannon et al. 2001; Nogue-Aliguer et al. 2003).

Neben den Kombinationen von Cisplatin bzw. Carboplatin mit den neuen Substanzen wurden diese auch untereinander kombiniert. So ergaben sich in 4 Studien zur Kombination von Paclitaxel und Gemcitabin Gesamtansprechraten zwischen 40% und 69% und ein medianes Gesamtüberleben zwischen 12 und 16 Monaten (Meluch et al. 2001; Sternberg et al. 2001a, b; Kaufman et al.

2004; Li et al. 2005). In 3 Studien wurden Docetaxel und Gemcitabin kombiniert. Hier betragen die Ansprechraten 17%, 33% und 52%. Das mediane Überleben wurde mit 8, 13 und 15 Monaten angegeben (Gitlitz et al. 2003; Dreicer et al. 2004; Ardavanis et al. 2005).

Neben den Zweifachkombinationen wurden auch Dreifachkombinationen geprüft: Die Kombination von Cisplatin, Paclitaxel und Gemcitabin ergab Gesamtansprechraten von 43% und 78% sowie ein medianes Gesamtüberleben von 15 und 24 Monaten (Bellmunt et al. 2000; Lorusso et al. 2005). Für die Kombination von Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin wurden Ansprechraten von 43% und 68% und ein Überleben von 11 und 15 Monaten ermittelt (Hussain et al. 2001; Hainsworth et al. 2005). Die Kombination von Cisplatin, Docetaxel und Gemcitabin erbrachte ein Ansprechen von 66% bei einem Gesamtüberleben von 15,5 Monaten (Pectasides et al. 2002), die Kombination von Cisplatin, Paclitaxel und Ifosfamid 68% und 20 Monate (Bajorin et al. 1998), schließlich die Kombination von Methotrexat, Paclitaxel und Gemcitabin 57% und 18 Monate (Law 2004).

In Phase-II-Studien (Tab. 19.40) zeigten sich besonders hohe Remissionsraten und eine deutliche Überlebensverlängerung von mehr als 20 Monaten mit den Dreifachkombinationen von Cisplatin, Paclitaxel und Ifosfamid (Bajorin et al. 2000) oder Gemcitabin (Bellmunt et al. 2000), sodass man annehmen kann, dass die Kombination von Cisplatin und Paclitaxel die Basis für weitere Polychemotherapieprotokolle darstellen wird.

Bisher gibt es 3 abgeschlossene randomisierte Phase-III-Untersuchungen, die MVAC gegen Polychemotherapieprotokolle mit Taxanen bzw. Gemcitabin überprüft haben (Tab. 19.41). So war die Kombination von Cisplatin und Docetaxel mit einer Remissionsrate von 37% und einem medianen Überleben von 9 Monaten dem MVAC-Schema mit einer Remissionsrate von 54% und einem medianen Überleben von 14 Monaten signifikant unterlegen (Bamias et al. 2004). Ebenso ergab die Kombination Paclitaxel/Carboplatin eine geringere Remissionsrate im Vergleich zum MVAC-Schema, wobei sich das Überleben nicht unterschied (Dreicer et al. 2004).

Von der Maase et al. (2005) verglichen die klassische Standardtherapie MVAC mit der Kombination Cisplatin plus Gemcitabin. 202 Patienten mit T4b und/oder positiven Lymphknoten und/oder Fernmetastasen wurden für eine Therapie mit 6 Zyklen MVAC randomisiert, 203 Patienten entsprechend für Cisplatin plus Gemcitabin. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 19 Monaten betragen die Remissionsraten 46% für MVAC und 49% für Cisplatin plus Gemcitabin (GC); die mediane Zeit bis zur Progression jeweils 7,4 Monate für MVAC und GC sowie das mediane Überleben 15 Monate für MVAC und 14 Monate für GC. Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Von der Maase et al. 2005).

**Tab. 19.40.** Übersicht über Phase-II-Studien zur Kombinationschemotherapie mit Taxanen und Gemcitabin beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

Substanzen	Patienten (n)	Ansprechen gesamt (%)	CR (%)	Überleben median (Monate)	Autor(en)
Cisplatin, Paclitaxel	20	72	22	k. A.	Murphy et al. 1996
	29	72	34	13	Burch et al. 2000
	52	50	8	11	Dreicer et al. 2000
Carboplatin, Paclitaxel	20	50	10	9	Vaughn et al. 1998
	35	51	20	10	Redman et al. 1998
	20	65	40	>20	Zielinski et al. 1998
	29	21	0	9	Small et al. 2000
	33	24	9	10	Friedland et al. 2004
Cisplatin, Docetaxel	25	60	26	14	Sengelov et al. 1998
	66	52	12	8	Dimopoulos et al. 1999
	32	62	23	8	Garcia del Muro et al. 2002
Cisplatin, Gemcitabin	37	41	11	k. A.	Moore et al. 1999
	38	42	18	13	Von der Maase et al. 1999
	37	29	8	k. A.	Kaufman et al. 2000
Carboplatin, Gemcitabin	17	59	18	11	Shannon et al. 2001
	41	56	15	10	Nogue-Aliguer et al. 2003
Paclitaxel, Gemcitabin	54	54	7	14	Meluch et al. 2001
	40	60	28	12	Sternberg et al. 2001a
	55	40	9	12	Kaufman et al. 2004
	36	69	42	16	Li et al. 2005
Docetaxel, Gemcitabin	27	33	7	13	Gitlitz et al. 2003
	29	17	3	8	Dreicer et al. 2004
	31	52	13	15	Ardavanis et al. 2005
Cis/Pac/Gem	58	78	28	24	Bellmunt et al. 2000
	85	43	12	15	Lorusso et al. 2005
Carbo/Pac/Gem	49	68	32	15	Hussain et al. 2001
	60	43	12	11	Hainsworth et al. 2005
Cis/Doce/Gem	35	66	29	16	Pectasides et al. 2002
Cis/Pac/Ifo	44	68	23	20	Bajorin et al. 2000
MTX/Pac/Gem	21	57	28	18	Law et al. 2004

■ **Tab. 19.41.** Randomisierte Phase-III-Studien zum Vergleich von MVAC mit Taxan- bzw. Gemcitabin-haltigen Polychemotherapieprotokollen beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

Schema	Patienten (n)	CR (%)	PR (%)	Medianes Überleben (Monate)	Autor(en)
MVAC versus Docetaxel, Cisplatin	83 91	23 13	31 24	14 9	Bamias et al. 2004
MVAC versus Paclitaxel, Carboplatin	44 41	13 3	23 26	15 14	Dreicer et al. 2004
MVAC versus Cisplatin, Gemcitabin	151 164	12 12	34 37	15 14	Von der Maase et al. 2005

■ **Tab. 19.42.** Myelosuppression und Mukositis Grad 3–4 unter MVAC und GC-Therapie. (Nach Von der Maase et al. 2000)

Nebenwirkung	MVAC (%)		Cisplatin + Gemcitabin (%)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Anämie	16	2	24	4
Neutropenie	17	65	41	30
Thrombopenie	8	13	29	29
Mukositis	18	4	1	0

Die Nebenwirkungen der Taxane und Gemcitabin sind geringer ausgeprägt im Vergleich zum MVAC-Schema. So konnten in der Studie von Von der Maase et al. 63% der GC-Zyklen ohne Dosisreduktion gegeben werden im Vergleich zu nur 37% der MVAC-Zyklen. Die Toxizität unterschied sich in erster Linie hinsichtlich der Myelotoxizität und der Mukositisrate (■ Tab. 19.42). Aufgrund der ausgeprägten Neutropenie trat unter MVAC in 14% neutropenisches Fieber und in 12% eine Sepsis auf. Unter GC kamen entsprechende Nebenwirkungen nur in 2% bzw. 1% vor. Hinsichtlich der Lebensqualität zeigte sich eine signifikant geringere Abgeschlagenheit (Fatigue) der Patienten unter Cisplatin plus Gemcitabin (Von der Maase et al. 2000).

### 19.7.3 Prognostische Faktoren

Der Erfolg der Therapie von Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom wird wesentlich vom Allgemeinzustand des Patienten bestimmt. In Studien zur MVAC-Therapie erwiesen sich ein niedriger Karnofsky-Index, das Vorhandensein viszeraler Metastasen und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase als für das

Überleben prognostisch ungünstig (Geller et al. 1991; Dodd et al. 1999; Bajorin et al. 1999; Von der Maase et al. 2005).

In der Studie von Bajorin et al. (1999) hatten ein Karnofsky-Index <80% und das Vorhandensein viszeraler Metastasen einen ungünstigen Vorhersagewert im Hinblick auf das Ansprechen des Tumors und das Überleben der Patienten. Bei Unterteilung des Patientenkollektivs in 3 Risikogruppen (0, 1 oder 2 ungünstige Prognosefaktoren) unterschied sich das mediane Überleben mit jeweils 33, 13 und 9 Monaten signifikant ( $p=0,0001$ ; Bajorin et al. 1999).

In der Studie von Von der Maase et al. (2005) zeigten Patienten ohne Metastasen in Lunge, Leber oder Knochen ein medianes Gesamtüberleben von 18 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 21% im Vergleich zu Patienten mit entsprechenden Metastasen von 10 Monaten und 7%. Für Patienten mit einem Karnofsky-Index zwischen 80 und 100 lag das mediane Gesamtüberleben bei 16 Monaten und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 16% im Vergleich zu Patienten mit einem Karnofsky-Index unter 80 mit 8 Monaten und einer aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht berechenbaren 5-Jahres-Überlebensrate (Von der Maase et al. 2005). Die Prognosefaktoren wurden auch in einer Studie von Bellmunt et al. (2002) zur Dreierkombination mit Paclitaxel, Cisplatin und Gemcitabin bestätigt. Das mediane Überleben der Patienten ohne, mit einem oder zwei ungünstigen Prognosefaktoren betrug 32, 18 und 11 Monate (Bellmunt et al. 2002).

### 19.7.4 Second-line-Therapie

Anfang der 1990-er Jahre wurden bei einem Rezidiv nach oder Versagen unter MVAC-Therapie Taxan- und/oder Gemcitabin-haltige Schemata eingesetzt. Nachdem sich durch die Studie von Von der Maase die Kombination

Gemcitabin/Cisplatin als neuer Standard etablierte, ist ungeklärt, wie eine Second-line-Therapie aussehen soll. Daten zur MVAC-Therapie als Second-line-Therapie fehlen.

Lorenzo et al. (2004) setzten die Kombination Oxaliplatin plus Fluorouracil (FOLFOX-4), welche sich beim Kolonkarzinom bewährt hat, nach Versagen einer Therapie bestehend aus Gemcitabin plus Cisplatin beim Urothelkarzinom ein. Von 16 auswertbaren Patienten zeigten 3 ein Ansprechen (19%; Lorenzo et al. 2004). In einer weiteren Studie wurde die Kombination Gemcitabin plus Ifosfamid in der Second-line-Therapie gewählt. 34 mit Cisplatin oder Taxanen vorbehandelte Patienten gingen in die Studie ein. Die Remissionsrate lag bei 21%. Eine signifikante Anzahl von Patienten zeigte eine symptomatische Verbesserung (Pectasides et al. 2001)

Hoffnung wird zudem in die neueren Substanzen Pemetrexed und Vinflunin gesetzt (Paz-Ares et al. 2003; Bui et al. 2003).

### 19.7.5 Metastasen Chirurgie

Der Stellenwert der Metastasen Chirurgie ist nicht abschließend geklärt. Die exzellenten Ergebnisse der MVAC-Studie von Sternberg et al. aus dem Jahr 1989 mit einem Gesamtansprechen von 72% und einer kompletten Remissionsrate von 36% beinhalteten, dass 11% der kompletten Remissionen durch eine Residualtumorresektion nach Beendigung der Chemotherapie erzielt wurden. Das mediane Überleben in dieser Studie betrug 38 Monate. Von den 30 operierten Patienten lebte 1/3 noch nach 5 Jahren (Sternberg et al. 1989).

Sweeney et al. (2003) berichteten über 11 Patienten mit ausschließlich lymphogenen Metastasen, die ein deutliches Ansprechen auf eine Chemotherapie gezeigt hatten. Sie wurden im Anschluss an die Chemotherapie einer Resektion der Restbefunde unterzogen. Bei 9 Patienten fand sich aktiver Resttumor. Das mediane progressionsfreie und das krankheitsspezifische Überleben betragen 7 und 14 Monate. Das progressionsfreie und krankheitsspezifische 4-Jahres-Überleben betrug 27% und 36%. Aktiver Tumor in maximal 2 Lymphknoten war mit einem signifikant besseren krankheitsspezifischen Überleben korreliert (Sweeney et al. 2003).

Siefker-Radtke et al. (2004) selektierten Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, unabhängig von der Lokalisation, die auf eine vorhergehende Chemotherapie angesprochen hatten und ein Rezidiv mit gleicher Lokalisation wie zuvor oder solitär an nur einer anderen Lokalisation aufwiesen. Das progressionsfreie Intervall sollte mindestens 3 Monate betragen, und die Metastasen sollten komplett resektabel sein. Dementsprechend wurden bei 22 Patienten Lungen-, Lymphknoten-, Hirn- und

subkutane Metastasen reseziert. In die Auswertung gingen außerdem 9 Patienten ein, bei denen primär eine Metastasenresektion erfolgte. 4 dieser 9 Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Das mediane Überleben nach Metastasenresektion betrug 23 Monate, die mediane Zeit bis zum Progress allerdings nur 7 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate ab dem Zeitpunkt der Metastasenresektion lag bei 33%. Die oben genannten Selektionskriterien waren letztendlich nicht bei allen Patienten erfüllt, so hatten nur 12 der 22 Patienten ein 3-Monats-Intervall zwischen Chemotherapie und Metastasenresektion. Es zeigte sich, dass weder dieses Selektionskriterium noch der Umstand, ob die Metastasen primär oder nach Chemotherapie reseziert wurden oder ob solitäre bzw. multiple Metastasen entfernt wurden, sich hinsichtlich des Überlebens der Patienten unterschieden (Siefker-Radtke et al. 2004).

In den genannten Studien zur Metastasenresektion wurden nur Patienten mit einem guten Ansprechen auf eine Chemotherapie einer Metastasenresektion unterzogen. Ziel war es, eine Erhöhung der Rate an kompletten Remissionen und damit eine mögliche Überlebensverlängerung zu erreichen.

Im Rahmen einer klinischen Phase-II-Untersuchung an der Essener Universitätsklinik wurde dagegen bei 70 Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht ausreichend auf eine Chemotherapie angesprochen hatten, eine operative Resektion sämtlicher Tumorresiduen durchgeführt. Hier stand die Vorbeugung oder Beseitigung von Symptomen aufgrund der Metastasen im Vordergrund. Bei einer perioperativen Mortalität von 6% und einer mittleren Krankenhausverweildauer von 25 Tagen haben weniger als 10% der Patienten länger als 1 Jahr überlebt. Der Allgemeinzustand gemessen nach WHO-Kriterien konnte allerdings bei Patienten mit symptomatisch metastasierter Harnblasenkarzinomerkrankung durch die Metastasenresektion bei 2/3 der Patienten im Vergleich zum präoperativen Zustand gebessert werden (Otto et al. 2001). Unter Aspekten der symptomatischen Therapie verdient die Peritonektomie bei parietaler Peritonealkarzinose Beachtung. Bei 32 Patienten an der Essener Klinik konnten Symptome wie Aszites und/oder Schmerzen operativ beseitigt werden (Otto et al. 2002).

Somit scheint es Patienten zu geben, deren Überleben durch eine Metastasenresektion verlängert werden kann. Die Selektionskriterien sind bisher nicht eindeutig. Sicher ist, dass bei symptomatischen Patienten die Möglichkeit der Verbesserung der Lebensqualität besteht.

### 19.7.6 Neue Therapieansätze

In den letzten Jahren gewinnen molekulare Therapieansätze bei malignen Tumoren zunehmend an Bedeutung.

Im Unterschied zur konventionellen Chemotherapie, bei der alle Zellen einer Toxizität ausgesetzt sind, versucht man, bei den molekular orientierten Therapieansätzen selektiv das Wachstum von Tumorzellen zu hemmen. Durch die Verabreichung von Antikörpern oder Enzyminhibitoren werden spezielle Rezeptoren am/im Tumor besetzt.

Ein Beispiel für einen bereits erfolgreichen klinischen Einsatz stellt der Inhibitor STI571 (Glivec) bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) und bei gastrointestinalen Stromatumoren dar (Capdeville et al. 2002). Zum Urothelkarzinom liegen erste Phase-II-Studien vor.

Trastuzumab (Herceptin) ist ein monoklonaler Antikörper gegen den HER-2/neu-Rezeptor. Dieser wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom untersucht. Von 109 Patienten, die eine Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel, Carboplatin und Gemcitabin erhielten, wiesen 59 (54%) eine Überexpression von HER-2/neu am Tumorgewebe auf. 44 dieser 59 Patienten erhielten daraus resultierend zusätzlich Herceptin. Es zeigte sich ein bemerkenswert hohes Ansprechen von 73% (32/44 Patienten). Eine sichere Aussage bezüglich eines Zugewinns an Wirksamkeit durch den HER-2/neu-Antikörper kann allerdings aus dieser nicht randomisierten Studie nicht abgeleitet werden (Hussain et al. 2005).

Weitere Phase-II-Studien zeigten weniger erfolgversprechende Ergebnisse. Die Substanz ZD1839 (Iressa), welche an der intrazytoplasmatischen Domäne der Tyrosinkinase von EGFR/HER-1 bindet, wurde in einer Monotherapiestudie bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom und Tumorprogression nach chemotherapeutischer Vorbehandlung untersucht. Es konnte nur bei einem von 27 dokumentierten Patienten ein partielles Ansprechen beobachtet werden, und nach 6 Monaten war lediglich nur einer von 27 Patienten progressionsfrei (Petrylak et al. 2003).

Ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor, der an EGFR/HER-2-Rezeptoren bindet, ist das Lapatinib. Bei 59 Patienten mit progredientem, fortgeschrittenem Urothelkarzinom nach Cisplatin-haltiger Chemotherapie erfolgte eine Second-line-Behandlung mit dieser Substanz. Ein Ansprechen im Sinne einer partiellen Remission zeigte nur ein Patient (2%), bei 18 Patienten (31%) konnte eine Stabilisierung der Erkrankung erzielt werden. Die mediane Überlebenszeit betrug 17,9 Wochen (Wülfing et al. 2005).

Mit den targetspezifischen Substanzen ergeben sich gegenüber der konventionellen Chemotherapie völlig neue Therapiestrategien. Hier steht die Forschung allerdings am Anfang. Der Einsatz dieser Substanzen, allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie, ist bisher nur in Studienprotokollen sinnvoll und gerechtfertigt.

## 19.8 Seltene Tumoren der Harnblase

*T. Otto, A. Eisenhardt*

### 19.8.1 Plattenepithelkarzinom

Plattenepithelkarzinome entsprechen 5% der Harnblasenkarzinome. Aufgrund der späten Symptomatik sind Plattenepithelkarzinome in aller Regel fortgeschritten. Risikofaktoren sind chronische Entzündungen, wie ein über viele Jahre liegender Harnblasenkatheter oder Blasensteine. Die extrem seltene Variante des Buschke-Löwenstein-Riesenkondyloms stellt einen hochdifferenzierten Tumor dar, bei dem die Prognose nach vollständiger operativer Entfernung günstiger zu beurteilen ist.

Akzeptierte Behandlung des Plattenepithelkarzinoms ist die radikale Zystektomie. Eine gesicherte wirksame Chemotherapie ist nicht beschrieben, sodass die Indikation zur systemischen Chemotherapie zurückhaltender gestellt werden sollte als beim Urothelkarzinom (Tab. 19.43).

Abzugrenzen vom Plattenepithelkarzinom sind Urothelkarzinome mit Plattenepithelmetaplasien. Hier sollte eine Klärung mit dem Pathologen erreicht werden, da Urothelkarzinome mit Plattenepithelmetaplasien zu behandeln sind wie reine Urothelkarzinome. Ein möglicher Differenzierungsfaktor stellt der Verlust von CD 44<sup>v6</sup> dar (Jezkowski et al. 1998).

### 19.8.2 Adenokarzinom

Das Adenokarzinom der Harnblase entspricht 1% aller Harnblasenkarzinome. Patienten, die in ihrer Kindheit wegen einer Blasenexstrophie behandelt wurden, haben Adenokarzinome entwickelt.

Die Cystitis cystica, Cystitis glandularis oder glanduläre Metaplasie der Schleimhaut finden sich in Kombination mit einem Adenokarzinom, sind jedoch als entzündliche oder metaplastische Reaktionen der Harnblasenschleimhaut zu deuten und nicht als Präkanzerose.

Findet sich der Nachweis eines Adenokarzinoms in der Harnblase, so sollte ein extravasikaler Primärtumor von Prostata, Dickdarm, Uterus, Magen oder Mamma ausgeschlossen werden.

Akzeptierte Behandlung des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms ist die radikale Zystektomie. Aufgrund fehlender Multiplizität ist die Blasenteilresektion oder partielle Zystektomie in Abhängigkeit von Tumorgröße und Lokalisation ein geeignetes Verfahren.

Wie beim Plattenepithelkarzinom gibt es auch beim Adenokarzinom keine standardisierte wirksame Chemotherapie, sodass die Indikation zur systemischen Chemo-

■ **Tab. 19.43.** Chemotherapieschemata beim Plattenepithelkarzinom der Harnblase

Therapieschema	Dosierung	Applikation	
<b>5-Fluoruracil, Mitomycin C, perkutane Strahlentherapie (NIGRO-Schema)</b>			
5-Fluoruracil	1000 mg/m <sup>2</sup> KOF	i.v.	Tag 1-4
Mitomycin C	10 mg/m <sup>2</sup> KOF	i.v.	Tag 1, 29
Strahlentherapie	45 Gy		2,5-Gy-Einzeldosen
<b>Cisplatin/Methotrexat/Bleomycin (nur bei fehlender pulmonaler Belastung)</b>			
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> KOF	i.v.	Tag 4
Methotrexat	40 mg/m <sup>2</sup> KOF	i.v.	Tag 1, 15
Bleomycin	10 mg/m <sup>2</sup> KOF	i.v.	Tag 1, 4, 8, 11, 15, 18
Wiederholung Tag 22; 2 Zyklen; ggf. Radiotherapie und/oder Operation			
<b>Paclitaxel/Carboplatin/Prednison</b>			
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> KOF	i.v.	Tag 1, 8, 15
Carboplatin	AUCG	i.v.	Tag 2
Prednison	20 mg	oral	Je 12 h und 6 h vor Paclitaxel-Gabe

■ **Tab. 19.44.** Chemotherapieschemata beim Adenokarzinom der Harnblase

Therapieschema	Dosierung	Applikation
<b>5-Fluoruracil-Monotherapie</b>		
5-Fluoruracil	600 mg/m <sup>2</sup> KOF	Wöchentlich
Dosissteigerung ggf. bis zur Toxizitätsgrenze (Leukozyten <2000/μl; Stomatitis, Enteritis)		
<b>5-Fluoruracil/Cisplatin</b>		
5-Fluoruracil	750 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 2–7
Cisplatin	50 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1, 2, 22, 23
Wiederholung Tag 29; Fortsetzung der Therapie bei Ansprechen nach 3 Zyklen, sonst Beendigung		
<b>5-Fluoruracil/Mitomycin/Folinsäure</b>		
MMC	8 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1
5-FU	370 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1–5
Folinsäure	20 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1–5

therapie beim Adenokarzinom der Harnblase im metastasierten Stadium zurückhaltender zu stellen ist als beim Urothelkarzinom (■ Tab. 19.44). Die Therapie der Siegelringzellkarzinome unterscheidet sich nicht von der des typischen Adenokarzinoms; hier muss jedoch mit einer ungünstigeren Prognose bei gleichem Ausbreitungsstand gerechnet werden.

Analog zum Urothelkarzinom hat das TNM-Stadium entscheidende Bedeutung für die Prognoseeinschätzung.

### 19.8.3 Urachuskarzinom

Nur etwa 0,3% der Harnblasenkarzinome sind Urachuskarzinome. Die Makrohämaturie oder ein palpabler abdominaler Tumor sind Primärsymptome. Zur Abgrenzung von einem urachusunabhängigen Adenokarzinom der Harnblase dient die Tatsache, dass der Tumor am Blasendach liegt, der Urachus bzw. Rudimente des Urachus mit dem Tumor verbunden sind und dass die übrige

Blasenschleimhaut frei von Dysplasien oder proliferativen Erkrankungen ist.

Die Therapie des Urachuskarzinoms ist die Blasen- teilresektion mit Resektion des gesamten Urachus und der Bauchwand unter Einschluss des Nabels. Obwohl eine primäre Fernmetastasierung selten ist, ist die Prognose ungünstig, und 5-Jahres-Überlebensraten von 20% werden selten überschritten. Ein gesicherter zusätzlicher Effekt durch eine Strahlen- oder Chemotherapie konnte bislang in der Literatur nicht sicher belegt werden (Beck et al. 1970; Jakse et al. 1979; Kramer et al. 1979; Wheeler et al. 1954).

#### 19.8.4 Malignes Melanom

Das maligne Melanom der Harnblase ist extrem selten und die Prognose trotz radikaler Zystektomie ungünstig; eine Heilung darf nicht erwartet werden.

#### 19.8.5 Phäochromozytom

Phäochromozytome der Harnblase sind selten und können, anders als das Urothelkarzinom, in allen Altersgruppen vorkommen. Typisch sind Blutdruckkrisen bei der Miktion oder bei abdomineller Palpation. Die biochemische Diagnostik entspricht derjenigen bei adrenalen Phäochromozytomen. Vor der Operation ist eine  $\alpha$ -adrenerge Blockade, z. B. mit Phenoxybenzamin, anzuraten, bis der Blutdruck normalisiert ist. Eine  $\beta$ -adrenerge Blockade, z. B. mit Propranolol, empfiehlt

sich, wenn Tachykardien oder Arrhythmien beobachtet werden.

Die Therapie ist die offene Blasen- teilresektion, bei der der Tumor umstochen wird, um Blutdruckkrisen zu vermeiden. Die transurethrale Resektion ist wegen der Ausschwemmung von Katecholaminen nicht indiziert.

#### 19.8.6 Neuroendokrine Tumoren/kleinzellige Karzinome

Die typische Form der neuroendokrinen Harnblasentumoren ist wie in der Prostata das kleinzellige Karzinom. Es lässt sich immunhistochemisch durch den Nachweis der neuronenspezifischen Enolase charakterisieren. Die Prognose dieses Tumors ist ungünstig, auch wenn eine radikale Zystektomie durchgeführt wird. Derzeit wird versucht, eine systemische Chemotherapie zu prüfen, die sich an den Schemata anderer kleinzelliger Karzinome, vor allen Dingen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, orientiert (■ Tab. 19.45).

Alternativ ist die Applikation von Paclitaxel und Carboplatin indiziert (■ Tab. 19.43).

Die weitere Charakterisierung ist durch den Nachweis von Synaptophysin und Chormogranin möglich (Hailemariam et al. 1998).

Ein interessanter chemotherapeutischer Ansatz in der Behandlung metastasierter neuroendokriner Tumoren ist die Therapie nach dem OPEC-Schema. Die Therapie erfolgt mit

- Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> KOF Tag 1,
- Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> KOF Tag 1 und Tag 2,

■ Tab. 19.45. Chemotherapieschemata bei neuroendokrinen Harnblasentumoren/kleinzellige Karzinomen

Therapieschema	Dosierung	Applikation	
Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin (nach Seeber 1977)			ACO I
A Adriamycin(Doxorubicin)	60 mg/m <sup>2</sup> KOF	i.v.	Tag 1
C Cyclophosphamid	250 mg/m <sup>2</sup> KOF	p.o.	Tag 2–5
O Vincristin	2 mg/m <sup>2</sup> KOF	i.v.	Tag 1, 8
Vincristin bei Patienten >60 ≤65 Jahre maximal 1,5 mg; bei Patienten >65 Jahre maximal 1 mg Wiederholung Tag 22 oder sobald die Toxizität es ermöglicht			
Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin (nach Seeber 1977)			ACO II
A Adriamycin (Doxorubicin)	60 mg/m <sup>2</sup> KOF	i.v.	Tag 1
C Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup> KOF	i.v.	Tag 1, 2
O Vincristin	1,5 mg/m <sup>2</sup> KOF	i.v.	Tag 1, 8, 15
Altersabhängige Dosisreduktion von Vincristin s. ACO I Wiederholung Tag 22 oder so früh wie möglich			

- Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Tag 1 und Tag 2 und
- Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> KOF Tag 1.
- Wiederholt wird die Behandlung nach 3 Wochen.

Der Remissionsgrad wird bestimmt vor dem geplanten 3. Zyklus.

### 19.8.7 Malignes Lymphom der Harnblase

Eine günstige Prognose weisen primäre maligne Lymphome der Harnblase auf. Durch TUR-B mit anschließender induktiver Chemotherapie (Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid, Prednison, Etoposid und Methotrexat) konnte eine Heilung erreicht werden (Nishida et al. 1998; Mourad et al. 1998; Gallardo et al. 1998).

Chemotherapeutische Konzepte leiten sich aus der Therapie einer extranodulären Manifestation der Erkrankung ab.

### 19.8.8 Gutartige Tumoren der Harnblase

Gutartige Tumoren der Harnblase sind das Leiomyom, das Hämangiom sowie extrem selten Neurofibrome im Rahmen einer Neurofibromatose (M. Recklinghausen). Naturgemäß ist die Therapie die organerhaltende Resektion, d. h. transurethral oder als Blasenteilresektion. Eine Zystektomie sollte nur bei ausgedehntem Befall der Harnblase durchgeführt werden.

### 19.8.9 Neue molekularepathologische Therapieansätze

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenen, symptomatischen und therapierefraktären seltenen Karzinomen der Harnblase ist trotz Fortschritten im Bereich der Systemtherapie und der Metastasen Chirurgie ungünstig. Fortschritte auf dem Gebiet der Molekularbiologie, Pharmakologie und molekularen Pathologie lassen neue Therapieansätze über den Nachweis von Rezeptoren und eine daran geknüpfte Therapie vermuten.

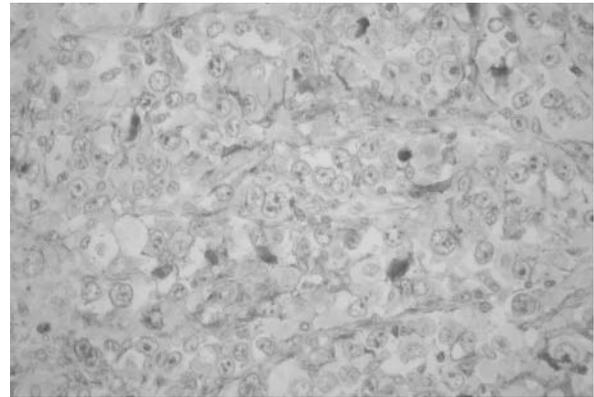
Eine sog. targetgesteuerte Therapie bietet sich an bei immunhistochemischer Überexpression von

- HER-2/neu,
- EGF-R,
- c-Kit,
- Somatostatinrezeptoren,
- H-ras,
- VEGF,
- COX-2,
- MMP.

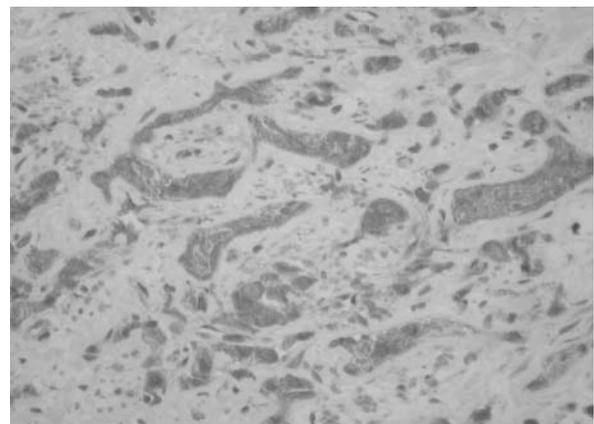
Als spezifischer experimenteller Therapieansatz stehen bei nachgewiesener Überexpression der genannten Rezeptoren für die Anwendung zur Verfügung:

- Herceptin (Trastuzumab),
- Erbitux (Cetuximab),
- Glivec (Imatinib),
- Sandostatin (Octreotid),
- ISIS2503,
- Bevacizumab,
- Celecoxib,
- Prinomastat.

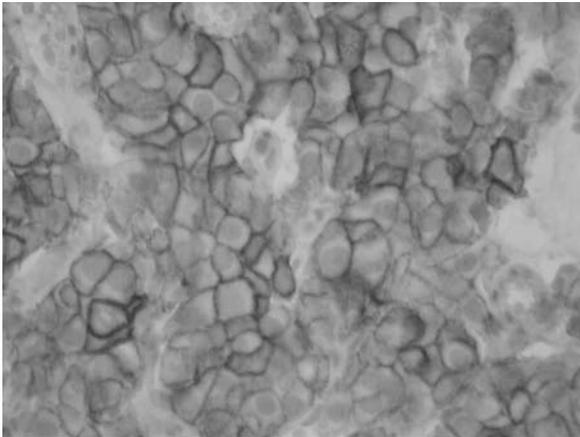
Voraussetzung ist eine Definition von Hochrisikopatienten durch die immunhistochemische Bestimmung der genannten biologischen Parameter, ggf. in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie (Abb. 19.15 bis 19.18).



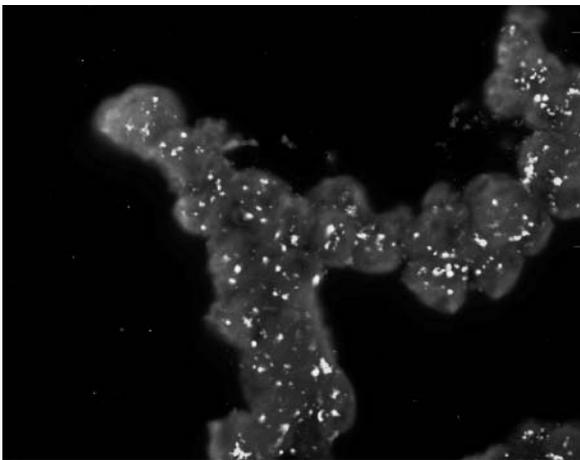
■ Abb. 19.15. Darstellung einer immunhistochemisch ermittelten positiven Expression für den »epidermal growth factor receptor« (EGFR)



■ Abb. 19.16. Darstellung einer immunhistochemisch ermittelten positiven Expression für den »vascular endothelial growth factor« (VEGF)



■ **Abb. 19.17.** Darstellung einer immunhistochemisch ermittelten positiven Expression für HER-2/neu



■ **Abb. 19.18.** Darstellung einer Überexpression für HER-2/neu im Rahmen einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zur Bestätigung einer immunhistochemisch ermittelten positiven Expression für HER-2/neu

### Herceptin (Trastuzumab)

- **Einschlusskriterien:**
  - Vorliegen einer Systemerkrankung oder Vorliegen eines nicht operablen Primärtumors
  - Immunhistochemisch nachgewiesene Überexpression von HER-2/neu
- **Ausschlusskriterien:**
  - Manifeste Herzinsuffizienz
- **Applikation:** 1×/Woche i.v.
- **Dosierung:** initiale Infusion 4 mg/kg KG, 2. und folgende Infusionen 2 mg/kg KG
- **Dauer der Therapie:** 6 Wochen, danach Reevaluation



- **Nebenwirkungen:** vergleichbar den Zytokinen mit Fieber, Schüttelfrost, Myalgie etc.
- **Cave:** Kardiotoxizität, d. h. keine Kombination mit z. B. Mitoxantron
- **Geeignete Kombination von Herceptin mit**
  - Docetaxel 36 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. 1×/Woche und
  - Prednison 20 mg/Tag oral

### Erbitux (Cetuximab)

- **Einschlusskriterien:**
  - Vorliegen einer Systemerkrankung oder Vorliegen eines nicht operablen Primärtumors
  - Immunhistochemisch nachgewiesene Überexpression von EGF-R
- **Applikation:** 1×/Woche i.v.
- **Dosierung:** initiale Infusion 400 mg/m<sup>2</sup> KOF, 2. und folgende Infusionen 250 mg/m<sup>2</sup> KOF
- **Dauer der Therapie:** 6 Wochen, danach Reevaluation
- **Nebenwirkungen:** Hautausschlag, Akne
- **Geeignete Kombination mit:**
  - 5FU oder
  - DDP oder
  - Carboplatin oder
  - Taxan

### Glivec (Imatinib)

- **Einschlusskriterien:**
  - Vorliegen einer Systemerkrankung oder Vorliegen eines nicht operablen Primärtumors
  - Immunhistochemisch nachgewiesene Überexpression von c-kit
- **Dosierung:** 400 mg/Tag oral, d. h. 4×1 Kapsel
- **Dauer der Therapie:** 4 Wochen; längstens bis zum Progress
- **Nebenwirkungen:** Ödembildung, Alopezie; die Nebenwirkungen sind vergleichbar den Zytokinen mit Fieber, Schüttelfrost, Myalgie etc.
- **Cave:** Kardiotoxizität, Hepatotoxizität
- **Geeignete Kombination von Imatinib mit**
  - Docetaxel 36 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. 1×/Woche und
  - Prednison 20 mg/Tag oral
  - Alternativ zu Docetaxel kann Paclitaxel in einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. 1×/Woche appliziert werden

### Sandostatin (Octreotid)

- **Einschlusskriterien:**
  - Vorliegen einer Systemerkrankung oder Vorliegen eines nicht operablen Primärtumors
  - Immunhistochemisch nachgewiesene Überexpression von Somatostatinrezeptoren



- Applikation: 1.–14.Tag je 2×1 Ampulle 0,05 mg s.c., 8. Tag Monatsdepot 20 mg i.m., Wiederholung nach 1 Monat
- Dauer der Therapie: bis zum Progress
- Nebenwirkungen: gastrointestinale Nebenwirkungen, Pankreatitis, Abdominalschmerzen, diabetogene Stoffwechselstörung
- Geeignete Kombination von Octreotid mit
  - Docetaxel 36 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. 1×/Woche und
  - Prednison 20 mg/Tag oral
  - Alternativ zu Docetaxel kann Paclitaxel in einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. 1×/Woche appliziert werden

## 19.9 Nachsorge des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase

*F. vom Dorp, M. Schenck, H. Rübber*

Die Nachsorge von Patienten mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase ist abhängig vom histopathologischen Tumorstadium und von der Wahl der Harnableitung nach radikaler Zystektomie.

Das Risiko der Tumorprogression nach radikaler Zystektomie korreliert deutlich mit dem histopathologischen Tumorstadium. Madersbacher et al. (2003) berichten in einer Zystektomieserie mit insgesamt 507 ausgewerteten Patienten über ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 76% der Patienten im Stadium pT1, 74% im Stadium pT2, 52% im Stadium pT3 und 36% im Stadium pT4. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben sank von 63% im Stadium pT1 auf 32% im Stadium pT4. In dem Kollektiv der organbegrenzten und lymphknotennegativen Tumoren ( $\leq$ pT2, N0) wurden die günstigsten 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 73% bzw. 58% im Vergleich zu 56% bzw. 49% im Kollektiv der nicht organbegrenzten, aber dennoch lymphknotennegativen Tumoren erreicht.

Patienten mit positivem Lymphknotenstatus zeigten einen wesentlich schlechteren klinischen Verlauf. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben und das Gesamtüberleben betrug 33% bzw. 26% (Madersbacher et al. 2003).

Stein et al. (2001) berichten in einer Zystektomieserie von 1054 Patienten über ein rezidivfreies 5- bzw. 10-Jahres-Überleben im Kollektiv der organbegrenzten und lymphknotennegativen Tumoren (pT0–pT3a N0) von 85% bzw. 82% und über ein 5- bzw. 10-Jahres-Gesamtüberleben von 78% bzw. 56%. Im Kollektiv der pT3b- und pT4-Tumoren im lymphknotennegativen Status werden 58% bzw. 55% und 47% bzw. 27% erzielt, im lymphknotenpositiven Stadium über ein rezidivfreies 5- bzw. 10-Jahres-Überleben von 35% bzw. 34% und über ein 5- bzw. 10-Jahres-Gesamtüberleben von 31% bzw. 23% (Stein et al. 2001).

Mögliche Ursache für die günstigeren Daten der Patienten mit organbegrenzten Tumoren könnte im Vergleich beider Studien der höhere Anteil an pT0-, pTa- und pTis-Tumoren in der von Stein et al. (2001) publizierte Serie sein. Hinsichtlich der erhobenen onkologischen Daten scheint die Unterscheidung zwischen dem organbegrenzten und dem nicht organbegrenzten Tumorstadium entscheidend zu sein. Dies steht ebenso in Einklang zu der von Dalbagnhi et al. (2001) publizierte Zystektomieserie.

Das Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. von Fernmetastasen ist ebenso an das histopathologische Stadium gebunden. Das isolierte Lokalrezidiv tritt im Stadium  $\leq$ pT2 N0 in 3–6% aller Fälle auf und steigt auf 11–13% im nicht organbegrenzten Tumorstadium. Fernmetastasen entwickeln 13–25% aller Patienten mit einem organbegrenzten Tumor im Vergleich zu 32–37% im nicht organbegrenzten Tumorkollektiv. Etwa 52% aller Patienten mit lymphknotenpositivem Stadium entwickeln Fernmetastasen. Etwa 80% aller Metastasen entwickeln sich innerhalb der ersten 3 Jahre nach Zystektomie.

Neben dem Risiko eines Lokalrezidivs bzw. einer Fernmetastasierung besteht nach radikaler Zystektomie ebenso das Risiko eines urethralen Rezidivs. Clark et al. (2004) berichten über 47 Patienten aus einer Zystektomieserie von 1.054 Patienten, die aufgrund eines Urethrazidivs therapiert wurden. 42% dieser Patienten wurden innerhalb des ersten Jahres nach Zystektomie diagnostiziert. 46 Patienten wurden ausgewertet. 5 Patienten erhielten eine prophylaktische Urethrektomie aufgrund des initialen histologischen Befundes, 28 Patienten zeigten ein symptomatisches Rezidiv, 13 Patienten wurden aufgrund einer positiven Spülzytologie detektiert. Das mediane Überleben nach Diagnose betrug 28 Monate.

Patienten mit nichtinvasivem Rezidiv (pTa, PTis) zeigen ein signifikant besseres Gesamtüberleben mit 58,5 Monaten versus 17,1 Monaten bei invasivem Wachstum. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen dem symptomatischen und dem zytologisch detektierten Rezidiv (Clark et al. 2004).

In der Studie von Lin et al. (2003) zeigte sich ebenso kein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die einer regelmäßigen Nachsorge mittels Spülzytologie unterzogen wurden.

Nach erfolgter Zystektomie entwickeln ca. 2–3% der Patienten ein Rezidiv in den ableitenden Harnwegen. Kenworthy et al. (1996) berichten aus einer Zystektomieserie von 430 Patienten, dass bei 11 Patienten (2,6%) ein Rezidiv im Median 40 Monate nach Zystektomie in den ableitenden Harnwegen auftrat. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation ( $p=0,001$ ) zu einem positiven Harnleiterabsetzungsrand.

Balaji et al. (1999) berichten über ähnliche Daten. Von 529 Patienten entwickelten 16 (3%) nach Zystektomie ein Rezidiv im oberen Harntrakt. 58% der Befunde waren

lokal fortgeschritten, in 5 Fällen zeigten sich bilaterale Befunde. Das mediane Überleben nach Diagnosestellung betrug 10 Monate. Insgesamt ist die Inzidenz eines Rezidives im oberen Harntrakt als gering zu bezeichnen.

#### Hinweis

In der Nachsorge von Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom ist neben der onkologischen Nachsorge ebenso in Abhängigkeit von der gewählten Harnableitung eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und des Säure-Basen-Haushaltes erforderlich.

Miyake et al. (2004) untersuchten 48 Männer nach Zystektomie. 30 Patienten erhielten eine Neoblase aus Kolonanteilen, 18 Patienten erhielten eine Ileumneoblase. Es zeigte sich, dass die Patienten mit einer Ileumneoblase signifikant höhere Serumkaliumspiegel aufwiesen. Eine metabolische Azidose wurde bei 7 von 18 Patienten mit einer Ileumneoblase (38,9%) im Vergleich zu 8 von 30 Patienten (26,7%), die eine Ersatzblase aus Kolonanteilen erhielten. In beiden Gruppen war dies mit einem Anstieg des Serumkreatininspiegels vergesellschaftet. Aufgrund einer deutlichen metabolischen Azidose erhielten jeweils 3 Patienten aus beiden Gruppen eine Therapie mit Natriumbikarbonat (Miyake et al. 2004).

Fujisawa et al. (2000) untersuchten 33 Männer nach Zystektomie und Anlage einer Ersatzblase aus Darmannteilen. Es konnte gezeigt werden, dass bei nahezu ausgeglichtem Elektrolythaushalt dennoch eine Demineralisierung des Knochens im Bereich des Femurhalses eintrat (Fujisawa et al. 2000).

#### Zusammenfassende Bewertung

Hinsichtlich der Nachsorge kann Folgendes festgehalten werden:

Das Risiko eines Rezidives korreliert mit dem histopathologischen Stadium. Die größte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidives bzw. einer Fernmetastasierung besteht innerhalb der ersten 36 Monate nach Zystektomie.

- Regelmäßige Nachsorge in 3-monatlichen Intervallen:
  - körperliche Untersuchung,
  - Bestimmung der Serumelektrolyte und des Serumkreatinins,
  - Blutgasanalyse,
  - Urinsediment, Urinzytologie,
  - Sonographie von Leber, Nieren, Retroperitoneum,
  - Röntgen der Thoraxorgane, Urogramm jährlich,
  - CT von Abdomen/Becken bei lymphknotenpositivem Befund.
- Nachsorge nach Strahlentherapie:
  - zystoskopische Kontrolle alle 3–4 Monate, im 3. bzw. 4. Jahr alle 6 Monate.

## Literatur

### Literatur zu Kap. 19.1

- Babaya K, Takahashi S, Momose H et al. (1987) Effects of single chemotherapeutic agents in development of urinary bladder tumor induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) in rats *Urol Res* 15: 329–334
- Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA (1987) Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case-result follow-up study. *Am J Med* 83: 1–9
- Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland (2003). Becker N, Deek E (Hrsg) Springer, Berlin Heidelberg New York. Aktualisierte Internetfassung des Deutschen Krebsforschungsinstitutes ([http://www.dkfz.de/epi/Home\\_d/Programm/AG/Praevent/Krebshom/main/deutsch/frame5.htm](http://www.dkfz.de/epi/Home_d/Programm/AG/Praevent/Krebshom/main/deutsch/frame5.htm))
- Bedwani R, Renganathan E, El Khwsky F et al. (1998) Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer* 77 (7): 1186–1189
- Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P et al. (2000) Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 86: 289–294
- Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, Craun G (1998) Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer (see comments). *Epidemiology* 9 (1): 21–28
- Case RAM Pearson JT (1954) Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part II: Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents *Br J Ind Med* 11: 213
- Cole P (1971) Coffee-drinking and cancer of the lower urinary tract. *Lancet* i: 1335
- Coleman M, Babb P, Damiacki P, Grosclaude P, Honjo S, Jones J, Knerer G, Pitard A, Quinn M, Scoggett A, De Stavoua B (1999) Cancer survival trends in England and Wales, 1971–1995: Deprivation and NHS Region. Stationary Office, London
- Collins J, Acquavella JF (1998) Review and meta-analysis of studies of acrylonitrile workers. *Scand J Work Environment Health* 24 (Suppl 2): 71–80
- Deutz FJ, Rübber H, Küpper W, Hofstädter F (1988) Morphologie der Harnblase und des Darms nach Harnleiter-Sigmainplantation unter Karzinogenexposition. 9. Symposium Experimentelle Urologie, Aachen 16.–18.6.1988
- Donato F, Boffetta P, Fazioli R, Gelatti U, Porru S (1998) Reliability of data on smoking habit and coffee drinking collected by personal interview in a hospital-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 14 (3): 259–267
- Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, Gangai MP (1979) The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J Urol* 122: 163
- Gonwa TA, Corbett WT, Schey HM, Buckalew VM (1980) Analgesic associated nephropathy and transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Ann Intern Med* 93: 249
- Hecht SS, Tso TC, Hoffmann D (1976) Selective reduction of tumorigenicity of tobacco smoke. IV Approaches to the reduction of N-nitrosamines and aromatic amines. Proceedings of Third World Conference on smoking and health. Dept Health Education and Welfare Publ No (NIH) 76: 535
- Hicks RM, Walters CL, El Sebai I, El Asser AB, El Merzabani M, Grough TA (1977) Demonstration of nitrosamines in human urine. Preliminary observations on a possible aetiology for bladder cancer in association with chronic urinary tract infection. *Proc R Soc Med* 70: 413
- Hoffmann D, Masuda Y, Wynder EL (1969) Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 221: 254

- Hueper WC, Wiley FH, Wolfe HD (1938) Experimental production of bladder tumours in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J Indust Hyg Toxiol* 20/1: 46
- Huff JE (1991) Carcinogenicity of ochratoxin A in experimental animals. *IARC Sci Publ* 115: 229–224
- Irving CC, Murphy WM, Damil DS (1984) Comparative carcinogenicity of N-Butyl-N-(3 carboxypropyl)- Nitrosamin and N-Butyl-N(4 hydroxybutyl) nitrosamine for the urinary bladder of (C5BL/6xDBA/2)F1 mice. *JNCI* 73/3: 753–756
- Ito N (1984) Histogenesis of urinary bladder tumors induced by nitrosamine in rats. *J Cancer Res Clin Oncol* 108: 169–173
- Ito N (1988) Early changes caused by nitrosamine in the bladder epithelium of different animal species. *Jpn J Cancer Res* 79 (4): 413–417
- Johansson SL, Cohen SM (1997) Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 13: 291–298
- Karagas MR, Tosteson TD, Blum J, Morris JS, Baron JA, Klaue B (1998) Design of an epidemiologic study of drinking water arsenic exposure and skin and bladder cancer risk in a U.S. population. *Environmental Health Perspectives* 106 (Suppl 4): 1047–1050
- Kaufmann JM, Fam B, Jacobs SC, Gabrilondo F, Yalla S, Kane JP, Rossier AB (1977) Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients. *J Urol* 118: 967
- Kunze E, Calude J, Frentzel-Beyme R (1986) Association of cancer of the lower urinary tract with consumption of alcoholic beverages – a case control study. *Carcinogenesis* 7: 163
- Linn JFJ, Rübber H. (1995) Die Wirkung von Keyhole-Limpet-Haemocyanin auf chemisch induzierte Blasentumore bei Ratten. Vergleich subkutaner vs. intravesikularer Applikation vs. Kontrollgruppe. 12. Symposium für experimentelle Urologie. 18.03.1995, Berlin
- Marcus PM, Hayes RB, Vineis P, Garcia-Closas M, Caporaso NE, Autrup H et al. (2000) Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 acetylation status, and bladder cancer risk: a case-series meta-analysis of a gene-environment interaction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 461–467
- McCredie M, Stewart JH, Ford JM (1983) McLennan RA; Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol* 55: 220–224
- Micheli A, Mariotto A, Giorgio Rossi A, Gatta G, Muti P (1998) Eurocare Working Group, The prognostic role of gender in survival of adult cancer patients. *Eur J Cancer* 14: 2271–2278
- Morrison AS, Cole P (1982) Urinary tract. In: Schottenfeld D, Fraumeni FJ, Saunders WB (eds) *Cancer epidemiology and prevention*. Saunders, Philadelphia, p 925
- Mostafa MH, Helmi S, Badawi AF, Tricker AR, Spiegelhalter B, Preussmann R (1994) Nitrate, nitrite and volatile N-nitroso compounds in the urine of *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni* infected patients. *Carcinogenesis* 15: 619–625
- Norpoth K, Woitowitz HJ (1994) Beruflich verursachte Tumoren. Dtsch. Ärzte-Verlag, Köln, S 25–31
- Ohkawa T, Fujinaga T, Doi J, Ebisuno S, Takamatsu M, Nakamura J, Kido R (1982) Clinical study on occupational uroepithelial cancer in Wakayama City. *J Urol* 128: 520
- Olson CA, De Vere White RW (1979) Cancer of the bladder In: Javadpour N (ed) *Principles and management of urologic cancer*. Williams & Wilkins, Baltimore, p 337
- Otto T, Rübber H (2004) Prävention des Harnblasenkarzinoms. *Urologe A* 43: 562–564
- Parkin DM, Bray F, Ferley J, Pisani P (2001) Estimating the world cancer burden: *Globocan 2000*
- Int J Cancer* 94 (2): 153–156
- Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaella A (2002) Bladder cancer; Epidemiology, Diagnosis and Management *Cancer Practice* 10 (6): 311–322
- Patrianakos C, Hoffmann D (1979) Chemical studies on tobacco smoke. LXIV On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J Anal Toxicol* 3: 150
- Pearson RM, Soloway MS (1978) Does cyclophosphamide induce bladder cancer? *Urology* 4: 437
- Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Hansen VL et al. (1988) Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 318: 1028–1032
- Petkova-Bocharova T, Castegnaro M (1991) Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumors in Bulgaria. *IARC Sei Publ* 115: 135–137
- Petkovic S, Multavdzik M, Petronic V, Marcovic V (1971) Tumours of the renal pelvis and ureter: clinical and aetiologic studies. *J Urol Nephrol (Paris)* 77: 429
- Probert JL, Persad RA, Greenwood RP, Gillatt DA, Smith PJ (1998) Epidemiology of transitional cell carcinoma of the bladder: profile of an urban population in the south-west of England. *Br J Urol* 82 (5): 660–666
- Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg LX, Edwards BK (eds) (1999) *SEER Cancer Statistics Review, 1973–1996*. National Cancer Institute, Bethesda Md, NIH Pub. No. 99–2789
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L et al. (2000) *SEER Cancer Statistics Review, 1973–1997*. Bethesda, Md: National Cancer Institute
- Sadetzki S, Bensal D, Blumstein T, Novikov I, Modan B (2000) Selected risk factors for transitional cell bladder cancer. *Med Oncol* 17: 179–182
- Schulte PA, Ringen K, Hemstreet GP (1986) Risk factors for bladder cancer in a cohort exposed to aromatic amines, *Cancer* 58: 2156
- Shibata MA et al. (1989) The role of BBN in F344 rats. *J Toxicol Environ Health* 26 (3): 255–265
- Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML (1998) Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 147(7): 660–669
- Vineis P, Pirastu R (1997) Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control* 8: 346–355
- Wigle DT (1998) Safe drinking water: a public health challenge. *Chron Dis Can* 19 (3): 103–107
- Wynder EL, Goldsmith R (1977) The epidemiology of bladder cancer: a second look. *Cancer* 40: 1246
- Zheng W, McLaughlin JK, Gao YT, Silverman DT, Gao RN, Blot WJ (1992) Bladder cancer and occupation in Shanghai, 1980–1984. *Am J Ind Med* 21: 877–885

### Literatur zu Kap. 19.2 und 19.3

- Aghaji AE, Mbonu OO (1989) Bladder tumors in Enugu, Nigeria. *Br J Urol* 64: 399
- Altieri DC (2003) Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene* 22: 8581–8589
- Anderström C, Johansson SL, van Schulz L (1983) Primary adenocarcinoma of urinary bladder. *Cancer* 52: 1273
- Bachor R, Kotzerke J, Reske SN (1999) Lymph node staging of bladder neck carcinoma with positron emission tomography. *Urologe A* 38: 46–50
- Boman H, Hedelin H, Jacobsson S, Holmang S (2002) Newly diagnosed bladder cancer: the relationship of initial symptoms, degree of microhematuria and tumor marker status. *J Urol* 168: 1955–1959
- Chow NH, Liu HS, Lee E (1985) Epidermal growth factor receptors in human bladder cancer: comparison of superficial and invasive tumors. *Lancet* 366–138
- Compton DA, Cleveland DW (1993) NuMA is required for proper completion of mitosis. *J Cell Biol* 120: 947–957

- Czerniak B, Cohen GL, Etkind P, Deitch D, Simmons H, Herz F, Koss LG (1992) Concurrent mutations of coding and regulatory sequences of the H-Ras gene in urinary bladder carcinomas. *Hum Pathol* 23: 1199
- Fitzgerald JM, Ramchurren N, Rieger K, Leveque P, Silverman M, Libertino JA, Summerhayes EC (1995) Identification of H-Ras mutations in urine sediments complements cytology in detection of bladder tumors. *J Natl Cancer Inst* 87: 129
- Fujita J, Srivastava SK, Kraus MH, Rhim JS, Tronick SR, Aronson SA, (1985) Frequency of molecular alterations affecting ras protooncogenes in human urinary tract tumors. *Proc Natl Acad Sci* 82, 3849
- Gandour Edwards R, Lara PN, Folkins AK, LaSalle JM, Beckett L, Li Y, Meyers FJ, DeVere-White R (2002) Does Her2-neu expression provide prognostic information in patients with advanced urothelial carcinoma? *Cancer*, 1009–1015
- Ghonheim MA, Ashamalla AK, Awaad HK, Whitemore WF Jr (1985) Randomized trial with cystectomy with preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol* 134: 266
- Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Kurth KH (2003) Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systemic review. *J Urol* 169: 1975–1982
- Gregoire M, Fradet Y, Meyer F, Tetu B, Bois R, Bedard G, Charrois R, Naud A (1997) Diagnostic accuracy of urinary cytology and desoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washings during follow-up for bladder tumors. *J Urol* 157: 1660–1664
- Gutierrez Banos JL, del Henar Rebollo Rodrigo M, Antolin Hurez FM, Garcia BM (2001) Usefulness of the BTA stat test for the diagnosis of bladder cancer. *Urology* 57: 658–689
- Halling KC, King W, Sokolova IA (2002) A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Urol* 167: 2001–2006
- Heicappel R, Müller M, Fimmers R et al. (2000) Qualitative determination of urinary human complement factor H-related protein (hcfHrp) in patients with bladder cancer, healthy controls, and patients with benign urologic disease. *Urol Int* 65: 181–184
- Herr HW, Donat SM, Dalbagni G (2002) Correlation of cystoscopy with histology of recurrent papillary tumors of the bladder. *J Urol* 168: 978–980
- Jakse G, Jakobi GH, Altwein JE (1979) Das Adenokarzinom der Harnblase. *Urologe A* 18: 86
- Johnson DE, Schoenwald MB, Ayala AG, Miller LS (1976) Squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 115: 542
- Kinders R, Jones T, Root R, Bruce C, Murchinson H, Corey M, Williams L, Enfield D, Hass GM (1998) Complement factor H or a related protein is a marker for transitional cell cancer of the bladder. *Clin Can Res* 4: 2511–2520
- Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, Sherman AB (1985) Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytol* 29: 810–816
- Kosuda S, Kison PV, Greenough R (1997) Preliminary assesment of flourine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with bladder cancer. *E J Nuc Med* 26: 615–620
- Krüger S, Weitsch G, Büttner H, Matthiensen A, Böhmer T, Marquardt T, Sayk F, Feller AC, Böhle A (2002) Her2 overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic implications. *Int J Cancer* 102, 514–518
- Kuroda M, Meguro N, Maeda O (2002): Stage specific followup strategy after cystectomy for carcinoma of the bladder. *Int J Urol* 9,129–133
- Lipponen P, Eskelinin M (1994) Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors. *Cancer* 69, 1120–1125
- Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M et al.: Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science* 271: 659–662
- Mungan NA, Vriesema JL, Thomas CM, Kiemeny LA, Witjes JA (2000) Urinary bladder cancer test: a new urinary tumor marker in the follow-up of superficial bladder cancer. *Urology* 56: 787–792
- Murphy WM (1990) Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms. *Hum Pathol* 21: 886–896
- Murphy WM, Rivera-Ramirez I, Medina CA, Wright NJ, Wajisman Z (1997) The bladder tumor antigen (BTA) test compared to voided urine cytology in the detection of bladder neoplasms. *J Urol* 158: 2102–2106
- Neal DE, Marsh C, Bennett MK, Abel PD, Hall RR, Sainsbury JR, Harris AL (1985) Epidermal growth factor receptors in human bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumours. *Lancet* 16: 366–8
- Neal DE, Sharples DE, Smith K (1990) The epidermal growth factor receptor and the prognosis in bladder cancer. *Cancer* 49, 1619–1625
- Otto T, Rübben H (1999) Lymphknotenmetastasen beim Harnblasenkarzinom. Ist die radikale Zystektomie indiziert? *Urologe A* 38: 323–325
- Patterson JM, Ray EH, Mendiondo OA, Medina WD, Gee WF (1988) A new treatment for invasive sqamous cell bladder cancer: the nigro regimen: preoperative chemotherapy and radiation therapy. *J Urol* 140: 379
- Pedrazzini A, Gelber R, Isley M (1996): First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 4: 389–394
- Poulakis V, Witzsch U, De Vries HM (2001) A comparison of nuclear matrix protein-22 and bladder tumor antigen tests with voided urinary cytology in detecting and following bladder cancer: the prognostic value of false-positive results. *BJU Int* 88: 692–701
- Przbojewska B, Jagiella A, Jalmuzna P (2000) H-Ras, K-Ras and N-Ras gene activation in in human bladder cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 123: 73
- Quilty PM, Duncan W (1986) Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder: an analysis of survival and control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 853
- Raghavan D, Huben R, (1995) Management of bladder cancer *Curr Probl Cancer* 19: 1–64
- Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, Roberts SG, Wollan PC, Blute ML, O’Kane DJ (1999) Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 161: 388–394
- Richter J, Jiang F, Görög J, Sartorius G, Moch H, Egenter C, Gasser T, Mihatsch M, Sauter G (1997) Marked genetic differences between pTa and pT1 papillary bladder cancer detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 57: 2860–2864
- Richter J, Beffa L, Wagner U, Schraml P, Gasser T, Moch H, Mihatsch M, Sauter G (1998) Patterns of chromosomal imbalances in advanced urinary bladder cancer detected by CGH. *Am J Pathol* 153: 1615–1621
- Richter J, Wagner U, Schraml P, Maurer R, Alund G, Knönagel H, Moch H, Mihatsch MJ, Gasser TC, Sauter G (1999) Chromosomal imbalances are associated with a high risk of progression in early invasive (pT1) urinary bladder cancer. *Cancer Res* 59: 5678–5691
- Riede UN, Schaefer HE (1995) Allgemeine und spezielle Pathologie Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- Rosin MP, Caims P, Epstein JI, Schoenberg MP, Sidransky D (1995) Partial allelotype of carcinoma in situ of the human bladder. *Cancer Res* 55: 5213–5216
- Rübben H, Bubenzer J, Bokenkamp K, Lutzeyer W, Rathert P (1979) Grading of transitional cell tumors of the urinary tract by urine cytology *Urol Res* 7: 83–91
- RUTT (1985) Essener Harnwegstumregister
- Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ et al. (1997) Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. *Urology* 50: 349–353

- Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G et al. (2002) Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. *J Urol* 168: 1950–1954
- Schroeder GL, Lorenzo Gomez MF, Hautmann SH, Friedrich MG, Ekici S, Huland H, Lokeshwar VB (2004) A side-by-side comparison of cytology and biomarkers, HA-HAse, hematuria detection, BTA STAT, UBC-Rapid for bladder cancer detection. *J Urol* 172: 1123–1126
- Sen SE, Malek RS, Farrow GM, Lieber MM (1985) Sarcoma and carcinosarcoma of the bladder in adults *J Urol* 133: 29–30
- Sharma S, Zippe CD, Pandrangi Let al. (1999) Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. *J Urol* 162: 53–57
- Sharp JD, Hausladen DA, Maher MG, Wheeler MA, Altieri DC, Weiss RM (2002) Bladder cancer detection with urinary survivin, an inhibitor of apoptosis. *Front Biosci* 7: E36–E41
- Sherif A, De la Torre M, Maöström PU et al. (2001) Lymphatic mapping and detection of sentinel nodes in patients with bladder cancer. *J Urol* 166: 812–815
- Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS (1992) Epidemiology of bladder cancer *Hematol Oncol Clin North Am* 3: 421–428
- Simms MS, Perkins AC, Price MR et al. (2001) <sup>99m</sup>Technetium-C595 radioimmunosintigraphy: a potential staging tool for bladder cancer. *BJU Int* 88: 686–691
- Simon R, Bürger H, Brinkschmidt C, Böcker W, Hertle L, Terpe H (1998) Chromosomal aberrations associated with invasion in papillary superficial bladder cancer. *J Pathol* 185: 345–351
- Smith SD, Wheeler MA, Plescia J, Colberg JW, Weiss RM, Altieri DC (2001) Urine detection of survivin and diagnosis of bladder cancer. *JAMA* 285: 324–328
- Soloway MS, Briggman V, Carpinito GA, Chodak GW, Church PA, Lamm DL, Lange P, Messing E, Pasciak RM, Reservitz GB, Rukstalis DB, Sarosdy MF, Stadler WM, Thiel RP, Hayden CL (1996) Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. *J Urol* 156: 363–367
- Spruck CH, Ohneseit PE, Gonzalez Zolueta M, Esrig D, Miyao N, Tsai YC, Lerner SP, Schmutte C, Yang SA, Cote R (1994) Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 54: 784–788
- Stein JP, Cai J, Groshen S et al. (2003) Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept lymph node density. *J Urol* 170: 35–41
- Steiner G, Schoenberg MP, Linn JF et al. (1997) Detection of bladder cancer recurrence by microsatellite analysis of urine. *Nat Med* 3: 621–624
- Tyrkus M, Powell, Fakr W (1992) Cytogenetic studies of carcinoma in situ of the bladder: prognostic implications. *J Urol* 148: 44–46
- Vlachos L, Trakads S, Gouliamos A et al. (1990) Comparative study between ultrasound, computed tomography, intra-arterial digital subtraction angiography and magnetic resonanz imaging the differentiation of tumors of the liver. *Gastrointest Radiol* 15: 102–106
- Walmeroth A, Wagner U, Moch H et al. (1999) Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2–4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int* 62: 69–75
- Wiener HG, Vooijs GP, Hof-Grootenboer BV (1993) Accuracy of urinary cytology in the diagnosis of primary and recurrent bladder cancer. *Acta Cytol* 37: 163–169
- Wiener HG, Mian CH, Haitel A et al. (1998) Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *J Urol* 159: 1876–1880
- Wittekind CH, Meyer HJ (2002) International Union against cancer. TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Zhao J, Richter J, Wagner U, Roth B, Schraml P, Zellweger T, Ackermann D, Schmid U, Moch H, Mihatsch MJ, Gasser TC, Sauter G (1999) Chromosomal imbalances in noninvasive papillary bladder neoplasms (pTa). *Cancer Res* 59: 4685–4661

### Literatur zu Kap. 19.4

- Ackermann D, Biedermann C, Bailly G, Studer UE (1988) Treatment of superficial bladder tumors with intravesical recombinant interferon alpha 2a. *Urol Int* 43:85
- Aso Y, Akaza H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, Naito S (1995) Preventive effect of a lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. The BLP Study Group. *Eur Urol* 27 (2):104–109
- Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, Pollifrone DL, Harbrecht JD, Chin JL, Lerner SP, Miles BJ (2001) International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst Apr* 18; 93 (8): 597–604
- Beisland HO, Seland P (1986) A prospective randomised study on neodymium-YAG laser irradiation versus TUR in the treatment of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 20: 209
- Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology* 61 (2): 338–341
- Böhle A, Jocham D, Bock PR (2003) Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 169 (1): 90–5
- Böhle A, Thanhauser A, Ulmer AJ, Mattern T, Ernst M, Flad HD, Jocham D. On the mode of action of intravesical bacillus Calmette-Guérin: in vitro characterization of BCG-activated killer cells. *Urol Res*. 1994; 22 (3): 185–190
- Bouffieux C, Kurth KH, Bono A et al. (1995) Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomised trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *J Urol* 153: 934–941
- Brannan W, Fuselier HA, Ochsner M, Randrup ER (1981) Critical evaluation of 1-stage cystectomy – reducing morbidity and mortality. *J Urol* 125: 640
- Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffieux C, Sylvester RJ (2002) EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 41: 523–531
- Brosman SA (1982) Experience with bacillus calmette-guérin in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 128: 27
- Colombo R, Brausi M, Da Pozzo L, Salonia A, Montorsi F, Scattoni V, Roscigno M, Rigatti P (2001) Thermo-chemotherapy and electro-motive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. a pilot study on marker lesion. *Eur Urol Jan*; 39 (1): 95–100
- Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, Pater J, Sullivan LD (1996) Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 14 (11): 2901–2907

- Cummings KB, Mason JT, Correa RJ Jr (1978) Segmental resection in the management of bladder carcinoma. *J Urol* 119: 56
- Dalbagni G, Herr HW, Reuter VE (2002) Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer. *Urology* Nov; 60 (5): 822–825
- Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, Mazumdar M, Tong W, Rabbani F, Donat MS, Herr HW, Sogani P, dePalma D, Bajorin D (2002) Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guerin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 20 (15): 3193–3198
- Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, Vespasiani G (2003) Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol* 170 (3): 777–782
- Edsmyr F, Berlin T, Boman J, Duchek M, Esposti PL, Gustafsson H, Wikstrom H, Collste LG (1980) Intravesical therapy with adriamycin in patients with superficial bladder tumors. *Eur Urol* 6: 132–136
- Edsmyr F, Berlin T, Bomann J et al. (1984) Intravesical therapy with adriamycin in patients with superficial bladder tumors. *Eur Urol* 6: 132
- Ferraris G, Repetto E, Pisano PF, Albano D (1986) Recurrence during the chemoprophylactic treatment of superficial tumors of the bladder. *J Urol* 136: 576
- Fitzpatrick JM, Khan O, Oliver RTD, Riddle PR (1979) Long-term follow-up in patients with superficial bladder tumors of the bladder. *J Urol* 51: 545
- Haaff EO, Dresner SM, Ratliff TL (1986) Two courses of intravesical bacillus calmette-guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 136: 820
- Hara M (1989) Fundamental studies on intravesical instillation of interferons for treatment of bladder cancer. *Jpn J Urol* 80: 158
- Herr HW (1999) The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 162 (1): 74–76
- Herr H (2000) Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumours: 15-years outcome. *J Urol* 163: 60–62
- Herr HW, Sogani PC (2001) Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 166 (4): 1296–1299
- Herr WW, Whitmore WF Jr, Morse MJ, Sogani PC, Russo P, Fair WR (1990) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: the evolving role of surgery. *J Urol* 144: 1083
- Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, Kotake T (1999). Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer* 86 (9): 1818–1826
- Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, Dalbagni G, Sogani PC. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol*. 2004 Sep; 172 (3): 878–881
- Huland E, Huland H, Schneider AW (1990) Quantitative immunocytology in the management of patients with superficial bladder carcinoma. A marker to identify patients, who do not require prophylaxis. *J Urol* 144: 637–641
- Jakse G, Hofstädter F (1980) Intravesical doxorubicin hydrochloride in the management of carcinoma in situ of the bladder: a follow-up. *J Urol* 131: 41
- Jakse G, Hofstädter F, Marberger H (1984) Topical doxorubicin hydrochloride therapy for carcinoma in situ of the bladder: a follow-up. *J Urol* 131: 41
- Kaubisch S, Lum BL, Reese J, Freiha F, Torti FM (1991) Stage T1 bladder cancer grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J Urol* 146: 28
- Kavoussi LR, Torrence RJ, Gillen DP et al. (1988) Results of 6 weekly intravesical bacillus calmette-guérin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 139: 935
- Kernion JB de, Huang MY, Lindern A (1985) The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with bacillus calmette guerin. *J Urol* 133: 598
- Klän R, Loy V, Huland H (1991) Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 146 (2): 316–318
- Koontz WW Jr, Prout GR Jr, Smith W, Frable WJ, Minnis JE (1981) The use of intravesical thio-tepa in the management of non-invasive carcinoma of the bladder. *J Urol* 125 (3): 307–12
- Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T, Rübber H (1996) A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. Participating clinics. *J Urol* 156 (3): 962–6
- Krege S, Otto T, Rübber H (1995) Adjuvante Therapie bei oberflächlichem Urothelkarzinom der Harnblase. *Urol (A) Suppl* 1: 17
- Kurth K, Schroeder FH, Debruyne F, Senge T, Pavone-Macaluso M, de Pauw M, ten Kate F, Sylvester R (1989) Long-term follow-up in superficial transitional cell carcinoma of the bladder: prognostic factors for time to first recurrence, recurrence rate, and survival. Final results of a randomized trial comparing doxorubicin hydrochloride, ethoglucid, and transurethral resection alone. EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res* 303: 481–490
- Kurth K, Vijgh WJ, ten Kate F, Bogdanowicz JF, Carpentier PJ, Van Reyswoud I (1991) Phase 1/2 study of intravesical epirubicin in patients with carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 146 (6): 1508–1512
- Kurth KH, Schröder FH, Tunn U et al. (1984) Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: preliminary results of a European organization for research of treatment of cancer randomised trial comparing doxorubicin hydrochloride, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 132: 258
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED (2000) Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 163 (4): 1124–1129
- Lamm DL, Crissmann J, Blumenstein B (1989) Adriamycin versus BCG in superficial bladder cancer: a SWOG study. *Prog Clin Biol Res* 310: 263
- Llopis B, Gallego J, Mompou JA, Boronat F, Jimenez JB (1985) Thiotepa versus adriamycin versus cis-platinum in the intravesical prophylaxis of superficial bladder tumors. *Eur Urol* 11: 73
- Malkowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G, Boyd SD, Huffmann J, Skinner DG (1990) The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, PIS and P2). *J Urol* 144: 641
- Malmstrom P (2000) Improved patient outcomes with BCG immunotherapy vs. chemotherapy – Swedish and worldwide experience. *Eur Urol* 37 Suppl 1: 16–20
- Manyak MJ, Ogan K (2003) Photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer: long-term clinical outcomes of single treatment using intravesical diffusion medium. *J Endourol* 17 (8): 633–639
- Martinez-Pineiro JA, Jimenez Leon J, Martinez-Peneiro et al. (1990) b) Bacillus calmette-guérin versus doxorubicin versus thiotepa

- instillation for primary superficial bladder cancer. Interim report of a randomized prospective study. In: Kernion JE De (ed) Immunotherapy of urological tumors. Churchill Livingstone, London, p 59
- Mishina T, Oda K, Murata S, Ooe H, Mori Y, Takahashi T (1975) Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. *J Urol* 114: 217
- Morales A, Ottenhof P, Emerson L (1981) Treatment of residual, non-infiltrating bladder cancer with bacillus calmette-guérin. *J Urol* 125: 649
- Nieuwenhuijzen JA, Bex A, Horenblas S. (2003) Unusual complication after immediate postoperative intravesical mitomycin C instillation. *Eur Urol* 43 (6): 711–712
- Oehlschlager S, Loessnitzer A, Froehner M, Hakenberg OW, Manseck A, Wirth MP. (2003) Distal ureteral stenosis after early adjuvant intravesical mitomycin C application for superficial bladder cancer. *Urol Int* 70 (1): 74–746
- Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, Matsuura O, Yamada S, Ando T, Fukatsu T, Ohno Y, Ohshima S (2002) Nagoya University Urological Oncology Group. Randomized study of single early instillation of (2'R)-4'-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. *Cancer* 94 (9): 2363–2368
- Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R (1993) A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 149 (4): 749–52
- Otto T, Rübben H (2003) [Surgical treatment of advanced bladder carcinoma.] *Onkologie* 26 Suppl 4: 2–5
- Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Drago Ferrante GL, Milanni C (1995) Improving the efficacy of BVG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 27 Suppl 1: 19–22
- Patard J, Moudouni S, Saint F, Rioux-Leclercq N, Manunta A, Guy L, Ballanger P, Lanson Y, Hajri M, Irani J, Guille F, Beurton D, Lobel B; Bernard Lobel and The members of the Groupe Necker (2001) Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: multicentric retrospective study comparing 94 patients treated during 17 years. *Urology* 58 (4): 551–556
- Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH et al. (1996) A combines analysis of European organization for research and treatment of cancer, and medical research council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. *J Urol* 156: 1934–1941
- Pisnky CM, Camacho FJ, Kerr D et al. (1985) Intravesical administration of bacillus Calmette-Guérin in patients with recurrent carcinoma of the urinary bladder: report of a prospective, randomised trial cancer treatment. *Report* 69: 1
- Prout GR Jr, Griffm PP, Daly JJ (1987) The outcome of conservative treatment of carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 138: 766–770
- Prout GR Jr, Koontz WW Jr, Coombs LJ, Hawkins IR, Friedell GH (1983) Long-term fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa. *J Urol* 130 (4): 677–680
- Rübben H, Lutzeyer W, Ebbinghaus KD, Dahm HH (1984) Adjuvant radiotherapy in Ta, T1 and T2 bladder tumors after transurethral resection: a retrospective study. In: Wallace DMA (ed) Bladder cancer, part B: radiation, local and systemic chemotherapy and new treatment modalities. Liss, New York, pp 21–21
- Rübben H, Lutzeyer W, Fischer N, Deutz F-J, Lagrange W, Giani G and Members of the Registry for Urinary Tract Tumors, Rheinisch Westfälische Technische Hochschule Aachen (1988) Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol* 139: 283
- Sarosdy MF, Lamm DL (1989) Long term results of intravesical bacillus calmette-guérin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 142: 719
- Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Galle G, Habermann H, Trummer H, Pummer K, Hubmer G (2002) Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 59 (2): 220–223
- Schmitz-Dräger B, Ebert T, Ackermann R (1986) Intravesical treatment of superficial bladder carcinoma with interferons. *World J Urol* 3: 218
- Schulman CC, Robinson M, Denis L, Smith P, Viggiano G, de Pauw M, Dalesio O, Sylvester R (1982) Prophylactic chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: an EORTC randomized trial comparing thiotepa, an epipodophylotoxin (VM26) and TUR alone. *Eur Urol* 8 (4): 207–212
- Serretta V, Pavone C, Galuffo A et al. (2004) A phase I-II study on intravesical gemcitabine in superficial bladder papillary tumors. *J Urol* 171 Suppl: 272
- Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, Daricello G, Allegro R, Pavone-Macaluso M (2004) TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur Urol* 45 (6): 730–736
- Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 88 (3): 209–216
- Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD (2004) Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 93 (4): 485–490
- Smith JA Jr, Whitmore WF Jr (1981) Regional lymph node metastasis from bladder cancer. *J Urol* 126: 591
- Soloway MS (1984) Intravesical and systemic chemotherapy in the management of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 11: 623
- Soloway MS, Martino C (1976) Prophylaxis of bladder tumor implantation. *Urology* 7: 29
- Solsona E, Iborra J, Ricós JV, Monrós JL, Casanova J, Dumont R (1999) Effectiveness of single immediate Mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol* 161: 1120–1123
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG (2001) Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 19 (3): 666–675
- Stöckle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H. Hohenfellner R (1986) Radikale Zystektomie – Oft zu spät? *Aktuel Urol* 17: 234
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL (2002) Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 168 (5): 1964–1970
- Sylvester R, Oosterlinck W, van der Meijden A (2004) One immediate postoperative instillation of chemotherapy reduces the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 171 Suppl 71
- Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE (2004) Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 172 (1): 70–75

- Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, Freedman LS, Grigor KM, Hall RR, Hargreave TB, Munson K, Newling DW, Richards B, Robinson MR, Rose MB, Smith PH, Williams JL, Whelan P (1996) The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol* 155 (4): 1233–1238
- Torti FM, Shortliffe LD, Williams RD et al. (1988) Alpha-interferon in superficial bladder cancer: a northern California oncology group study. *J Clin Oncol* 6: 476
- Van der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, Nativ O, Sidi A, Leib Z, Colombo R, Naspro R, Pavone M, Baniel J, Hasner F, Witjes JA (2004) Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 46 (1): 65–71; discussion 71–72
- Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group (2003) Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 44 (4): 429–434
- Varkarakis MJ (1974) Superficial bladder tumor, aspects of clinical progressions. *Urology* 4: 414
- Werf-Messing B, Van der Hop WCJ (1981) Carcinoma of the urinary bladder (category T1, NX, Mo) treated either by radium implant or by transurethral resection only. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 299
- Williams RD, Sarosdy M, Catalona W (1988) Randomized trial of high vs low dose intra vesical interferon alpha 2b treatment of bladder carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 7: 121 (Abstract)
- Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guerin refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 20: 3193–3198
- Davis JW, Sheth SI, Diviak MJ, Schellhammer PF (2002) Superficial bladder carcinoma treated with bacillus Calmette-Guérin: Progression-free disease specific survival with minimum 1-year follow-up. *J Urol* 167: 494–501
- De Jager R, Guinan P, Lamm D, Khanna O, Brosman S, De Kernion J, Williams R, Richardson C, Muenz L, Reitsma D, Hanna MG (1991). Long-term complete remission in bladder carcinoma in situ with intravesical Tice bacillus Calmette Guerin. *Urol* 38: 507–513
- D’Hallewin MA, Bezdetnaya L and Guillemin F (2002). Fluorescence detection of bladder cancer: a review. *Eur Urol* 42: 417–425
- De Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, Hall RR, Brausi M, van de Beek K, Landsoght KEJ and Carpentier P (2005). Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: Results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group phase III trial (30906). *J Urol* 173: 405–409
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK and the Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 22: 1435–1448: 1998.
- Esposti PL and Zajicek J (1972) Grading of transitional cell neoplasms of the urinary bladder from smears of bladder washings: a critical review of 326 tumours. *Acta Cytol* 16: 529–537
- Farrow GM, Utz DC and Rife CC (1977) Clinical observations on 69 cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res* 37: 2794–2802
- Glashan RW (1990). A randomized controlled study of intravesical  $\alpha$ -2b-interferon in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 144: 658–661
- Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE, and Powell PH (2002). Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol* 167: 2408–2412
- Herr HW (2003) Tumor progression and survival of patients with high grade, non invasive papillary (Ta G3) bladder tumors: 15 year outcome. *J Urol* 163: 60–62
- Herr HW, Donat SM (1999) Prostatic tumor relapse in patients with superficial bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol* 161: 1854–1857
- Herr HW, Whitmore WF (1987). Ureteral carcinoma in situ after successful intravesical therapy for superficial bladder tumors: incidence, possible pathogenesis and management. *J Urol* 138: 292–294
- Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF, Sogani PC, Oettgen HF and Melamed MR. (1986). Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 135: 265–276
- Ick K, Schultz M, Stout P, and Fan K (1997). Significance of p53 overexpression in urinary bladder transitional cell carcinoma in situ before and after bacillus Calmette-Guerin treatment. *Urol* 49: 541–547
- Irie A, Iwamuara M, Kadowaki K, Ohkawa A, Uchida T, Baba S (2002) Intravesical instillation of Bacille Calmette-Guering for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology* 59: 53–57
- Jakse G, Hofstaedter F, Leitner G et al. (1980) Carcinoma in situ der Harnblase. Eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Urologe A* 19: 93–993
- Jakse G, Algaba F, Malmstrom P-U, and Oosterlinck W (2004). A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: Why ? *Eur Urol* 45: 539–546

## Literatur zu Kap. 19.5

- Ali-El-Dein B, Abdel-Latif M, Ashamalla A, Abdel-Rahim, Ghoneim MA (2004) Local urethral recurrence after radical cystectomy and orhotopic bladder substitution in women: a prospective study. *J Urol* 171: 275–278
- Bassi PF, De Marco V, De Lisa A, Mancini M, Pinto F, Bertoloni R, Longo F (2005) Non-invasive diagnostic tests for bladder cancer: a review of the literature. *Urol Int* 75: 193–200
- Bassi P, Spinadin R, Carando R, Balta G and Pagano F (2000). Modified induction course: a solution to side effects? *Eur Urol* 37 (Suppl 1): 31–32
- Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L (2003) Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology* 61: 338–341
- Boehle A, Jocham D and Bock PR (2003) Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 169: 90–95
- Bollina PR, Akhtar NR, Labiad AM and Grigor KM (1996) Random mucosal biopsies in superficial bladder carcinoma: when and in which patients. *Eur Urol* 30 (Suppl 2): 232, Abstract 86
- Brown FM (2000) Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am* 27: 25–37
- Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, and Bostwick DG (1999) Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol* 23: 443–447
- Coloby PJ, Kakizoe T, Tobisu KI, Sakamoto MI (1994) Urethral involvement in female bladder cancer patients: mapping of 47 consecutive cysto-urethrectomy specimens. *J Urol* 152: 1438
- Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, Mazumdar M, Tong W, Rabbani F, Donat MS, Herr HW, Sogani P, dePalma D, and Bajorin D (2002)

- Jakse G. Carcinoma in situ. In: Clinical management of bladder cancer. (1999) Ed R.R. Hall, Arnold, London pp 149–170
- Jakse G, Hall R, Bono A, Hoeltl W, Carpentier P, Spaander JP, van der Meijden APM, Sylvester R and members of the EORTC GU Group (2001). Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 40: 144–150
- Jakse G, Hofstaeder F, Marberger H (1980) Wert der Harnblasenzytologie und Quadrantenbiopsie bei oberflächlichen Blasenkarzinomen. *Urologe A* 19: 92–99
- Jakse G, Putz A, Feichtinger J (1989) Cystectomy: the treatment of choice in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder? *Eur J Surg Noncol* 15: 211–216
- Jauhiainen K, Sotarauta M, Permi J and Alfthan O (1986). Effect of mitomycin C and doxorubicin instillation on carcinoma in situ of the urinary bladder: a Finnish Multicenter Study. *Eur Urol* 12: 32–37
- Kaasinen E, Wijkstrom H, Malmstrom PU, Hellsten S, Duchek M, Mestad O, and Rintala E (2003) Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a Nordic study. *Eur Urol* 43: 637–645
- Kausch I, Bohle A (2001) Bladder cancer. II. Molecular aspects and diagnosis. *Eur Urol* 39: 498–506
- Kiemeny LALM, Witjes JA, Heijbroeck RP, Debruyne FMJ and Verbeek ALM (1994). Dysplasia in normal looking urothelium increases the risk of tumor progression in primary superficial bladder cancer. *Eur J Cancer* 30A, 1621–1625
- Koss LG, Deitch G, Ramanathan R et al. (1985) Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytol* 29: 810–814
- Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Herr HW, Calais da Silva F, Fukushima S, Nagayama T (1995). Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol (Suppl 2)*: 8–22
- Lamm, D.L., Blumenstein, B.A., Crissman, J.D., Montie, J.E., Gottesman, J.E., Lowe, B.A., Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT and Crawford ED (2000). Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and CIS transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized SWOG study. *J Urol* 163: 1124–1129
- Lamm, D.L., Blumenstein, B.A., Crawford, E.D., Montie, J.E., Scardino, P., Grossman, H.B. et al. (1991). A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with BCG for transitional cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 325: 1205–1209
- Lamm DL, van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, Soloway MS, Steg A and Debruyne FMJ (1992). Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 147: 596–600
- Landmann J, Chang Y, Kavalier E, Droller MJ, Liu BCS (1998). Sensitivity and specificity of NMP–22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology* 52: 398–420
- Lokeswar VB, Soloway MS (2001) Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfil clinical necessity? *J Urol* 165: 1067–1077
- Losa A, Hurler R and Lembo A (2000). Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol* 163: 68–72
- Lotan Y and Roehrborn CG (2003). Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urol* 61: 109–118
- Malmstrom, P.U., Wijkstrom, H., Lundholm, C., Wester, K., Busch, C., Norlen, B.J. et al. (1999). 5 year follow up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 161: 1124–1127
- Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastian JL, Pertusa C, Rioja LA, Martinez-Pineiro L, Vela R, Camacho JE, Nogueira JL, Pereira I, Resel L, et al. (2002). Long-term follow up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacilli Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 89: 671–680
- Melamed MR, Koss LH Ricci A, Whitmore WF (1960). Cytohistological observation on developing carcinoma of the urinary bladder in man. *Cancer* 13: 67–74
- Melick WF, Naryka JJ (1968) Carcinoma in situ of the bladder in workers exposed to xenylmine: diagnosis by ultraviolet light cystoscopy. *J Urol* 99: 178–182
- Melicow MM (1952). Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasia in total cystectomy. *J Urol* 68: 261–279
- Melicow MM, Hollowell JW (1952). Intraurothelial cancer; carcinoma in situ, Bowens's disease of urinary system; discussion of 30 cases. *J Urol* 68: 763–772
- Merz VW, Marth D, Kraft R, Ackermann DK, Zingg EJ and Studer UE (1995). Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol* 75: 180–184
- Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, and Vicente-Rodriguez J. (2000) Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 163: 73–78
- Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, and Vicente-Rodriguez J. (2000) Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 164: 680–684
- Morgia G, Falsaperla M, Madonia M, Vacirca F, La Pira G, De Grande G, Nicolosi D, Raciti G, Capizzi G, Serrao A, and Torrisi B (2002). Use of BCG in immunotherapy of superficial bladder cancer: multicentric investigation on safety and compliance. *UroOncol* 2: 129–135
- Murphy WM, Crbtree WN, Jukkola AF, Soloway MS (1981). The diagnostic value of urine versus bladder washing in patients with bladder cancer. *J Urol* 1981: 126–320
- Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, Fukui T, Harada Y, Nishimura K, Takaha N, Takahara S and Okuyama A (2000). Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Eur Urol* 38: 701–705
- Nseyo UO, Shumaker B, Klein EA, Sutherland K for the Bladder Photofrin Study Group (1998) Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 160: 39–44
- Norming U, Tribukait B, Gustafson H, Nyman CR, Wang NN, and Wijkstrom H (1992). Deoxyribonucleic acid profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: a study of 63 patients with grade 3 lesions. *J Urol* 147: 11–15
- Orozco RE, Martin AA, and Murphy WM. Carcinoma in situ of the urinary bladder (1994) Clues to host involvement in human carcinogenesis. *Cancer* 74: 115–122
- Ovesen H, Horn T, and Steven K (1997). Long-term efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ: relationship of progression to histological response and p53 nuclear accumulation. *J Urol* 157: 1655–1659
- Palou J, Salvador J, Parada R, Chechile G, Millan F, and Vicente J (20019) Carcinoma in situ of the prostatic urethra: the role of intravesical BCG. *Urol Integr Invest* 6: 165–170

- Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, Scarpone P, Pansadoro A, Sternberg CN (2002) Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guérin: 18-year experience, *Urology*, Volume 59, Issue 2: 227–231
- Ramakumar S, Bhuijan J, Besse JA, Roberts SG, Wollan PC, Blute ML (1999) Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 161: 388–394
- Riddle PR, Chisholm GD, Trott PA, Pugh RC (1975). Flat carcinoma in situ of bladder. *Br J Urol* 47: 829–833
- Rintala, E., Jauhiainen, K., Rajala, P., Ruutu, M., Kaasinen, E., Alfthan, O. and the Finnbladder Group (1995). Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 154: 2050–2053
- Saad F, Clarke N, Colombel M (2006) Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer. *Eur Urol* 49) 429–440
- Saint F, Irani J, Patard JJ, Salmon L, Hoznek A, Zammattio S, Debois H, Abbou CC, and Chopin DK (2001). Tolerability of bacille Calmette-Guerin maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urol* 57: 883–888
- Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, Melamed J, Zhang ZF, Sheinfeld J, Fair WR, Herr HW, Reuter VE (1994). Association of p53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 152: 388–392
- Sarosdy MF, Manyak MJ, Sagalowsky AI, Beldegrun A, Benson MC, Bihlre W, Carroll PR, Ellis WJ, Hudon M, Sharkey FE (1998) Oral bromiprimine immunotherapy of bladder carcinoma in situ after prior intravesical bacille calmette-guérin. *Urology* 51: 226–231
- Sauter G, Algabe F, Amin M, Busch C, Chevillon J, Gasser T et al. (2004) Non invasive urothelial neoplasias. WHO classification of non-invasive papillary urothelial tumors. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Steinhilber I (eds) World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics: Tumors of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, pp 89–157
- Schmidbauer J, Witjes J, Schmeller N, Donat R, Susani M, and Marberger M (2004). Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy. *J Urol* 171: 135–138
- Schellhammer PF, Lagoda LE, Moriarty RP (1995). Intravesical bacillus Calmette-Guérin for treatment of superficial transitional cell carcinoma of the prostatic urethra in association with carcinoma of the bladder. *J Urol* 153: 53–56
- Schmitz-Draeger BJ, Goebell PJ, Ebert T and Fradet Y (2000). p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer. Playground for urology scientists? *Eur Urol* 38: 691–700
- Schwalb DM, Herr HW, Sogani PC, Russo P, Sheinfeld J, Fair WR (1992). Upper tract disease following intravesical BCG for superficial bladder cancer: five year follow-up. *J Urol* 147 (Suppl): 273A, 237
- Shariat SF, Pahlavan S, Baseman AG, Brown RM, Green AE, Wheeler TM, and Lerner SP (2001). E-cadherin expression predicts clinical outcome in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urol* 57: 60–65
- Sharkey FE and Sarosdy MF (1997). The significance of central pathology review in clinical studies of transitional cell carcinoma in situ. *J Urol* 157: 68–70
- Shariat SF, Zippe C, Ludecke G, Boman H, Sanchez-Carbajo M, Casella R, et al. (2005) Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 173(5): 1518–1525
- Shariat SF, Kim J, Raptidis G, Ayala GE and Lerner S (2003): Association of p53 and p21 expression with clinical outcome in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urol* 61: 1140–1145
- Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL and Calabuig C (1997). Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urol* 49: 347–352
- Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J and Almenar S (2000). The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 164: 685–689
- Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Dumont R and Almenar S (1996). Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. *J Urol* 155: 895–900
- Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Dumont R, Casanova J and Calabuig C (1991). Carcinoma in situ associated with superficial bladder tumor. *Eur Urol* 19: 93–96
- Stein JP, Cote RK, Freeman JA, Esrig D, Elmajian DA, Groshen S et al: Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol* 154: 1329
- Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajzman Z, and Wehle M (2000). Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 163: 761–767
- Studer UE, Casanova G, Kraft R, Zingg EJ (1989) Percutaneous Bacillus Calmette-Guerin perfusion of the upper urinary tract for carcinoma in situ. *J Urol* 142: 975
- Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, Newling DWW, Kurth Kh (2006) Predicting recurrence and progression in individual patients with stage T1 T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 49: 466–477
- Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL (2002) Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 168: 1964–1970
- Sylvester RJ, van der Meijden APM, and Lamm DL (2002) Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 168: 1964–1970
- Takashi M, Katsuno S, Yuba H, Ohshima S, Wakai K, and Ohno Y (1998). Possible factors affecting response to intravesical bacillus Calmette-Guerin (Tokyo 172 strain) therapy for carcinoma in situ of the bladder: a multivariate analysis. *Int Urol and Neph* 30: 713–722
- Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, and Studer UE (2002). Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* 168: 1381–1385
- Union Internationale Contre le Cancer. TNM Classification of malignant tumors, 6th edition. Eds Sobin L.H. and Wittekind Ch. Wiley-Liss, New York, 2002
- Utz DC and Zincke H (1974) The masquerade of bladder cancer in situ of the bladder. The case for surgical management. *Urol Clin N Am* 7: 533–542
- Van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Bohele A, Lobel B, Rintala E for the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer (2005) EAU Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Urothelial Carcinoma in Situ. *Eur Urol* 48: 363–371
- Van der Meijden APM, Brausi M, Zamboni V, Kirkels W, de Balincourt C, and Sylvester R (2001). Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group randomized phase III trial. *J Urol* 166: 476–481
- Van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W and Bono AV (2003). Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta

- T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: Results from a European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group phase III trial. *Eur Urol* 44: 429–434
- Van Gils-Gielen RJM, Witjes WPJ, Caris CTM, Debruyne FMJ, Witjes JA and Oosterhof GON (1995) Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urol* 45: 581–586
- Vegt, P.D., Witjes, J.A., Witjes, W.P., Doesburg, W.H., Debruyne, F.M., van der Meijden, A.P (1995). A randomized study of intravesical mitomycin C, bacillus Calmette-Guerin Tice and bacillus Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 153: 929–933
- Wijkström H, Kasinen E. (1999) The urothelial cancer group of the Nordic Association of Urology: a Nordic study comparing intravesical instillations of alternating mitomycin C and BCG with BCG alone in carcinoma in situ of the urinary bladder. *J. Urol Suppl* A: 1107: 286
- Williams RD, Gleason DM, Smith AY, Zinner NR, Sagalowsky AI, Montie JE, Brosman SA, Marks LS, Brito G, Boxer RJ, Blank BH, Neri R and Rudeen J (1996). Pilot study of intravesical alpha-2b interferon for treatment of bladder carcinoma in situ following BCG failure. *J Urol* 155 (Supplement), 494A, Abstract 735
- Witjes JA, Kiemeny LALM, Verbeek ALM et al. (1992) Random biopsies and the risk of recurrent superficial bladder cancer: a prospective study in 1026 patients. *World J Urol* 10: 231–234
- Witjes, J.A., van der Meijden, A.P.M., Collette, L., Sylvester, R., Debruyne, F.M.J., van Aubel, A., and Witjes WPJ (1998). Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille Calmette-Guérin-RIVM and Mitomycin C in superficial bladder cancer. *Urol* 52: 403–410
- Witjes, W.P.J., Konig, M., Boeminghaus, F.P., Hall, R.R., Schulman, C.C., Zurlo, M., Fittipaldo A, Riggi M, and Debruyne FMJ for the European Bropirimine Study Group (1999). Results of a European comparative randomized study comparing oral bropirimine versus intravesical BCG treatment in BCG naïve patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Eur Urol* 36: 576–581
- Wolf H, Melsen F, Pedersen SE, Nielsen KT (1994). Natural History of Carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 157: 147–151
- Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P, Stepp H, Frimberger D, Corvin S, Schmeller N, Kriegmair M, Hofstetter A, and Knuechel R (2002). Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer* 95: 1234–1238
- Bassi P, Pappagallo GL, Sperandio P et al. (1999) Neoadjuvant MVAC chemotherapy of invasive bladder cancer: results of a multicenter phase III trial. *J. Urol* 161: 264A
- Blandy JP, England HR, Evans SJ et al. (1980) T3 bladder cancer—the case for salvage cystectomy. *Br J Urol* 52: 506–510
- Bochner BH, Herr HW, Reuter VE (2001) Impact of separate versus en bloc pelvic lymph node dissection on the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens. *J Urol* 166: 2295–2296
- Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, Guazzeri S, Cosciani-Cunico S, Anselmo G, et al. (1997) Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 11: 5–8
- Brannan W, Fuselier HA Jr, Ochsner M, Randrup ER (1981) Critical evaluation of 1-stage cystectomy—reducing morbidity and mortality. *J Urol* 125: 640–642
- Brendler CB, Steinberg GD, Marshall FF, Mostwin JL, Walsh PC. (1990) Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy. *J Urol* 144: 1137–11340
- Chang SS, Cole E, Cookson MS, Peterson M, Smith JA Jr. (2002) Preservation of the anterior vaginal wall during female radical cystectomy with orthotopic urinary diversion: technique and results. *J Urol* 168: 1442–1445
- Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, Skinner DG. (2004) The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 172: 1342–1347
- Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K et al. (1996) Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 14: 2901–2907
- Cortesi E. Italian Randomised Trial of Neoadjuvant MVEC in Locally Advanced Bladder Cancer. (unpublished)
- Cummings KB, Mason JT, Correa RJ Jr, Gibbons RP (1978) Segmental resection in the management of bladder carcinoma. *J Urol* 119: 56–58
- Einstein AB, Shipley W, Coombs J, Cummings KB, Soloway MS, Hawkins I, for the National Bladder Cancer Cooperative Group (1984) Cisplatin as adjunctive treatment for invasive bladder carcinoma: Tolerance and toxicities. *Urology* 23: 110–117
- Fagg SL, Dawson Edwards P, Hughes MA, Latief T, Rolfe EB, Fielding JW (1984) Cis-diamminedichloroplatinum (DPP) as initial treatment of invasive bladder cancer. *Br. J Urol* 56: 296–300
- Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE (2005) Prognostic implications of extracapsular extension of pelvic lymph node metastases in urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Surg Pathol* 29: 89–95
- Freiha FS (1980) Complications of cystectomy. *J Urol* 123: 168–169
- Freiha F, Reese J, Torti FM (1996) A Randomised Trial of Radical Cystectomy versus Radical Cystectomy plus Cisplatin, Vinblastine and Methotrexate Chemotherapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol* 155: 495–500
- Goffinet DR, Schneider MJ, Glatstein EJ et al. (1975) Bladder cancer: results of radiation therapy in 384 patients. *Radiology* 117: 149–153
- Goodman GB, Hislop TG, Elwood JM et al. (1981) Conservation of bladder function in patients with invasive bladder cancer treated by definitive irradiation and selective cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 569–573
- Greiner R, Skaleric C, Veraguth P (1977) The prognostic significance of ureteral obstruction in carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2: 1095–1100
- Gschwend JE, Dahm P, Fair WR (2002) Disease specific survival as end-point of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 41: 440–448

## Literatur zu Kap. 19.6

- ABC: Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration (2003) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361: 1927–1934
- ABC: Advanced Bladder cancer Meta Analysis Collaboration (2005a) Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systemic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 48: 189–201
- ABC: Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. (2005b) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of systemic review and meta-analysis of individual patient data. *Advanced bladder cancer (ABC) Meta-analysis collaboration Eur Urol* 48: 202–206
- Abol-Enein H, El-Mekresh M, El-Baz M, Ghoneim MA (1997) Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomised study. *British J Urol* 79: 174
- Bardot F, Montie JE (1991) Urethral recurrence after cystoprostatectomy. *J Urol* 145: 501

- Gudemann CJ, Weitz J, Kienle P, Lacroix J, Wiesel MJ, Soder M, Benner A, Staehler G, Doeberitz MV (2000) Detection of hematogenous micrometastasis in patients with transitional cell carcinoma. *J Urol* 164: 532–536
- Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS et al. (2003) RTOG 97–06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 665–672
- Hassan JM, Cookson MS, Smith JA Jr, Chang SS (2004a) Urethral recurrence in patients following orthotopic urinary diversion. *J Urol* 172: 1338–1341
- Hassan JM, Cookson MS, Smith JA Jr, Johnson DL, Chang SS (2004b) Outcomes in patients with pathological carcinoma in situ only disease at radical cystectomy. *J Urol* 172: 882–884
- Hautmann RE, Paiss T (1998) Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? *J Urol* 159: 1845–1845
- Hautmann RE, Simon J (1999) Ileal neobladder and local recurrence of bladder cancer: patterns of failure and impact on function in men. *J Urol* 162: 1963–1966
- Henningssohn L, Wijkstrom H, Dickman PW et al. (2002) Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 62: 215–225
- Henry K, Miller J, Mori M, Loening S, Fallon B (1988) Comparison of transurethral resection to radical therapies for stage B bladder tumors. *J Urol* 140: 964–967
- Herr HW (1987) Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol* 138: 1162–1163
- Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, Dalbagni G, Sogani PC (2004) Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol* 172: 878–881
- Horwich A, Pendlebury S, Dearnaley DP (1995) Organ conservation in bladder cancer. *Eur J Cancer Suppl* 31: 208
- International Collaboration of Trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party, EORTC Genito-urinary Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer Study Group and Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico (CUETO) group. (1999) Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 354: 533–540
- Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM et al. (1997) Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 15: 1022–1029
- Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU et al. (2000) The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95–06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 5: 471–476
- Kulkarni JN, Pramesh CS, Rathi S, Pantvaiddya GH (2003) Long-term results of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy. *BJU Int* 91: 485–488
- Lebret T, Herve JM, Yonneau L, Barre P, Lugagne PM, Butreau M, Molinie V, Botto H (2000) Study of survival after cystectomy for bladder cancer. Report of 504 cases *Prog Urol* 10: 553–560
- Liedberg F, Chebil G, Davidsson T, Malmstrom PU, Sherif A, Mansson W (2003) Transitional cell carcinoma der Prostata im Zystoprostektomiepräparat. *Aktuelle Urol* 34: 333–336
- Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE (2003) Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 21: 690–696
- Malmstrom P-U, Rintala E, Wahlqvist R et al. (1996) Five Year Follow-up of a Prospective Trial of Radical Cystectomy and Neoadjuvant Chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial 1. *J Urol* 155: 1903–1906
- Martinez-Pineiro JA, González M, Arocena F et al. (1995) Neoadjuvant Cisplatin Chemotherapy Before Radical Cystectomy in Invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Prospective Randomised Phase III Study. *J Urol* 153: 964–973
- Miller K, Wenderoth UK, de Petroni R, Kleinschmidt K, Hautmann R. (1991) The ileal neobladder. Operative technique and results. *Urol Clin North Am.* 18: 623–630
- Miller LS (1977) Bladder cancer (1977) superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stages B2 and C. *Cancer* 39: 973–980
- Miller LS, Johnson DE (1973) Megavoltage irradiation for bladder cancer: alone, postoperative, or preoperative? *Genitourin Cancer* 10: 771–782
- Morrison R (1975) The results of treatment of cancer of the bladder – a clinical contribution to radiobiology. *Clin Radiol* 26: 67–75
- Natale RB, Grossman HB, Blumenstein B et al. (2001) SWOG 8710 (INT-0800) Randomized Phase III Trial of Neoadjuvant MVAC + Cystectomy versus Cystectomy Alone in Patients with Locally Advanced Bladder Cancer. *Proceedings of the American Society of Clin Oncol* 20: 3
- Novick AC, Stewart BH (1976) Partial cystectomy in the treatment of primary and secondary carcinoma of the bladder. *J Urol* 116: 570–574
- Otto T, Börgermann C, Krege S, Rübber H (2001) Radical cystectomy +/-adjuvant chemotherapy in bladder cancer: A randomized phase III study. *J Urol* 165: 279
- Parmar Mahesh KB, Burdett S (1999) Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. In: Hall R, editor. *Clinical management of bladder cancer* 1 ed. London: Arnold; 249–263
- Pisters LL, Westney L (1996) The management of locally recurrent invasive bladder cancer following radical cystectomy. *Semin Urol Oncol* 14: 112–119
- Pritchett TR, Schiff WM, Klatt E, Lieskovsky G, Skinner DG (1988) The potency-sparing radical cystectomy: does it compromise the completeness of the cancer resection? *J Urol* 140: 1400–1403
- Raghavan D (1991) In: Wallace DMA, Raghavan D, Kelly KA et al. (eds) *Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder*. *Br J Urol* 67: 608–615
- Raghavan D, Pearson B, Coorey G (1984) Intravenous cis-platinum for invasive clinically non metastatic bladder cancer: safety and feasibility of a new approach. *Med J Aust* 140: 276–278
- Richards B, Bastable JRG, Freedman L, Glashan RW, Harris G, Newling DWW, et al. (1983) Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, and 5-fluorouracil in T3, NX, MO bladder cancer treated with radiotherapy. *Br J Urol* 55: 386–391
- Rödel C (2004) Current status of radiation therapy and combined-modality treatment for bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 180: 701–709
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kuhn R et al. (2002) Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 20: 3061–3071
- RUTT (Registry of Urinary Tract Tumors) (1985) *Harnwegstumregister. Jahresbericht*. *Verh Dtsch Ges Urol* 37: 665
- Schilling A, Friesen A (1990) Transprostatic selective cystectomy with an ileal bladder. *Eur Urol* 18: 253–257
- Schoborg TW, Sapolsky JL, Lewis CW Jr. (1979) Carcinoma of the bladder treated by segmental resection. *J Urol* 122: 473–475
- Schubert J. (1988) Status and trends of curative therapeutic procedures in localized prostate cancer. *Z Urol Nephrol* 1988 81: 525–532

- Schuster TG, Smith DC, Montie JE (2001) Pelvic recurrences post cystectomy: current treatment strategies. *Semin Urol Oncol* 19: 45–50
- Sell A, Jakobsen A, Nerstrom B et al. (1991) Treatment of advanced bladder cancer category T2 T3 and T4a. A randomized multicenter study of preoperative irradiation and cystectomy versus radical irradiation and early salvage cystectomy for residual tumor. DA-VECA protocol 8201. Danish Vesical Cancer Group. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 138: 193–201
- Sengeløv L, von der Maase H, Lundbeck F, et al. (2002) Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle invasive bladder tumors. *Acta Oncologica* 41: 447–56
- Sevin G, Soyupek S, Armagan A, Hoscan MB, Dilmen C, Tukul O (2004) What is the ratio of urethral recurrence risk after radical cystoprostatectomy for bladder cancer? *Int Urol Nephrol* 36: 523–527
- Shearer RJ, Chilvers CED, Bloom HJG, Bliss JM, Horwich A, Babiker A (1988) Adjuvant Chemotherapy in T3 Carcinoma of the Bladder A prospective trial: preliminary report. *Br J Urol* 62: 558–564
- Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. (2002) Neoadjuvant Cisplatin-Methotrexate Chemotherapy of Invasive Bladder Cancer. *Nordic Cystectomy Trial 2. Scandinavian Journal Urology and Nephrology* 6: 419–425
- Shipley WU, Rose MA, Perrone TL et al. (1985) Full-dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma: clinical and histological factors prognostic of improved survival. *J Urol* 134: 679–683
- Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS et al. (1998) Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89–03. *J Clin Oncol* 16: 3576–3583
- Shipley WU, D'Amico AV, Zietman AL et al. (2000) Radiation oncology update. *Urol Oncol* 6: 29–30
- Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, Althausen AF, Zietman AL (2002) Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 60: 62–67
- Simon J, Gschwend JE, Volkmer BG (2005) Lokalrezidiv nach radikaler Zystektomie bei Harnblasenkarzinom. *Urologe A*: 375–381
- Skinner DG, Daniels JR, Russel CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Krailo M et al. (1990) Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol* 8: 279–284
- Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner EC, Boyd SD, Figueroa A, Jones P, Cote R, Groshen S (1998) 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. *Eur Urol* 33 Suppl 4: 25–26
- Smith JA Jr., Whitmore WF Jr (1981) Regional lymphnode metastases from bladder cancer. *J Urol* 126: 591
- Soloway MS, Ikard M, Ford K. (1981) Cis-diamminedichloroplatinum (II) in locally advanced and metastatic urothelial cancer. *Cancer* 47: 476–480
- Solsona E, Iborra I, Ricos JV et al. (1998) Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study. *J Urol* 159: 95–98
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG (2001) Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 19: 666–675
- Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG (2003) Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol* 170: 35–41
- Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner DG (2005) Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 173: 1163–1168
- Stenzl A, Janetschek G, Bartsch G, Hofer C, Hartung R (1994) Report of experience in reconstruction of the lower urinary tract in the man and woman *Urologe A* 33: 9–14
- Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. (2002) The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol* 4: 124–131
- Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al. (1994) Adjuvant Cisplatin Chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: Results of a prospective randomised trial. *J Urol* 152: 81–84
- Studer UE, Danuser H, Hochreiter W, Springer JP, Turner WH, Zingg EJ (1996) Summary of 10 years' experience with an ileal low-pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. *World J Urol* 14: 29–39
- Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossman M, Gertenbach U et al. (1995) Adjuvant polychemotherapy of non-organ confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 153: 47–52
- Sweeney P, Kursh ED, Resnick MI (1992) Partial cystectomy. *Urol Clin North Am* 19: 701–711
- Tester W, Porter A, Asbell S et al. (1993) Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85–12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 783–790
- Tester W, Caplan R, Heaney J et al. (1996) Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 14: 119–126
- Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, Studer UE (2004) Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol* 172: 937–942
- Villar A, Munoz J, Aguilo F et al. (1987) External beam irradiation for T1, T2–3 and T4 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Radiother Oncol* 9: 209–215
- Wallace DMA, Raghavan D, Kelly KA et al. (1991) Neo-adjuvant (Pre-emptive) Cisplatin Therapy in Invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *British Journal of Urology* 67: 608–615
- Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D, Donat SM, Bochner BH, Herr HW, Fair WR, Russo P (2003) Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol* 169: 177–181
- Yu WS, Sagerman RH, Chung CT et al. (1985) Bladder carcinoma. Experience with radical and preoperative radiotherapy in 421 patients. *Cancer* 56: 1293–1299
- Zietman AL, Grocela J, Zehr E et al. (2001) Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology* 58: 380–385
- Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS et al. (1998) A phase I/II trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-fluorouracil and twice daily radiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. *J Urol* 160: 1673–1677

### Literatur zu Kap. 19.7

- Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Alexopoulos A et al. (2005) Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 92: 645–650
- Bajorin DF, Dodd PM, Mazumbar M et al. (1999) Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma: prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 17: 3173–3181

- Bajorin DF, McCaffrey JA, Dodd PM et al. (2000) Ifosfamide, paclitaxel and cisplatin for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract: final report of a phase II trial evaluating two dosing schedules. *Cancer* 88: 1671–1678
- Bajorin DF, McCaffrey JA, Dodd PM et al. (2000) Ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract: a final report of a phase II trial evaluating two dosing schedules. *Cancer* 88: 1671–1678
- Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C (2004) Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 22: 220–228
- Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L et al. (2000) Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 18: 3247–3255
- Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L et al. (2002) Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 95: 751–757
- Bui A, Theodore C, Culine S et al. (2003) Preliminary results of a phase II study testing intravenous (iv) vinflunine (VFL) as second line therapy. In patients with advanced transitional cell cancer (TCC) of the bladder. *J Clin Oncol* 22: 391 (abstr 1571)
- Burch PA, Richardson RL, Cha SS et al. (2000) Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced urothelial cancer. *J Urol* 164: 1538–1542
- Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A (2002) Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov* 1:493–502
- DeMulder PH, Debruyne FM, Keizer HJ et al. (1990) Randomized phase II study of methotrexate (M), cisplatin (C) and methotrexate, cisplatin and vinblastine (V) in patients with advanced transitional carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 18 (suppl 1): 5
- Dimopoulos MA, Bakoyiannis C, Georgoulas V et al. (1999) Docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in advanced carcinoma of the urothelium: A multicenter phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 10: 1385–1388
- Dodd PM, McCaffrey JA, Herr H et al. (1999) Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and, cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17: 2546–2551
- Dreicer R, Manola J, Roth BJ et al. (2000) Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 18: 1058–1061
- Dreicer R, Manola J, Roth BJ et al. (2004) Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 100:1639–1645
- Friedland DM, Dakhil S, Hollen C et al. (2004) A phase II evaluation of weekly paclitaxel plus carboplatin in advanced urothelial cancer. *Cancer Invest* 22: 374–382
- Garcia del Muro X, Marcuello E, Guma J et al. (2002) Phase II multicenter study of docetaxel plus cisplatin in patients with advanced urothelial cancer. *Br J Cancer* 86: 326–330
- Geller NL, Sternberg CN, Penenberg D et al. (1991) Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* 67: 1525–1531
- Gitlitz BJ, Baker C, Chapman Y et al. (2003) A phase II study of gemcitabine and docetaxel therapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 98: 1863–1869
- Hainsworth JD, Meluch AA, Litchy S et al. (2005) Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma. Of the urothelium. *Cancer* 103: 2298–2303
- Hillcoat BL, Raghavan D, Matthews J et al. (1989) A randomised trial of cisplatin versus cisplatin plus methotrexate in advanced cancer of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 7: 706–709
- Hussain M, Vaishampayan U, Du W et al. (2001) Combination paclitaxel, carboplatin and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 19: 2527–2533
- Hussain M, Petrylak DP, Dunn R et al. (2005) Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin and, gemcitabine in advanced HER2-positive urothelial carcinoma: Results of a multi-center phase II NCI trial. *J Clin Oncol* 23: 379 (abstract 4507)
- Kaufman DS, Raghavan D, Carducci M et al. (2000) Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 18: 1921–1927
- Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel TM et al. (2004) A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol* 22: 393–397
- Khandekar JD, Elson PJ, DeWys WD et al. (1985) Comparative activity and toxicity of cis-diamminedichloroplatinum (DDP) and a combination of doxorubicin, cyclophosphamide and DDP in disseminated transitional cell carcinomas of the urinary tract. *J Clin Oncol* 3: 539–545
- Krege S, Rembrink V, Börgermann Ch et al. (2001) Docetaxel and ifosfamide as second line treatment for patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of platinum chemotherapy: a phase II study. *J Urol* 165: 67–71
- Law LY, Lara PN, Meyers FJ et al. (2004) Platinum-free combination chemotherapy in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer* 100: 82–88
- Li J, Juliar B, Yiannoutsos C et al. (2005) Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: A phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23: 1185–1191
- Loehrer Sr PJ, Einhorn LH, Elson PJ et al. (1992) A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 10: 1066–1073
- Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L et al. (1990) A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 8: 1050–1055
- Lorenzo G, Autorino R, Giordano A et al. (2004) FOLFOX-4 in pre-treated patients with advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Jpn J Clin Oncol* 34: 747–750
- Lorusso V, Crucitta E, Silvestris N et al. (2005) Randomised, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine, and cisplatin versus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncol Rep* 13: 283–287
- Mead GM, Russell M, Clark P et al. (1998) A randomised trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br J Cancer* 78: 1067–1075
- Meluch AA, Greco FA, Burrell HA et al. (2001) Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 19: 3018–3024
- Moore MJ, Winquist E, Murray N et al. (1999) Gemcitabine plus cisplatin, an active regime in advanced urothelial cancer: a phase II trial

- of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 17: 2876–2881
- Nogue-Aliguer M, Carles J, Arrivi A et al. (2003) Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer* 97: 2180–2186
- Otto T, Krege S, Suhr J, Rübber H (2001) Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance status: a phase II trial. *Urology* 57: 55–59
- Otto T, Suhr J, Krege S, Goebell PJ, Wishahi M, Bier UW, Kimmig R, Rübber H (2002) Surgical treatment of disseminated peritoneal metastases from urological cancer: results from a prospective study. *BJU Int* 90: 823–827
- Pagliari LC, Millikan RE, Tu SM et al. (2002) Cisplatin, gemcitabine and ifosfamide as weekly therapy: a feasibility and phase II study. Of salvage treatment for advanced transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20: 2965–2970
- Paz-Ares L, Bezares S, Taberero JM et al. (2003) Review of a promising new agent – pemetrexed disodium. *Cancer* 97 (Suppl 8) 2056–2063
- Pectasides D, Aravantinos G, Kalofonos H et al. (2001) Combination chemotherapy with gemcitabine and ifosfamide as second-line treatment in metastatic urothelial cancer. A phase II trial conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 12: 1417–1422
- Pectasides D, Glotsos J, Bountouroglou N et al. (2002) Weekly chemotherapy with docetaxel, gemcitabine and cisplatin in advanced transitional cell urothelial cancer: a phase II trial. *Ann Oncol* 13: 243–250
- Petrylak DP, Faulkner JR, van Veldhuizen PJ et al. (2003) Evaluation of ZD 1839 for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: A Southwest Oncology Group Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:403
- RUTT (Registry of Urinary Tract Tumors) (1985) Harnwegstumregister. Jahresbericht. *Verh Dtsch Ges Urol* 37: 665
- Sengelov L, Kamby C, Lund B et al. (1998) Docetaxel and cisplatin in metastatic urothelial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 16: 3392–3397
- Shannon C, Crombie C, Brooks A et al. (2001) Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: effective treatment. Of patients with poor prognostic features. *Ann Oncol* 12: 947–952
- Siefker-Radtke AO, Millikan RE, Tu SM et al. (2002) Phase III trial of fluorouracil, interferon alpha 2b, and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in metastatic or unresectable urothelial cancer. *J Clin Oncol* 20: 1361–1367
- Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL et al. (2004) Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer?. The M.D. Anderson experience. *J Urol* 171: 145–148
- Small EJ, Lew D, Redman BG et al. (2000) Southwest Oncology Group Study of paclitaxel and carboplatin for advanced transitional-cell carcinoma: the importance of survival as a clinical trial end point. *J Clin Oncol* 18: 2537–2544
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI et al. (1989) Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 64: 2448–2458
- Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G et al. (2001a) Chemotherapy with an every 2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 92: 2993–2998
- Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH et al. (2001b) Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J Clin Oncol* 19: 2638–2646
- Sweeney P, Millikan R, Donat M et al. (2003) Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. In metastatic transitional cell carcinoma of the bladder?. *J Urol* 169: 2113–2117
- Vaughn DJ, Malkowicz B, Zoltick B et al. (1998) Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient. Regime. *J Clin Oncol* 16: 255–260
- Redman BG, Smith DC, Flaherty L et al. (1998) Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 16: 1844–1848
- Von der Maase H, Andersen L, Crino L et al. (1999) Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma. Of the urothelium: a phase II trial. *Ann Oncol* 10: 1461–1465
- Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. (2000) Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomised, multinational, multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 18: 3068–3077
- Wülfing C, Machiels J, Richel D et al. (2005) A single arm, multicenter, open label, phase II study of lapatinib as 2-line treatment of patients with locally advanced/metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 23: 422 (abstract 4677) . Murphy BA, Johnson DR, Smith J et al. (1996) Phase II trial of paclitaxel and cisplatin for metastatic or locally unresectable urothelial cancer. *J Clin Oncol* 15 (suppl) 245a (abstr 617)
- Zielinski CC, Schnack B, Grbovic M et al. (1998) Paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic urothelial cancer: results of a phase II trial. *Br J Cancer* 78: 370–374

### Literatur zu Kap. 19.8

- Beck et al. (1970)  
 Gallardo et al. (1998)  
 Hailemariam et al. (1998)  
 Jakse et al. (1979)  
 Jezkowski et al. (1998)  
 Kramer et al. (1979)  
 Mourad et al. (1998)  
 Nishida et al. (1998)  
 Seeber (1977)  
 Wheeler et al. (1954)

### Literatur zu Kap. 19.9

- Balaji KC, Mc Guire M, Grotas J, Grimaldi G, Russo P (1999) Upper tract recurrences following radical cystectomy: an analysis of prognostic factors, recurrence pattern and stage at presentation. *J Urol* 162: 1603–1606
- Clark PE, Stein JP, Groshen S, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, Skinner DG (2004) The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 172: 1342–1347
- Dalbagni G, Genega E, Hashibe N (2001) Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 165: 1111–1116
- Fujisawa M, Nakamura I, Yamanaka N, Gotoh A, Hara I, Okada H, Arkawa S, Kamidono S (2000) Changes in calcium metabolism and bone demineralization after orthotopic intestinal neobladder creation. *J Urol* 163: 1108–1111
- Kenworthy P, Tanguay S, Dinney CP (1996) The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter. *J Urol* 155: 504–505

- Lin DW, Herr HW, Dalbagni G (2003) Value of urthral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. *J Urol* 169: 961–963
- Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer U (2003) Radical cystectomy for bladder cancer today- a homogenous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 21: 690–696
- Miyake H, Hara S, Eto H, Arkawa S, Kamidono S, Hara I (2004) Significance of renal function in changes in acid-base metabolism after orthotopic bladder replacement: colon neobladder compared with ileal neobladder. *Int J Urol* 11: 83–87
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG (2001) Radical Cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long term results ion 1054 patients. *J Clin Oncol* 19: 666–675