

Das Harnblasenkarzinom (2)

Aktuelle Therapie und Nachsorge

Beim oberflächlichen Blasenkarzinom ist die Kombination von transurethraler Resektion und intravesikaler Chemotherapie indiziert; sie heilt die meisten Patienten mit gut differenzierten Tumoren. Einen ganz anderen Verlauf nehmen Tumoren, welche muskelinvasiv und schlecht differenziert sind, wobei mit neuen kombinierten Therapieansätzen immer mehr organerhaltende Therapien oder zumindest ein kontinenter Blasenersatz offeriert werden können. Es ist möglich, dass sich die in den letzten Jahren beobachtete tendenzielle Verbesserung des Gesamtüberlebens fortsetzt.

DANIEL ENGELER, STEPHEN WYLER, HANS-PETER SCHMID

Das Blasenkarzinom nimmt je nach vorliegender Histologie einen sehr unterschiedlichen Krankheitsverlauf und erfordert daher eine adaptierte Behandlung, welche im Folgenden mit ihren wichtigen aktuellen Eckpunkten dargestellt ist.

Therapie

Oberflächliche Tumoren (Ta-T1)

Zur therapeutischen Entscheidung, welche Behandlungsform gewählt werden soll, ist die Risikoabschätzung bezüglich der Prognose respektive Rezidivtendenz wichtig. Tumoren können aufgrund prognostischer Faktoren in drei Gruppen unterteilt werden (Tabelle 1) (1).

Die *primäre Therapie* besteht in der *transurethralen Resektion*, womit die meisten Tumoren kontrolliert werden können. Nur 10 bis 15 Prozent der Patienten benötigen eine aggressivere Therapie. Die Gefahr bei T1-Tumoren besteht darin, dass der Operateur eine Resektion für komplett hält, obschon noch Residualtumor vorhanden ist. Aus diesem Grund wird in solchen Fällen eine Nachresektion kurz nach Erhalt der Histologie der Primärresektion durchgeführt, sodass ein Residualtumor ausgeschlossen respektive dieser noch entfernt werden kann.

Zusätzlich zur transurethralen Resektion wurden verschiedene *chemotherapeutische Substanzen zur Blaseninstillation* eingesetzt, wobei alle eine ungefähr ähnliche Effektivität zeigten (2). Das Chemotherapeutikum wird verdünnt über einen Katheter in die Blase instilliert und dort für ein bis zwei Stunden gelassen,

wobei die Konzentration und die Frequenz der Instillationen die Nebenwirkungen bestimmen und diese bei allen Substanzen auftreten. Die Tumorrezidivraten wurden auf 30 bis 40 Prozent reduziert, verglichen mit etwa 70 Prozent bei den Kontrollgruppen. Die Gefahr einer Progression zu muskelinvasiven Blasen-tumoren ist im Allgemeinen niedrig, beträgt jedoch bei T1G3-Tumoren bis zu 50 Prozent (3). Die intravesikale Chemotherapie zusätzlich zur alleinigen Resektion zeigte jedoch keinen Vorteil bezüglich der Entwicklung eines muskelinvasiven Tumors (6,9% vs. 7,5%) (4).

Eine einmalige Blaseninstillation mit einem Chemotherapeutikum (z.B. Epirubicin, Mitomycin C) innerhalb von sechs Stunden nach transurethraler Resektion kann die Rezidivhäufigkeit bei papillären Blasen-tumoren um 50 Prozent reduzieren und gehört heutzutage zum Standard (5, 6). Sie kann dann durchgeführt werden, wenn kein Verdacht auf eine Blasen-perforation besteht. Low-Risk-Tumoren brauchen keine weiteren Instillationen. Bei Intermediate-Risk-Tumoren kann dadurch die weitere Notwendigkeit einer Erhaltungstherapie reduziert werden (7).

Intermediate-Risk-Tumoren können mit einer vier- bis achtwöchentlichen Induktionstherapie, gefolgt von monatlichen Instillationen, therapiert werden. Der Nutzen von wiederholten Instillationen ist jedoch nicht klar erwiesen. Die chemische Zystitis, welche manchmal ausgeprägt ist, erzwingt auch bei einigen Patienten den Abbruch der Therapie. Eine persistierende zystitische Schrumpfblass ist selten.

Tabelle 1:

Risikogruppen bei oberflächlichen Blasentumoren gemäss European Association of Urology (EAU) Guidelines (1)

Low-Risk	Solitär, Ta, G1, < 3cm Durchmesser
High-Risk	T1, G3, multifokal oder hohe frühere Rezidivrate, CIS
Intermediate-Risk	Alle andern, Ta–T1, G1–G2, multifokal, > 3cm Durchmesser

Bei *Tumorrezidiven* respektive *High-Risk-Tumoren* sollte eine intravesikale Bacille-Calmette-Guérin(BCG)-Therapie durchgeführt werden. Der genaue Wirkmechanismus des BCG ist noch unklar; jedoch scheint gesichert, dass mindestens ein Teil seiner antitumoralen Aktivität über Immunmechanismen vermittelt wird (8). Verschiedene Stämme des BCG werden verwendet, welche vom Originalstamm des BCG des Institut Pasteur abgeleitet sind, nicht alle aber scheinen dieselbe Effektivität zu haben. Nebenwirkungen der BCG-Therapie sind neben lokaler Irritation grippeähnliche Allgemeinsymptome, in äusserst seltenen Situationen Komplikationen wie eine BCG-Sepsis. BCG darf nicht wie die Chemotherapeutika unmittelbar nach der Resektion angewendet werden, da die unerwünschten Nebenwirkungen bei offenen Wundflächen zu gross sind. Eine Therapie wird deshalb eine bis zwei Wochen nach der Resektion begonnen und im Allgemeinen über sechs Wochen in wöchentlichen Abständen appliziert. Teilweise werden auch nachfolgende Booster-Therapien in mehrmonatigen Abständen angewendet, mit dem Ziel, die Rezidivrate weiter zu senken (9). Bei Anwendung von BCG-Instillationen wird die Rezidivrate auf durchschnittlich 20 Prozent gesenkt; nach Chemotherapie liegt die Rezidivrate deutlich höher (4, 10–16). Die BCG-Therapie scheint die Progression zu muskelinvasiven Stadien zu verzögern sowie das altersspezifische Überleben zu verbessern (17).

Carcinoma in situ (CIS)

Beim CIS handelt es sich um ein schlecht differenziertes Urothelkarzinom, welches auf das Urothel beschränkt ist. Die Urinzytologie ist in 80 bis 90 Prozent der Fälle positiv. Die Standardtherapie beim CIS sind wiederholte wöchentliche BCG-Instillationen der Harnblase über einen

Zeitraum von sechs Wochen. In 60 Prozent der Fälle führt dies zu einer kompletten Remission. Wenn Zytologie oder Biopsien danach positiv bleiben, kann eine erneute BCG-Instillationstherapie durchgeführt werden, welche nochmals bei einem geringeren Teil der Patienten eine Remission herbeiführt (15). Falls nach diesem zweiten Zyklus immer noch keine Remission erreicht wird oder ein frühes Rezidiv auftritt, ist die Indikation zur Zystourethrektomie gegeben. Strahlentherapie und systemische Chemotherapie können das CIS nicht eradizieren.

**Muskelinvasive Tumoren
Radikale Zystektomie**

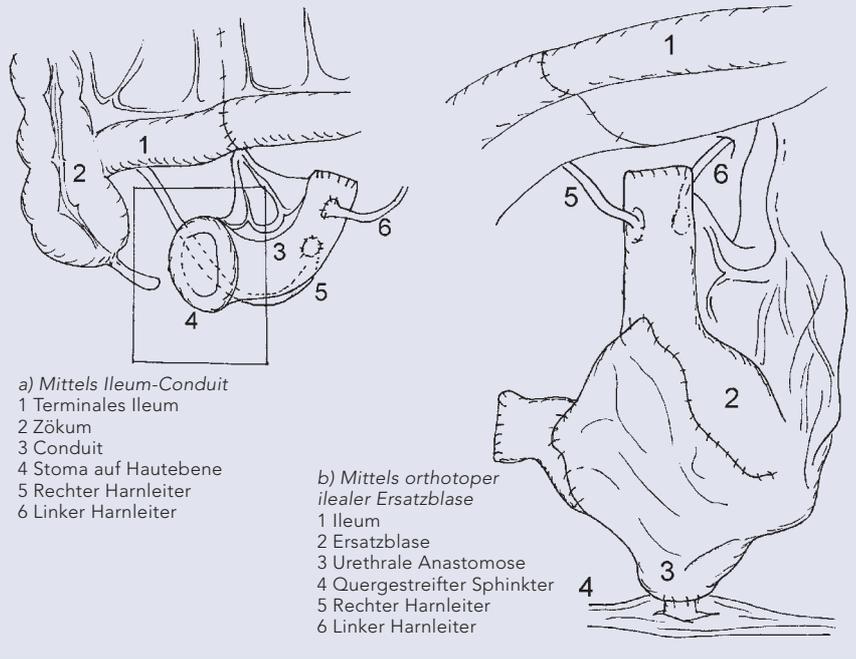
Die radikale Zystektomie ist in den meisten Ländern die Standardbehandlung des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (T2–T4a, N0–X, M0), wengleich auch organerhaltende Behandlungsarten bei bestimmten Indikationen vertreten werden (18, 19). Andere Indikationen stellen oberflächliche High-Risk-Tumoren (T1G3 und BCG-resistentes CIS) sowie endourologisch nicht beherrschbare papilläre Tumoren dar. Plattenepithelkarzinome sowie Adenokarzinome der Harnblase stellen ebenfalls eine Indikation zur primären radikalen Zystektomie dar, da diese auf Chemotherapie und Radiotherapie schlecht oder gar nicht ansprechen. Zur radikalen Zystektomie gehört beim Mann neben der Entfernung der Harnblase die Entfernung der Prostata und der Samenblasen, bei der Frau die Entfernung des Uterus und der Adnexe. Zusätzlich werden die distalen Ureteren entfernt und Schnellschnitte der Absetzungsrän der untersucht. Die Indikationen für die Urethrektomie sind kontrovers. Sie muss jedoch durchgeführt werden, wenn bei Frauen der Blasen Hals (20) und bei Männern die prostatiche Urethra involviert sind.

Die Rolle der Lymphknotendisektion wird kontrovers diskutiert. Ob sie nur diagnostischen Wert hat oder in einigen Fällen einen positiven Effekt auf das Überleben hat, ist nicht definitiv geklärt. Der therapeutische Effekt bei sehr geringem Lymphknotenbefall wurde durch einige Untersuchungen belegt und unterstützte die Vertreter der kurativen Lymphadenektomie (obturatorisch, iliacal extern, intern und commun, präsakral sowie im Bereich der Aortenbifurkation) (21–23). Im Gegensatz dazu wird bei der rein diagnostischen Lymphadenektomie nur die Fossa obturatoria ausgeräumt. Die operative Mortalität der radikalen Zystektomie in neueren Studien beträgt zwischen 1,2 (24) und 3,7 Prozent (25). Die operative Frühmortalität beträgt zirka 30 Prozent und ist häufig vorübergehend. Bei einigen Männern kann die erektile Funktion erhalten werden (26). Die Spät-mortalität steht meist in Zusammenhang mit der Harnableitung.

Harnableitung nach radikaler Zystektomie

Nach radikaler Zystektomie muss eine Harnableitung durchgeführt werden. Bei multimorbiden älteren Patienten kann diese in ganz seltenen Fällen auch vor der Zystektomie, das heisst als zweizeitiger Eingriff geschehen. Als einfachste Massnahme kann bei Patienten mit nur einer Niere oder bei gleichzeitiger Nephroureterektomie eine Ureterokutaneostomie durchgeführt werden. Mögliche Komplikationen sind Stomaenge und Pyelonephritis, weshalb häufig ein Ureterkatheter zur Schienung belassen werden muss. Eine konventionelle Ureterosigmoidostomie mit Ableitung des Harnes in den Darm wurde aufgrund des Risikos, ein Malignom im Dickdarm zu induzieren, und der hohen Inzidenz von Harnwegsinfektionen, erhöhter Stuhlfrequenz sowie Dranginkontinenz verlassen. In spezialisierten Zentren werden Modifikationen mit autoaugmentiertem Sigma noch standardmässig durchgeführt. Eine einfache, sichere, inkontinente Harnableitung, welche nur selten Komplikationen macht und vom Patienten gut vertragen wird, stellt das Ileum-Conduit (*Abbildung 1a*) dar. Im Langzeitverlauf erleiden 20 Prozent der Patienten Komplikationen am Stoma. 30 Prozent

Abbildung 1: Darstellung der Harnableitung



der Nieren werden im Verlauf dilatiert (27). Dieser Eingriff wird vor allem bei Patienten mit einem Alter über 70 Jahren und mit reduzierter Lebenserwartung, neurologischer oder psychiatrischer Komorbidität oder in der Palliativsituation gewählt. Die Konstruktion eines kontinenten Pouches wurde ebenfalls zu einem Standardeingriff. Dabei existieren verschiedene Verfahren, bei welchen meist Ileum-, Ileozökalsegmente oder Kolon sigmoideum verwendet werden. Alle Verfahren benötigen die Selbstkatheterisierung eines Stomas, welches über einen Kontinenzmechanismus verfügt, die Anwendung von Antirefluxtechniken an den Harnleiterdarmanastomosen sowie die Bildung eines Niederdruckreservoirs durch Zusammenfügen von antimesenterial gespaltenen Darmsegmenten. Der Hauptnachteil sowohl des Conduits als auch der kontinenten Pouchbildung ist die Notwendigkeit eines Stomas. In der letzten Zeit wird immer mehr der orthotope Blasenersatz durchgeführt (Abbildung 1b). Dieser wurde bei Männern schon Mitte der Achtzigerjahre eingeführt und wird neuerdings auch vermehrt bei Frauen eingesetzt. Die Neoblase wird aus je nach Technik verschiedenen Darmsegmenten nach antimesenterialer Spaltung gebildet und an die Urethra unter Schonung des querge-

streiften Schliessmuskels und dessen Innervation anastomosiert. Der Patient entleert die Neoblase passiv mit der Bauchpresse. Manchmal bleibt die nächtliche Inkontinenz ein Problem. Kontraindikationen sind Tumorbefall der prostatistischen Harnröhre, ausgedehntes CIS, vorgegangene Hochdosisradiotherapie, eine vorbestehende Stressinkontinenz oder ausgedehnte Urethrastrikturen. Probleme mit Mukusobstruktion oder metabolischer Azidose können meist konservativ gelöst werden. Insgesamt lässt sich sagen, dass die längerfristige Lebensqualität nach Ileum-Conduit, kontinentem Pouch oder orthotopem Blasenersatz gut ist (28).

Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumoren
Radiotherapie

In einigen europäischen Ländern und Kanada wurde die primäre externe Radiotherapie des Urothelkarzinoms (T1–T4, N0, M0) in kurativer Absicht (30–40 Fraktionen mit bis zu 70 Gy) mit Erhaltung der Blasenfunktion und relativ guten Ansprechraten propagiert. In den meisten Ländern wird aber die Radiotherapie nur bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder in rein palliativer Absicht eingesetzt. Ein begleitendes CIS erweist sich häufig als strahlenresistent. Es existieren jedoch

keine randomisierten Untersuchungen bezüglich Vergleich von Zystektomie und Radiotherapie. Insbesondere älteren Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko kann bei lokal fortgeschrittenem Tumor die Alternative einer Radiotherapie angeboten werden. In rein palliativer Absicht wird die Dosis reduziert, womit die Nebenwirkungen auch geringer ausfallen. Zusätzliche Indikationen für die palliative Bestrahlung sind symptomatische Kleinbeckenrezidive nach radikaler Zystektomie oder Knochenmetastasen. Signifikante toxische Nebenwirkungen treten in neueren Studien seltener auf als früher (Zystitis 5%, Proktitis 5%) (29).

Systemische Chemotherapie

Nach Zystektomie entwickeln bis zu 50 Prozent der Patienten Metastasen, welche meist innerhalb von zwei Jahren als Fernmetastasen auftreten (30). Da die Cisplatin-basierten Therapieregime eine recht gute Ansprechrate (40–70%) zeigen, kommt der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie in Kombination mit der Zystektomie oder einer Radiotherapie bei lokal invasivem Blasenkarzinom eine entsprechende Bedeutung zu. Randomisierte Untersuchungen zu neoadjuvanten Chemotherapien konnten bisher noch keinen Vorteil bezüglich Überleben nachweisen, ein dadurch bewirktes «Downsizing» kann jedoch einen zuvor inoperablen Tumor operabel werden lassen (25, 31). Die Datenlage bezüglich adjuvanter Chemotherapie ist noch unklar, da bisherige Studien aufgrund der zu geringen Patientenzahlen keine eindeutigen Aussagen zulassen (32). Eine systemische Chemotherapie ist die einzige Behandlungsmodalität, welche bei Patienten mit metastasiertem Tumorleiden einen Benefit bezüglich Langzeitüberleben bringen kann. Eine Kombinationstherapie von Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (M-VAC) (33) ist bisher die Standardchemotherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms gewesen (34). Zwei prospektive randomisierte Untersuchungen zeigten die Überlegenheit von M-VAC gegenüber einer Monochemotherapie (35, 36). Leider ist die Toxizität dieser Behandlung mit einem Langzeitüberleben von nur 15 bis 20 Prozent verbunden (viszerale

Metastasierung: 15%, nodale Metastasierung: 30%) (37). Gesucht werden daher neue, weniger toxische Therapien mit verbesserter Ansprechrate, sodass auch ältere Patienten (> 70 Jahre) in schlechtem Allgemeinzustand gehäuft davon profitieren können. Ein Ansatz hierfür ist der zusätzliche Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, womit eine erhöhte Dosis des Chemotherapeutikums bei gleichen oder geringeren Nebenwirkungen appliziert werden kann. Eine randomisierte Studie, welche Standard-M-VAC mit hoch dosierter M-VAC plus Granulocyte-Colony-Stimulating Factor (G-CSF) verglich, zeigte eine statistisch signifikante Differenz bezüglich Ansprechrate und progressionsfreiem Überleben zugunsten der Letzteren (38). Viel versprechend sind das neuerdings eingesetzte Gemcitabine sowie die Taxane (Paclitaxel und Docetaxel). Eine Phase-III-Studie, welche Gemcitabine plus Cisplatin versus M-VAC verglich, konnte bei vergleichbarer Ansprechrate, Zeit bis zur Progression sowie Überleben eine reduzierte Toxizität für Gemcitabin plus Cisplatin nachweisen (39). Aus diesem Grund wird schon heute an vielen Kliniken diese Therapie als neuer Standard verwendet.

Nachsorge und Prognose

Bei transurethraler Behandlung

Die Zystoskopie mit Harnblasenspülzytologie bleibt der Goldstandard für die Tumornachsorge nach transurethraler Behandlung oberflächlicher Tumoren. Die erste Zystoskopie sollte bei allen Tumoren nach drei Monaten erfolgen, da bei inkompletter Resektion oder Neuimplantation ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht (40). Bei T1-Tumoren ist die erste, vermeintlich komplette Resektion oft unvollständig, was zu einer Rezidivrate von 40 Prozent zum Zeitpunkt der Nachresektion (sechs Wochen später) führen kann (41). Aus diesem Grund sollte eine frühe Nachresektion folgen (wobei diesbezüglich die Bücher noch nicht geschlossen sind). Bei Low-Risk-Tumoren kann die zweite zystoskopische Kontrolle dann erst ein Jahr postoperativ erfolgen. Bei Hochrisikotumoren sollte für mindestens zwei Jahre eine dreimonatliche Zystoskopie erfolgen. Nachfolgend können die Zystoskopien in länge-

Tabelle 2:

Rezidivraten und Progression von oberflächlichen Blasen-tumoren nach alleiniger transurethraler Resektion (44)

	Rezidivrate nach 3 Jahren	Progression zu Muskelinvasion/Metastasierung
	%	%
G1	50	2
G2	59	11
G3	80	45
Ta	48	4
T1	70	30

ren Abständen durchgeführt werden, Rezidive können je nach Risikokonstellation aber auch nach über zehn Jahren noch auftreten (42). Eine Harnblasenspülung zur zytologischen Beurteilung hat ihren Wert für das Erkennen einer schlecht differenzierten Neoplasie oder eines CIS der Harnblase, allenfalls auch des oberen Harntrakts. Bei Auftreten eines Tumorzidives beginnt der Follow-up erneut im kurzzeitigen Rhythmus und soll je nach Tumordifferenzierung lebenslanglich durchgeführt werden. Der Stellenwert eines Nachsorge-Urogrammes ist bei geringer Ausbeute fragwürdig und wird nicht routinemässig empfohlen (43). Oberflächliche Blasen-tumoren neigen selten zur Progression. Das Hauptproblem ist die Rezidivhäufigkeit (Tabelle 2) (44). Die Rezidive nehmen zu bei assoziierten Schleimhautveränderungen, positiver Zytologie, Vorliegen von vier oder mehr Tumoren und bei einem Durchmesser grösser als 5 cm. Die tumorbedingte Mortalität ist im Allgemeinen eher niedrig. Das Fünfjahres-Überleben von über 95 Prozent bei TaG1-Tumoren sinkt jedoch bei T1G3-Tumoren auf etwa 60 Prozent (45).

Bei radikaler Zystektomie

Das grösste Risiko für eine Tumorprogression besteht in den ersten zwei Jahren postoperativ. Daher muss in dieser Zeit das Schwergewicht der Nachsorge liegen. Neben lokalen, pelvinen oder retroperitonealen nodalen Metastasen können auch Tumoren im verbleibenden Urothel (oberer Harntrakt, Urethra) entstehen. Zum Nachweis von pelvinen oder retroperitonealen Rezidiven werden regelmässige abdominopelvine CT

veranlasst. Da die Lunge der häufigste Ort von Fernmetastasen darstellt, gehören regelmässige Thoraxröntgenaufnahmen ebenfalls zur Nachsorge. Die Indikation von Skelettszintigrafien hängt meist von der Symptomatik ab. Da das Risiko für ein urethrales Rezidiv mit der Zeit nicht geringer wird und um 10 Prozent liegt (46, 47), sind regelmässige urethroskopische und/oder zytologische Kontrollen notwendig. Der Wert eines routinemässigen IVU in der Nachsorge des oberen Harntraktes ist aufgrund der geringen Ausbeute fragwürdig und kann teilweise durch Sonografie und Zytologie ersetzt werden (48).

Die gesamte Fünfjahres-Überlebensrate nach radikaler Zystektomie beträgt rund 50 Prozent (pT1 75%, pT2 63%, pT3 31%, pT4 21%, G1/2 56%, G3 41%, pN0 60%, pN+ 4%) (49) und hat sich in der letzten Zeit trotz neoadjuvanter und adjuvanter Therapien nicht stark verändert.

Bei Harnableitung

Die Nachsorge beschäftigt sich auf der einen Seite mit den unmittelbaren chirurgischen Folgen, welche je nach Methode vorwiegend eine Harnabflussstörung oder Refluxprobleme betreffen. Beim Ileum-Conduit kann vor allem die Harnleiterdarmanastomose sowie eine Elongation des Conduits oder eine Enge beim Fasziendurchtritt eine Harnabflussstörung bewirken. Der Reflux, welcher beim Conduit fast immer vorhanden ist, stellt im Allgemeinen kein Problem dar. Bei der orthotopen Neoblase wird ein Reflux durch entsprechende Techniken der Harnleiterdarmanastomose meist verhindert, jedoch tritt gerade deshalb häufiger eine Stenose dieser Anasto-

mose auf. Auch die Anastomose zur Urethra kann in einem kleineren Teil der Fälle stenosieren, was zu einer unvollständigen Entleerung der Neoblase führt. Nach Ziehen der intraoperativ eingelegten Ureterkatheter, zirka zwei Wochen postoperativ, wird eine IVU oder bei erhöhtem Kreatinin eine Nierenfunktionsszintigrafie durchgeführt, um den intakten Abfluss über die Harnleiterdarmanastomose zu dokumentieren. Neben der rein morphologischen Beurteilung des oberen Harntraktes durch die Sonografie, welche als Normalbefund eine leichte Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems zeigt, werden das Reservoir und insbesondere der Restharn dokumentiert und regelmässige Elektrolyt- und Kreatininbestimmungen im Follow-up durchgeführt.

Zur Erfassung von relevanten Störungen des Säure-Basen-Haushalts werden bei kontinenten Harnableitungen in regelmässigen Abständen venöse Blutgasanalysen durchgeführt, welche in Abhängigkeit des gewählten Intestinalsegments eine unterschiedlich ausgeprägte hyperchlorämie Azidose zeigen können. Typischerweise tritt diese aufgrund der vermehrten Chloridrückresorption des Dickdarms vor allem bei Ureterosigmoidostomien oder Pouchbildungen mit Zökum auf (50, 51).

Auf der anderen Seite sollen metabolische Probleme aufgrund des fehlenden Darmsegmentes erfasst werden. So führt die Entfernung des terminalen Ileums bei einer Ileum-Neoblase über drei bis fünf Jahre zu einem Mangel an Vitamin B₁₂, welches nach dieser Zeit kontrolliert und allenfalls substituiert werden muss (52). Andere Folgen können Gallen- und Fettresorptionsstörungen, Gallensteine, chronische Diarrhö oder Bildung von Oxalatsteinen sein, welche in der Nachsorge erfasst werden müssen. ▲

Dr. med. Daniel Engeler
(Korrespondenzadresse)
Dr. med. Stephen Wyler
Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid
Klinik für Urologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
9007 St. Gallen
E-Mail: daniel.engeler@kssg.ch

Quellen:

- Oosterlinck, W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stöckle M, Sternberg C: Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 105–112.
- Newling, D.: Intravesical therapy in the management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: the experience of the EORTC GU Group. *Br J Cancer* 1990; 61: 497–9.
- Cookson, MS., Herr, HW., Zhang, ZF., Soloway, S., Sogani, PC., Fair, WR.: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997; 158: 62–7.
- Lamm, DL.: Randomized intergroup comparison of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C chemotherapy prophylaxis in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol Oncol* 1995; 1: 119–26.
- Oosterlinck, W., Kurth, KH., Schroder, F., Bultinck, J., Hammond, B., Sylvester, R.: 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* 1993; 149: 749–52.
- Tolley, DA., Parmar, MK., Grigor, KM., Lallemand, G., Benyon, LL., Fellows, J., et al.: 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* 1996; 155: 1233–8.
- Bouffieux, C., Kurth, KH., Bono, A., Oosterlinck, W., Kruger, CB., De Pauw, M., et al.: Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Urol* 1995; 153: 934–41.
- Catalona, WJ., Ratliff, TL.: Bacillus Calmette-Guerin and superficial bladder cancer. *Clinical experience and mechanism of action. Surg Annu* 1990; 22: 363–78.
- Lamm, DL., Blumenstein, BA., Crissman, JD., Montie, JE., Gottesman, JE., Lowe, BA, et al.: 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* 2000; 163: 1124–9.
- Morales, A., Ersil, A.: Prophylaxis of recurrent bladder cancer with bacillus Calmette-Guerin. In: Samuels ML, editor. *Cancer of the genitourinary tract*. New York: Raven Press, 1979: 121.
- Lamm, DL., Thor, DE., Harris, SC., Reyna, JA., Stogdill, VD., Radwin, HM: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1980; 124: 38–40.
- Rodrigues, Netto Junior N, Lemos, GC: A comparison of treatment methods for the prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors. *J Urol* 1983; 129: 33–4.
- deKernion, JB., Huang, MY, Lindner A, Smith RB, Kaufman JJ: The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1985; 133: 598–601.
- Shinka, T., Hirano, A., Uekado, Y., Kyoku, I., Aoshi, H., Ohkawa, T.: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial bladder tumors. *Br J Urol* 1989; 63: 610–5.
- Coplen, DE., Marcus, MD., Myers, JA., Ratliff, TL., Catalona, WJ.: Long-term followup of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol* 1990; 144: 652–7.
- Lamm, DL, Blumenstein, BA., Crawford, ED., Montie, JE., Scardino, P., Grossman, HB., et al.: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991; 325: 1205–9.
- Herr, HW, Schwalb, DM, Zhang, ZF, Sogani, PC, Fair, WR, Whitmore, WF, Jr., et al.: Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1404–8.
- Herr, HW, Bajorin, DF, Scher, HI: Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1298–301.
- Zietman, AL, Shipley, WU, Kaufman, DS: Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. *Ann Med* 2000; 32: 34–42.
- Ghoneim, MA, el-Mekresh, MM, el-Baz, MA, el-Attar, IA, Ashamalla A: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases. *J Urol* 1997; 158: 393–9.
- Lerner, SP, Skinner, DG, Lieskovsky, G, Boyd, SD, Groshen, SL, Ziogas, A, et al.: The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J Urol* 1993; 149: 758–64; discussion 764–5.
- Poulsen, AL, Horn, T, Steven, K: Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998; 160: 2015–9; discussion 2020.
- Leissner, J, Hohenfellner, R, Thuroff, JW, Wolf, HK: Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000; 85: 817–23.
- Hellsten, S, Rintala, E, Wahlqvist, R, Malmstrom, PU: Nordic prospective trials of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *Eur Urol* 1998; 33 Suppl 4: 35–8.
- Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder

cancer: a randomised controlled trial. *International collaboration of trialists. Lancet* 1999; 354: 533–40.

26. Mundy, AR, Nurse, DE, Dick, JA, Murray, KH: Continence and potency preserving cystoprostatectomy and substitution cystoplasty for patients with bladder cancer. *Br J Urol* 1986; 58: 664–8.

27. Neal, DE.: Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1695–7.

28. Kitamura, H, Miyao, N, Yanase, M, Masumori, N, Matsukawa, M, Takahashi, A, et al.: Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma. *Int J Urol* 1999; 6: 393–9.

29. Smaaland, R, Aksten, LA, Tonder, B, Mehus, A, Lote, K, Albrektsen, G: Radical radiation treatment of invasive and locally advanced bladder carcinoma in elderly patients. *Br J Urol* 1991; 67: 61–9.

30. Sternberg, CN: The treatment of advanced bladder cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 113–26.

31. Donat, SM, Herr, HW, Bajorin, DF, Fair, WR, Sogani, PC, Russo, P, et al.: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and cystectomy for unresectable bladder cancer. *J Urol* 1996; 156: 368–71.

32. Schmid, HP, Studer, UE: La chimiothérapie adjuvante après cystectomie pour tumeur vésicale de stade supérieur ou égal à pT3. *Prog Urol* 1997; 7: 102–4.

33. Sternberg, CN, Yagoda, A, Scher, HI, Watson, RC, Ahmed, T, Weiselberg, LR, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133: 403–7.

34. von der Maase, H: Current and future perspectives in advanced bladder cancer: is there a new standard? *Semin Oncol* 2002; 29: 3–14.

35. Logothetis, CJ, Dexeus, FH, Finn, L, Sella, A, Amato, RJ, Ayala, AG, et al.: A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050–5.

36. Loehrer, PJ, Sr., Einhorn, LH, Elson, PJ, Crawford, ED, Kuebler, P, Tannock, I, et al.: 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* 1992; 10: 1066–73.

37. Sternberg, CN, Calabro, F: Chemotherapy and management of bladder tumours. *BJU Int* 2000; 85: 599–610.

38. Sternberg, CN, de Mulder, PH, Schornagel, JH, Theodore, C, Fossa, SD, van Oosterom, AT., et al.: 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* 2001; 19: 2638–46.

39. von der Maase, H, Hansen, SW, Roberts, JT, Dogliotti, L, Oliver, T, Moore, MJ, et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068–77.

40. Kurth, KH, Denis, L, Bouffieux, C, Sylvester, R, Debruyne, FM, Pavone-Macaluso, M, et al.: Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1840–6.

41. Klan, R, Loy, V, Huland, H: Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991; 146: 316–8.

42. Morris, SB, Gordon, EM, Shearer, RJ, Woodhouse, CR: Superficial bladder cancer: for how long should a tumour-free patient have check cystoscopies? *Br J Urol* 1995; 75: 193–6.

43. Holmang, S, Hedelin, H, Anderstrom, C, Holmberg, E, Johansson, SL: Long-term followup of a

bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol* 1998; 160: 45–8.

44. Heney, NM, Ahmed, S, Flanagan, MJ, Frable, W, Corder, MP, Hafermann, MD, et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130: 1083–6.

45. Anderstrom, C, Johansson, S, Nilsson, S: The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. *J Urol* 1980; 124: 23–6.

46. Stöckle, M, Gokcebay, E, Riedmiller, H, Hohenfellner, R: Urethral tumor recurrences after radical cystoprostatectomy: the case for primary cystoprostatectomy? *J Urol* 1990; 143: 41–2; discussion 43.

47. Freeman, JA, Esrig, D, Stein, JP, Skinner, DG: Management of the patient with bladder cancer. Urethral recurrence. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 645–51.

48. Hastie, KJ, Hamdy, FC, Collins, MC, Williams, JL: Upper tract tumours following cystectomy for bladder cancer. Is routine intravenous urography worthwhile? *Br J Urol* 1991; 67: 29–31.

49. Pagano, F, Bassi, P, Galetti, TP, Meneghini, A, Milani, C, Artibani, W, et al.: Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991; 145: 45–50.

50. Stamey, TA.: The pathogenesis and implications of the electrolyte balance in ureterosigmoidostomy. *Surg Gynecol Obstet* 1956; 103: 736–743.

51. Koch, MO, Gurevitch, E, Hill, DE, McDougal, WS: Urinary solute transport by intestinal segments: a comparative study of ileum and colon in rats. *J Urol* 1990; 143: 1275–9.

52. Davidsson, T, Lindergard, B, Mansson, W: Long-term metabolic and nutritional effects of urinary diversion. *Urology* 1995; 46: 804–9.

Wussten Sie, dass ...

- in den letzten zehn Jahren in der Schweiz die Anzahl übergewichtiger Menschen (BMI < 30 kg/m²) um rund 20 Prozent zugenommen hat,
- die der stark übergewichtigen (BMI > 30 kg/m²) sogar um über 40 Prozent,
- von den sechs- bis zwölfjährigen Kindern ein Viertel zu übergewichtig ist?

Die Kampagne «5 am Tag» (der Krebsliga, Gesundheitsförderung Schweiz und des Bundesamtes für Gesundheit) ruft im Kampf gegen die Pfunde zu vermehrtem Fruchte- und Gemüsekonsum auf: Mit fünf Portionen, das sind zirka 600 g an Gemüse und Früchte, lässt sich langfristig das Risiko einer ernährungs-

bedingten Erkrankung massgeblich verringern.

Mehr Infos:

Ursula Zybach

Krebsliga Schweiz

E-Mail: zybach@swisscancer.ch