

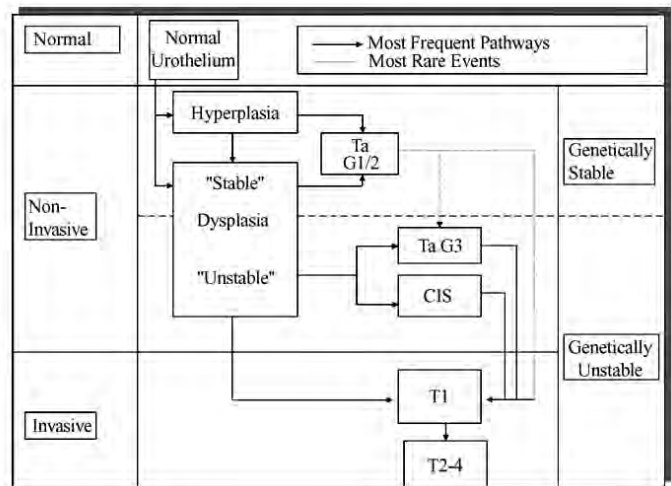
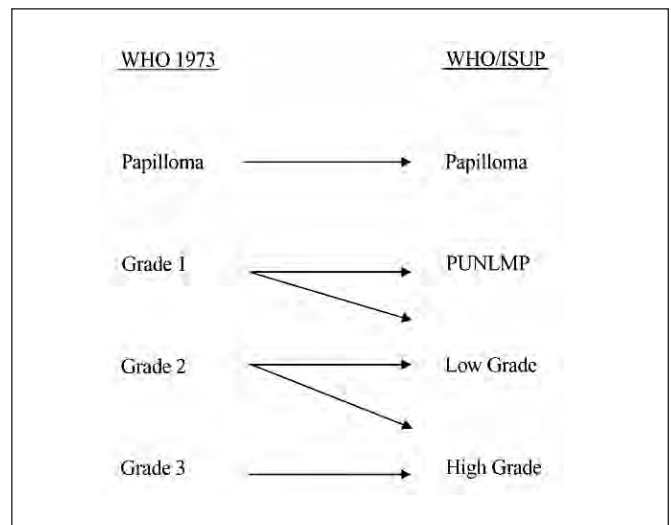
Oberflächliches Harnblasenkarzinom

Andreas Sommerhuber

EINLEITUNG

Die Diagnostik und Therapie von Harnblasenkarzinomen ist in den letzten Jahren um einige Gesichtspunkte reicher geworden. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung ist 73 Jahre, die Inzidenz ist trotz eines verstärkten Gesundheitsbewusstseins gleich bleibend bis steigend. Bei 75-85% ist der Tumor bei Erstpräsentation auf die Mukosa (Ta-Tis) oder Submukosa (T1 – Invasion der Lamina propria) beschränkt, in über 90% handelt es sich um Urothelkarzinome (TCC), der Rest sind Plattenepithel- und Adenokarzinome. Zu den Risikofaktoren ist vor allem das Zigarettenrauchen 2–3fach zu zählen, gefährdet sind Beschäftigte in der Chemie-, Farbstoff-, Gas- und Metallindustrie (Eisen, Aluminium) sowie Minenarbeiter (etwa 20% beruflich mit Latenzzeiten bis 30–50 Jahre); tritt ein Blasenkarzinom in der Verwandtschaft 1. Grades auf, so ist das Risiko 2-fach erhöht.

Die WHO-Klassifikation wurde zuletzt 2004 überarbeitet und bietet nun die Möglichkeit, die einzelnen Subgruppen analog ihres klinischen Verlaufs gegeneinander abzugrenzen und besser vergleichbar zu machen. Hervorzuheben ist einerseits die PUNLMP (papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig maligner Potenz) mit einem Rezidiv- bzw. Progressrisiko von 35 bzw. 4% und einer tumorbedingten Mortalität von etwa 1%, die einem Teil der pTaG1-Tumore der Klassifikation von 1973 entsprechen. Andererseits wird das nichtinvasive vom invasiven Karzinom unterschieden. Bei ersteren entsprechen die Low-grade-Karzinome (LGPUC) vor allem den pTaG2-Tumoren von 1973 (50% Rezidive, 10% Progress, Mortalität ~5%), die High-grade-Tumore (HGPUC) vor allem den pTaG3 (70–75% Rezidive, 15–40% Progress, Mortalität 20%). Unter invasiven Urothelkarzinomen versteht man nun eine Invasion der Lamina propria (pT1) und natürlich der Muscularis propria. Zum CIS zählt nun ein Teil der mittelgradigen Dysplasie, gänzlich aber die schwere Dysplasie. Durch die Neuklassifizierung sollte einerseits die klinische Unterteilung „oberflächlich“ und „muskelinvasiv“ der Vergangenheit angehören, vor allem aber sollte es gelingen, genetisch stabile (PUNLMP, nichtinvasive Low-grade-Karzinome) von den instabilen (nichtinvasive – incl. CIS – und invasive High-grade-Karzinome) Tumoren zu unterscheiden. Bis das WHO-System aus 2004 klinisch validiert ist, sollte es gemeinsam mit dem Schema von 1973 angeführt werden (1).



SCREENING

Im Alter über 50 Jahre findet sich bei Vorliegen einer asymptomatischen Mikrohämaturie in 5% ein Blasenkarzinom, ist diese symptomatisch, bei 10% (2). Obwohl die Früherkennung bezüglich einer besseren Prognose von entscheidender Bedeutung sein kann (3,4), muss ein Screening auf asymptomatische Hämaturie kritisch beleuchtet werden: während der positiv prädiktive Wert nur bei 0,5% liegt und ein Massenscreening somit nur schwer zu rechtfertigen ist (5,6),



konnten Messing et al. vielversprechende Ergebnisse präsentieren: später muskelinvasive Blasenkarzinome (23,9% \Rightarrow 4,8%) wurden durch Screening noch in die high-risk-Gruppe (19,4% \Rightarrow 42,9%) verschoben, durch die frühere Diagnose senkten sich die Morbidität, Mortalität und Kosten (7). Allgemein kann durch eine Verzögerung der Diagnose (va. T1) das Überleben um 5% in 5 Jahren reduziert werden (8).

MARKER

Molekulare Marker haben zumeist eine höhere Sensitivität bei der Entdeckung von low-grade Tumoren als die Zytologie, allerdings eine geringere bei high-grade, sie sind weniger spezifisch, woraus sich mehr falsch-positive Tests ergeben (6,9). Die beste Sensitivität der neuen Tests bei der Diagnostik hat die Telomerase mit 75% gefolgt von BTA stat (70%) (10), die übrigen Marker liegen unter diesen Werten, sodass die Zytologie weiterhin mit einer Sensitivität und Spezifität von ~95% das Werkzeug der Wahl bei G3-Tumoren inklusive des CIS (11) bleibt. Derzeit ist kein einziger Marker alleine imstande, die klinische Wertigkeit des TCC vorauszusagen, um Therapieentscheidungen zu treffen, vor allem, da prospektive Multicenterstudien ausständig sind (6); das „PSA für den Blasen-Tumor“ ist somit noch nicht gefunden, die Zukunft wird wohl in der Kombination von verschiedenen Markern liegen.

IVP BEI ERSTDIAGNOSE?

Die Inzidenz des Auftretens von Tumoren im oberen Harntrakt bei Blasen-Tumor liegt zwischen 2 und 4%. Tritt dies bei low-risk-Tumoren extrem selten auf (0,9%), finden sich bei G3-Tumoren bis zu 10% Malignome im oberen Harntrakt (12). Die Diagnose von koinzidenten Tumoren des oberen Harntrakts mit dem Urogramm ist äußerst selten (13,14), weswegen die Notwendigkeit zumindest in Frage gestellt werden muss, empfohlen ist dies bei G3-Tumoren, positiver Zytologie bei negativer Endoskopie und VUR. Letztendlich bleibt zu erwähnen, dass das konventionelle IVP als 100-jährige Untersuchung (*1906) möglicherweise in den nächsten Jahren durch das CT-Urogramm ersetzt werden wird.

FLUORESZENZZYSTOSKOPIE

Unter Fluoreszenz werden durchschnittlich etwa 20% mehr Tumore entdeckt, wobei dies bei Dysplasie (+45%) und CIS (+27 bzw. 28%) am ausgeprägtesten ist (15,16), unter Weißlicht werden bis zu 53% der CIS übersehen (17). Die flexible und starre Fluoreszenzzytoskopie bringt annähernd gleiche Ergebnisse (18,19), sie wird in den EAU Guidelines für die Diagnose und Therapie des Carcinoma in situ (Herbst 2005) empfohlen.

TURB

Im Rahmen der transurethralen Blasenresektion sollte auf eine möglichst gute Erhaltung der Blasenarchitektur im Bezug zum Tumor geachtet werden, sehr

wichtig ist das Vorhandensein von Muskulatur im Präparat, dies ist allerdings nur in 39–76% der Fälle gegeben. Bei jedem dritten Patienten verbleibt Residualtumor in der Blase, wobei dies unabhängig von der Erfahrung des resezierenden Urologen auftritt (20). Eine EORTC-Studie an 2410 Patienten demonstrierte eine große Streubreite zwischen verschiedenen Institutionen (singuläre TU 0-20,6% Rezidive nach 3 Monaten, multifokale TU 7,4–45,8%) (21). Daten der EORTC und MRC zeigen, dass ein Rezidiv drei Monate nach der TUR der wichtigste prognostische Faktor für die Zeit zur Progression, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben darstellt. Mögliche Gründe für ein Rezidiv sind, abgesehen von einer aggressiven Tumorbilologie, eine inkomplette Resektion mit zurückgelassenem Tumor oder eine Tumorzellimplantation, wobei sich die Zahlen über Persistenz zwischen 21 und 83% bewegen. Eine exakte und komplette TURB ist somit entscheidend für die Prognose des Patienten, eventuell wichtiger als jede adjuvante Therapie. H. Herr demonstrierte im Dezember 2005 an einem großen Patientenkollektiv durch eine Nachresektion vor BCG eine geringere Rate an Persistenz bzw. Rezidiven (57% vs. 29%) nach drei Monaten, was sich konsekutiv positiv auf die frühe Progressrate auswirkte (34% vs. 7%) (22), ähnliche Ergebnisse liegen für die ALA-assistierte TUR vor (23). Bei high-risk-Tumoren soll somit die Nachresektion als zwingend angesehen werden. Letztendlich kann die Kombination von Fluoreszenzzytoskopie, Re-TUR und adjuvante Instillationstherapie das rezidivfreie Überleben verlängern.

RISIKOGRUPPEN

Die EORTC erarbeitete zuletzt Risikotabellen für TaT1, anhand derer die Therapiestrategie mit einem Scoring-System für den einzelnen Patienten optimiert werden kann (57). Die Einzelparameter bezüglich Rezidivs sind in absteigender Wertigkeit die Multifokalität, die vorhergehende Rezidivrate bzw. das Rezidiv nach 3 Monaten, eine Größe über 3cm und zuletzt G und T. Hinsichtlich Progress steht an erster Stelle der Grad der Anaplasie und das T-Stadium, Multifokalität, Rezidivrate und Größe folgen (6, 12, 25). Der stärkste Prädiktor für Progress und Mortalität ist G3, Tumoren am Blasen-hals haben eine schlechtere Prognose als andernorts in der Blase (26).

Recurrence score	Prob recurrence 1 year (95% CI)	Prob recurrence 5 years (95% CI)
0	15% (10%, 19%)	31% (24%, 37%)
1-4	24% (21%, 26%)	46% (42%, 49%)
5-9	38% (35%, 41%)	62% (58%, 65%)
10-17	61% (55%, 67%)	78% (73%, 84%)
Progression score	Prob progression 1 year (95% CI)	Prob progression 5 years (95% CI)
0	0.2% (0%, 0.7%)	0.8% (0%, 1.7%)
2-6	1.0% (.4%, 1.6%)	6% (5%, 8%)
7-13	5% (4%, 7%)	17% (14%, 20%)
14-23	17% (10%, 24%)	45% (35%, 55%)

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumors		
Single	0	0
2 to 7	3	3
≥8	6	3
Tumor size		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤1 rec/yr	2	2
>1 rec/yr	4	2
T category		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0-17	0-23

EORTC-METAANALYSEN

Während der letzten 30 Jahre wurden durch die EORTC multiple Studien über die TUR und Instillations-therapie durchgeführt, deren Ergebnisse grundsätz-liche Feststellungen ergaben:

- TUR plus intravesikale Chemotherapie ist besser als TUR alleine (27)
- BCG ist bezüglich der Rezidivrate der Chemotherapie überlegen (28)
- Maintenance bringt nicht mehr Nebenwirkungen (29)
- verstärkte Nebenwirkungen verbessern nicht die Wirksamkeit (30)
- prophylaktisches INH reduziert nicht die Nebenwirkungen (28)

Diese Ergebnisse flossen in den letzten Jahren zusammen mit Daten aus mehreren anderen Studien in 4 Metaanalysen ein:

1. Die intravesikale Chemotherapie verzögert oder verhindert nicht die Muskelinvasion, nur Rezidive (31,32)
2. BCG kann bei papillären Tumoren und CIS einen Progress verhindern, wenn eine Erhaltungstherapie durchgeführt wird (33)
3. Die postoperative Frühinstillation eines Chemotherapeutikums reduziert die Rezidivrate in allen Risikogruppen (34)
4. BCG ist beim Carcinoma in situ der intravesikalen Chemotherapie bezüglich initialem Ansprechen sowie Langzeiteffekt überlegen (33)

BCG ist das Medikament der Wahl bei Patienten mit intermediate und high-risk Tumoren und Carcinoma in situ.

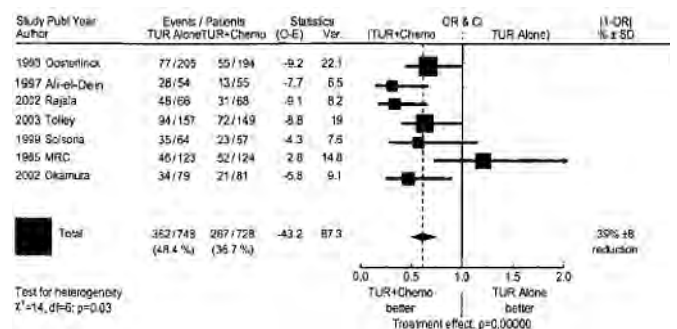
ADJUVANTE THERAPIE BEI LOW-RISK TUMOREN

In dieser Gruppe besteht ein Rezidivrisiko von 34% nach 2, 50% nach 5 und 64% nach 10 Jahren, dies bedeutet, dass ein Potential für Rezidive gegeben ist; somit ist eine Therapie anzustreben, solange diese kosteneffektiv ist und gut toleriert wird (12).

EARLY INSTILLATION

Die im Juni 2004 publizierte EORTC-Metaanalyse demonstrierte, dass die Instillation eines Chemotherapeutikums innerhalb 6 Stunden nach TUR die Rezidiv-wahrscheinlichkeit in allen Risikogruppen um 39% reduziert, wobei ein Benefit sowohl bei singulären als auch multilokulären Tumoren zu beobachten ist, bei letzteren und high-risk-Tumoren gilt eine alleinige Instillation allerdings als nicht ausreichend (12,34). Pro 8,5 behandelte Patienten kann eine TUR gespart werden, eine Blasenperforation gilt als Kontraindikation.

Die Early Instillation ist somit die Therapie der Wahl bei Patienten mit einem singulären papillären low-risk Tumor und ist als initiale Therapie bei Tumoren mit höherem Risikoprofil zu empfehlen.



INTRAVESIKALE CHEMOTHERAPIE

Die Indikation zur intravesikalen Chemotherapie stellt sich vor allem bei low-risk TCC, wobei eine Ver-längerung der Zeit zum ersten Rezidiv möglich ist, jedoch ergibt sich kein Effekt auf den Progress. Nach der TUR werden meist 4-8 wöchentliche Instillationen verabreicht, eine zusätzliche Rezidivverminderung ist durch weitere Instillationen bis zu 6 Monaten zu errei-chen, darüber hinaus (z.B. 12 Monate) lässt sich kein gesteigerter Effekt erzielen (35). Eine Verbesserung der Wirksamkeit kann bei optimalem Harn-pH und Dehy-drierung erreicht werden, weiters durch Ansätze wie die Thermo-Chemotherapie (MMC + Hyperthermie): nach einem und zwei Jahren konnte die Rezidivwahrscheinlichkeit bei intermediate und high-risk-Tumoren auf 14,3% bzw. 24,6% gesenkt werden, wobei sich nur gering mehr Nebenwirkungen einstellten.

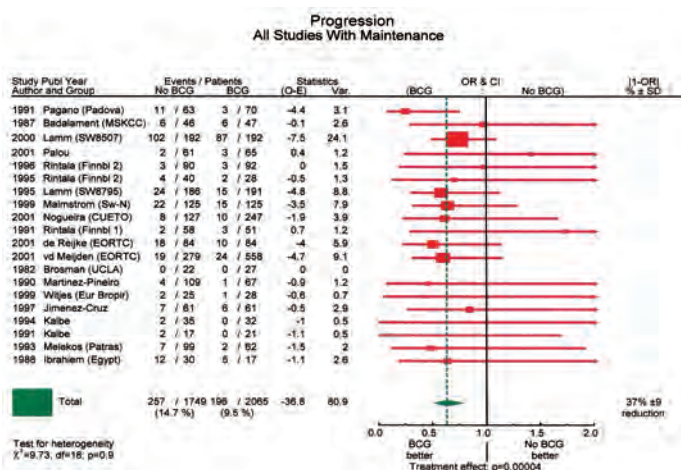
BCG

Nachdem Morales et al. 1976 erstmals über eine Reduktion der Rezidivhäufigkeit nach BCG-Instillati-onen berichteten (37), konnte in mehreren Studien die Überlegenheit von BCG gegenüber der TUR alleine



demonstriert werden. Obwohl BCG seit nunmehr 30 Jahren in Verwendung ist, ist der exakte Wirkmechanismus weiterhin nicht völlig geklärt, das ideale Schema ist bis jetzt noch nicht gefunden. Eine im Jahr 2000 durchgeführte Metaanalyse (27) zeigte eine Reduktion der Rezidivrate von 12,6–23,8% durch die intravesikale Chemotherapie im Vergleich zu 47% durch BCG. Im selben Jahr demonstrierte eine SWOG-Studie mit 550 Patienten die Überlegenheit eines Langzeit-BCG Schemas, in dem nach einem Induktionszyklus BCG wöchentlich für 3 Wochen nach 3,6,12,18,24,30 und 36 Monaten als Volldosis instilliert wurde. Gegenüber der Standard-Induktionstherapie war das mediane rezidivfreie Überleben zweimal so lang (35,7 vs. 76,8 Monate), das worsening-free survival signifikant länger (Standard: 111,5 Monate, Maintenance: nicht abschätzbar), das 5-Jahres-Überleben erhöhte sich von 78% auf 83% (38). Der Effekt wurde auf die spezielle Abfolge der Instillationen zurückgeführt, wobei durch Boosterung die zweite Immunantwort rascher und kräftiger ausfallen und der Effekt lang anhaltend sein sollte. Das 3-Wochen-, 3-Jahres-BCG-Langzeitschema wurde ab diesem Zeitpunkt als Therapie der Wahl bei Cis und Hochrisiko-Ta und T1 TCC empfohlen. Zu bemerken ist allerdings, dass nur 16% der Patienten alle 8 Kurse in 3 Jahren erhielten.

Im November 2002 publizierte die EORTC eine Metaanalyse, die ergab, dass durch BCG eine Reduktion der Progressionswahrscheinlichkeit um 27% eintritt, in Studien mit Maintenance sogar um 37%, wobei kein Unterschied beim overall survival oder Tod am Blasen-tumor gefunden wurde. Somit wurde gezeigt, dass BCG bei papillären Tumoren und beim Carcinoma in situ einen Progress verhindern kann, wenn eine Erhaltungstherapie durchgeführt wird (33).



Abgesehen von einer Modifikation des Induktionszyklus (Instillationen Woche 1–4 oder 1 mit Boost in Woche 5 und 6) ist weiterhin die Dosis der Einzelinstillationen ein Diskussionsthema. Bereits Mitte der 90er Jahre konnte für papilläre TaT1 G1-2-Läsionen gezeigt werden, dass die Dosis auf 25% bei gleicher Wirkung und geringerer Toxizität reduziert werden kann (39,40,41), im Jahr 2000 wurde dies auch für das Carcinoma in situ publiziert (42). Dr. Donald Lamm berichtete bei der 5th European Conference – Perspectives in

Bladder Cancer in Nizza im November 2005 über die Modifikation seines BCG-Schemas, in dem die Dosis bei high-risk-Tumoren (G3, T1 oder CIS) nach dem Induktionszyklus auf 1/3 reduziert wird, die Dauer der Behandlung jedoch auf bis zu 12 Jahre ausgedehnt wird (Monat 3, 6, 12, 18, 24, 36, Jahr 4, 5, 6, 8, 10 und 12). Bei Anzeichen von verstärkten Nebenwirkungen reduziert er die Dosis auf 1/10, 1/30 oder sogar 1/100. An unserer Abteilung bestehen mittlerweile 12 Jahre Erfahrung mit Dosisreduktion von BCG bei high-risk-Tumoren, unsere Daten bestätigen die Sicherheit eines kürzeren, 12 Monate dauernden Schemas mit Rezidivraten von 27,3% bei 10,0% Progressionswahrscheinlichkeit. Abzuwarten bleiben in einigen Jahren die Ergebnisse einer 4-armigen Studie (BCG volle Dosis 3 Jahre vs. 1 Jahr, BCG ? Dosis 3 Jahre vs. 1 Jahr), in der von 1996 bis April 2005 1540 Patienten randomisiert wurden.

T1G3

T1G3 ist ein hochmaligner Tumor, der Einbruch in die Lamina propria ist mit einer hohen Rezidivrate und einer Progressionswahrscheinlichkeit von 50% (43) assoziiert. Den wichtigsten Prognosefaktor stellt das Vorliegen eines konkomittierenden CIS dar (Progress 29 vs. 74% nach 5 Jahren), ebenso entscheidend ist das Rezidiv nach drei Monaten (Progress 9% vs. 26%). Die Möglichkeit des Blasenerhalts von etwa 50% ist durch mehrfache Studien gut dokumentiert (6,38,44,45,46,47,48), problematisch kann jedoch die Identifikation der Patienten sein, die nicht auf BCG ansprechen und eine aggressive Therapie benötigen. Einerseits kann die TUR in 40-50% zu einem Understaging führen (in 12,7% durch den Pathologen (49)), andererseits ist aus großen Zystektomieserien bekannt, dass 5–10% der T1G3-Tumoren positive Lymphknoten aufweisen, 10–20% der Patienten versterben unabhängig von der Primärtherapie an Metastasen. Die besten Voraussetzungen für einen Blasenerhalt weisen Patienten mit solitären, kleinen (<1,5cm) Tumoren ohne konkomittierendes CIS auf, wenn zusätzlich der obere Harntrakt und die Prostata unauffällig sind (50). Das tumorspezifische Überleben nach BCG oder Zystektomie zeigt nach 6,9 Jahren keinen signifikanten Unterschied. Allerdings besagt die sehr plastische „Regel der 30%“ bei T1G3, dass 30% nie ein Rezidiv erleiden, 30% eine verzögerte Zystektomie benötigen und weitere 30% letztendlich am metastasierten Leiden versterben (51). Letztendlich muss die Therapieentscheidung aufgrund individueller Gesichtspunkte getroffen werden, wobei die höchste Sicherheit gegen den Verbleib der eigenen Blase abgewogen werden muss. Bei Auftreten eines Rezidivs ist auf einen zweiten BCG-Zyklus ein Ansprechen von 20% zu erwarten, bei Refraktorität nach 6 Monaten besteht allerdings praktisch keine Chance auf einen Blasenerhalt (50).

CIS

BCG ist das Mittel der Wahl beim Carcinoma in situ der Blase, durch einen Induktionszyklus wird in 70% eine Komplettremission erreicht (24). BCG ist der Chemotherapie hinsichtlich Ansprechen und Langzeit-Rezi-



divfreiheit überlegen, das Progressionsrisiko wird durch BCG im Vergleich zur Chemotherapie um 35% reduziert (33), wobei auch beim CIS die Durchführung einer Erhaltungstherapie von entscheidender Wichtigkeit ist (11,52).

Es existieren verschiedene prognostische Faktoren bezüglich Rezidiv und Progression wie Assoziation mit T1, diffuses oder multifokales CIS, multiple Rezidive nach intravesikalen Therapien sowie extravesikale Beteiligung, sodass eine Gruppe von Patienten identifiziert werden kann, die nur schlecht auf einen konservativen Therapieversuch anspricht (53). Die initiale radikale Zystektomie ergibt exzellente Heilungsraten, stellt allerdings in bis zu 50% eine Übertherapie dar (11). Sollte nach drei Monaten konservativer Therapie kein adäquates Ansprechen zu beobachten sein, kann ein zweiter 6-Wochen-Zyklus mit einem neuerlichen Response von 50% angeboten werden, bei einem Therapieversagen nach 2 Zyklen BCG von jeweils 6-8 Wochen ist die Zystektomie unvermeidbar. Wichtig erscheint, dass das Ansprechen des CIS in der Blase nicht den Verlauf des extravesikalen CIS (oberer Harntrakt, prostatistische Harnröhre) beeinflusst.

In einem selektionierten Krankengut von Patienten mit BCG-refraktären TCC (Ablehnung der Zystektomie, unfite Patienten) besteht die Möglichkeit, eine second-line-Therapie mit BCG + Interferon (<40% Response), Valrubicin oder oralem Bropirirmin mit CR-Raten zwischen 21% und 50% durchzuführen (53,54,55), weitere Optionen stellen die intravesikale Chemotherapie (auch Gemcitabine bis 35% Response), KLH oder eine kombinierte Immuno-Chemotherapie dar, wobei Langzeitdaten fehlen.

nach TaG1-2 Tumoren wachsen langsam (1,77 mm/Monat) und stellen ein geringes Risiko dar, lediglich 6,7% werden zu einem Ta-T1G3 Tumor progredient (56). Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einem Carcinoma in situ ein lebenslanges Risiko hinsichtlich Rezidiv und Progress, sodass auch im Falle einer Komplettremission lebenslang nachgesorgt werden sollte. Die im Februar 2006 publizierten Risikotabellen der EORTC für TaT1 sollten helfen, das follow-up anhand eines Scoring-Systems individuell festzulegen (57). Die Zystoskopie ist weiterhin Methode der Wahl, die erste Kontrolle nach 3 Monaten ist bei allen Tumoren wichtig, die Zytologie besitzt weiterhin höchste Wertigkeit bei jedem G3-Tumor. Unter den neuen Markern haben sich in der Nachsorge die Mikrosatellitenanalyse, ImmunoCyt, NMP22, CYFRA21-1, LewisX und FISH als die Vielversprechendsten erwiesen, aufgrund deren zu geringer Sensitivität und Spezifität bleibt auch im Jahr 2006 die Blasenendoskopie der Goldstandard im follow-up.

Letztendlich bleibt zu bemerken, dass der Terminus „oberflächliches“ Blasenkarzinom möglicherweise bald der Vergangenheit angehören wird (M. Soloway, Journal of Urology 2/2006) (59).

Korrespondenzadresse:
 OA Dr. Andreas Sommerhuber
 Urologische Abteilung
 KH der Barmherzigen Schwestern, Linz
 Seilerstätte 4
 4010 Linz
 andreas.sommerhuber@bhs.at
 0732/76774727

Treatment Algorithm		
	Pathological Diagnosis	Treatment
Old nomenclature	Superficial (Ta, T1, CIS)	TUR, no adjuvant therapy
New nomenclature	Papilloma, PUNLMP	TUR, no adjuvant therapy
	Ta, low grade	TUR + mitomycin C
	Ta, high grade	TUR + mitomycin C + BCG
	T1, high grade	TUR + mitomycin C + BCG
	CIS	TUR + BCG

PRÄVENTION

Der Blasen-tumor ist einer primären und sekundären Prävention zugänglich. Ein wichtiger Faktor ist die Nikotinentwöhnung, wobei nach einem Jahr das Risiko um 30-40% fällt. Es existieren ermutigende Berichte über mehrere protektiv wirkende Substanzen (grüner Tee, Vitamin A, B6, C, E, Zink, Selen, COX-2-Inhibitoren), wobei die Daten für eine generelle Empfehlung noch zu jung sind, eine Risikoreduktion ist eventuell durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr, Kalorien- und Fettreduktion möglich (36).

FOLLOW UP

Die Intensität des follow-up sollte sich nach dem Tumorstadium und dem Risikoprofil richten. Kleine, endoskopisch als low-grade erscheinende Rezidive

LITERATUR

- 1 A. LOPEZ-BELTRAN, R. MONTIRONI: Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. Eur Urol 46(2004):170-176
- 2 S. SULTANA ET AL.: Microscopic haematuria: urological investigations using a standard protocol. Br J Urol 1996;78:691-698
- 3 M. GUILLIFORD ET AL.: Survival with bladder cancer, evaluation of delay in treatment, type of surgeon, and modality of treatment. BMJ 1991;303:437-440
- 4 A. MANSSON ET AL.: Time lag to diagnosis of bladder cancer – influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. Scand J Urol Nephrol 1993;27:363-365
- 5 D. MOHR ET AL.: Asymptomatic microhaematuria and urologic disease. A population based study. JAMA 1986;256:224-229
- 6 W. OOSTERLINCK, B. LOBEL, G. JAKSE, P.-U. MALMSTRÖM, M. STÖCKLE, C. STERNBERG:EAU-Guidelines on bladder cancer 2001
- 7 E. MESSING ET AL.: Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing haematuria home screening versus those with standard clinical presentations. Urol. 1995;45(3):387-96
- 8 D. WALLACE ET AL.: Delay and survival in bladder cancer. BJU Int. 2002 Jun;89(9): 868-78
- 9 B. KONETY, R. GETZENBERG: Urine based markers of urological malignancy. J Urol 2001;165,600-611
- 10 A. GLAS ET AL.: Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. J Urol 2003;169,1975-1982
- 11 A. VAN DER MEIJDEN, R. SYLVESTER, W. OOSTERLINCK, E. SOLSONA, A. BOEHLE, B. LOBEL, E. RINTALA:EAU Guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol 48 (2005) 363-371
- 12 W. OOSTERLINCK: Guidelines on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. Minerva Urol Nefrol 2004;56:65-72
- 13 B. ZELHOF ET AL.: Is it necessary to perform intravenous urography to exclude upper tract tumor in patients with newly diagnosed bladder transitional cell carcinoma?EAU Istanbul 2005
- 14 C. GOESSL ET AL.: Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? J Urol 1997;157, Issue 2:480-481



- 15 D. JOCHAM ET AL.: Improved detection and treatment of bladder cancer using Hexaminolevulinat imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 2005;174:864-866
- 16 J. SCHMIDBAUER ET AL.: Improved detection of urothelial carcinoma in situ with Hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004;171:135-138
- 17 D. ZAAK ET AL.: Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer* 2002;95:1234-8
- 18 W. LOIDL ET AL.: Flexible cystoscopy assisted by Hexaminolevulinat induced fluorescence: a new approach for bladder cancer detection and surveillance? *Eur Urol* 47 (2005) 323-326
- 19 A. WITJES ET AL.: Comparison of Hexaminolevulinat based flexible and rigid fluorescence cystoscopy with rigid white light cystoscopy in bladder cancer: results of a prospective phase II study. *Eur Urol* 47 (2005) 319-322
- 20 M. ZURKIRCHEN ET AL.: Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. *Urol Int*, 72: 99, 2004
- 21 M. BRAUSI ET AL.: 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 Vol* 41, Issue 5, 523-531 (May 2002)
- 22 H. HERR: Restagin transurethral resection of high-risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 2005;174, 2134-2137
- 23 T. FILBECK ET AL.: Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. *J Urol* 2002;168:67
- 24 D. LAMM ET AL.: Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* 1998;4:130-8
- 25 F. MILLÁN-RODRÍGUEZ ET AL.: Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;163 No.1
- 26 Y. FUJI ET AL.: Significance of bladder neck involvement on progression in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1998; 33:464-468
- 27 D. LAMM: Intravesical prophylaxis in bladder cancer: a meta-analysis. *J Urol* 163 (suppl): 673, 2000
- 28 A. VAN DER MEIJDEN ET AL.: 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 Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group randomized phase III trial. *J Urol* 2001;166:476-481
- 29 A. VAN DER MEIJDEN, R. SYLVESTER, W. OOSTERLINCK, W. HOELTL, A. BONO: Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for TaT1 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 (2003) 429-434
- 30 R. SYLVESTER, A. VAN DER MEIJDEN, W. OOSTERLINCK, W. HOELTL, A. BONO: The side effects of Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of TaT1 bladder cancer do not predict its efficacy: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group phase III trial. *Eur Urol* 44 (2003) 423-428
- 31 A. BÖHLE, P. BOCK: Intravesical Bacille Calmette-Guerin versus Mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, Vol. 63, Nr. 4, April 2004
- 32 A. PAWINSKY, R. SYLVESTER, KH KURTH: A combined analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. *J Urol* 1996;156:1934-1941
- 33 R. SYLVESTER, A. VAN DER MEIJDEN, D. LAMM: 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 Vol.* 168, 1964-1970, November 2002
- 34 R. SYLVESTER, W. OOSTERLINCK, A. VAN DER MEIJDEN: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: A meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol Vol.* 171, 2186-2190, June 2004
- 35 C. BOUFFIQUX ET AL.: Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organisation 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. *J Urol* 1995;153:934-941
- 36 J. LEPPERT ET AL.: Prevention of bladder cancer: a review. *Eur Urol* 49(2006):226-234
- 37 A. MORALES ET AL.: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180
- 38 D. LAMM 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;163:1124-1129
- 39 F. PAGANO ET AL.: Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995; 27(Suppl 1): 19-21
- 40 J. MARTINEZ-PINEIRO ET AL.: Cooperative group CUETO. Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995; 27(Suppl 1): 13-18
- 41 D. MACK, J. FRICK: Low-dose BCG therapy in superficial high-risk bladder cancer: a phase II study with the BCG strain Connaught Canada. *Br J Urol* 1995;75:185-187
- 42 A. LOSA, D. LAMM ET AL.: Low dose Bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term-results. *J Urol* 2000; 163:68
- 43 H. HERR: Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: 15 years outcome. *Br J Urol* 1997; 80:162-165
- 44 H. HERR ET AL.: Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6:1450-1455
- 45 D. LAMM ET AL.: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with Bacilli Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991; 325:1205-1209
- 46 D. LAMM: Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19:573-580
- 47 V. PANSADORO ET AL.: Long-term follow-up of T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. *Urology Vol* 59 Issue 2 (Feb 2002) 227-231
- 48 G. THALMANN, U. STUDER: Primary T1G3 Bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 2004;172 (1):70-5
- 49 M. BOL ET AL.: Reproducibility and Prognostic Variability of Grade and Lamina Propria Invasion in Stages Ta, T1 Urothelial Carcinoma of the Bladder. *JUrol* 2003;169:1291-1294
- 50 M. SOLOWAY, M. SOFER AND A. VAIDYA: Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002;167, No.4
- 51 O. SHAHIN, U. STUDER ET AL.: A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical Bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol* 2003;169(1):96-100
- 52 R. SYLVESTER, A. VAN DER MEIJDEN, A. WITJES, KH KURTH: Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174, Issue 1, 86-92
- 53 J. KIM, G. STEINBERG: The limits of Bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 2001;165:745-756
- 54 G. STEINBERG ET AL.: Efficacy and safety of Valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 2000;163:761-767
- 55 L. LUCIANI ET AL.: Risk of continued intravesical therapy and delayed cystectomy in BCG-refractory superficial bladder cancer: an investigational approach. *Urology* 2001, Vol. 58 Issue 3:376-379
- 56 M. SOLOWAY: Expectant management of small, recurrent, non-invasive papillary bladder tumors. *J Urol* 2003;170(2):438-441
- 57 R. SYLVESTER, A. VAN DER MEIJDEN, W. OOSTERLINCK, A. WITJES, C. BOUFFIQUX, L. DENIS, D. NEWLING, KH KURTH: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 49(2006):466-477
- 58 B. VAN RHJN ET AL.: Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 47(2005):736-748
- 59 A. NIEDER, D. LAMM: Eliminate the term "superficial" bladder cancer. *J Urol* 2006; 175(2):417-418