

## Frank vom Dorp, Dieter Jocham, Ingo Kausch

### Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms

Dr. med. Frank vom Dorp  
Klinik und Poliklinik für Urologie  
Kinderurologie und Urologische Onkologie  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstraße 55  
D-45122 Essen  
+49/201/723-2896  
frankvomDorp@web.de

Priv.-Doz. Dr. Ingo Kausch  
Prof. Dr. Dieter Jocham  
Universitätsklinikum Lübeck  
Klinik und Poliklinik für Urologie  
Ratzeburger Allee 160  
D-23538 Lübeck

### Einleitung

95% aller Tumoren der Harnblase sind Urothelkarzinome. 80% dieser Karzinome sind bei Erstdiagnose nichtinvasiv, 10 bis 15% dieser Tumoren entwickeln im weiteren Verlauf ein muskelinvasives Wachstum. Nach der neuen WHO-Klassifikation wird das nicht muskelinvasive Urothelkarzinom anhand des histologischen Bildes und immunhistochemischer Analysen in einen „Low-grade“- bzw. „High-grade-Tumor“ unterteilt. Dabei werden papilläre hochdifferenzierte Tumoren ohne Schichtungsstörung von den papillären Karzinomen als papilläre urotheliale Neoplasie von niedrig malignem Potenzial (PUNLMP) abgegrenzt.

**Methoden:** Übersichtsarbeit auf der Basis einer selektiven Literaturlauswahl.  
**Ergebnisse und Diskussion:** Die Therapie des nichtinvasiven Urothelkarzinoms besteht in der transurethralen Resektion, wobei bei pT1-Tumoren und bei High-grade-Tumoren die Indikation zur Nachresektion gegeben ist. Bei Diagnose eines Carcinoma in situ wird üblicherweise zunächst eine intravesikale Immuntherapie durchgeführt, bei Therapieversagen nach drei Monaten kann eine wiederholte Instillationstherapie oder die radikale Zystektomie erfolgen.

Die Anamnese eines nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms beinhaltet die Frage nach Änderungen des Miktionsverhaltens wie Hämaturie, Dysurie, Strang- oder Pollakisurie. Risikofaktoren werden abgeklärt, zum Beispiel ein Nikotinabusus und eine beruflich bedingte Kanzerogenexposition (Abb. 1).

### Zystoskopie und fraktionierte Gewebeentnahme

Standard in der Diagnostik und Nachsorge von Blasen-tumorpatienten ist die Zystoskopie, die mit einer Sensitivität von > 90% Harnblasentumoren detektiert<sup>1</sup>. Die Diagnostik des Carcinoma in situ ist in der Weißlichtendoskopie allerdings nur

unzureichend. Zaak et al. zeigten, dass circa 50% dieser flachen Urothelläsionen in der Weißlichtendoskopie übersehen wurden<sup>2</sup>. Durch die gleichzeitige Anwendung der photodynamischen Diagnostik von intravesikal applizierten und tumorselektiv angereicherten Farbstoffen kann diese Tumorentität wesentlich effizienter diagnostiziert werden<sup>3, e1, e2</sup>.

Mittels fraktionierter Gewebeentnahme sichert man die Diagnose histopathologisch. Etwa 95% aller Blasen Tumoren gehen vom Urothel aus, wobei man generell zwischen einem papillären und einem soliden Tumorwachstum unterscheidet. Das Urothelkarzinom der Harnblase tritt hinsichtlich Tumorbiologie und Progressionsrate in zwei Formen auf. Bei der Erstdiagnose zeigen 80% aller Tumoren ein nichtinvasives, papilläres Wachstum. 10 bis 15% dieser Tumoren entwickeln eine Progression mit muskelinvasivem Tumorwachstum (Abb. 2).

Mit dem Begriff oberflächliches Urothelkarzinom wurden bisher alle urothelialen Tumoren bezeichnet, die kein muskelinvasives Wachstum zeigen, entsprechend nichtinvasiven papillären Tumoren und stromainvasiven Tumoren des Urothels. Aufgrund der Problematik, einen per Definition invasiven Tumor als oberflächlich zu bezeichnen und wegen der genetischen Heterogenität der stromainvasiven Tumoren, sollte von nichtinvasiven (Ta, Cis) oder invasiven (T1) Tumoren gesprochen werden und die genauere Charakterisierung über das Wachstumsmuster (papillär) und die Invasionstiefe erfolgen.

### **Histopathologisches Grading**

Die neue WHO-Klassifikation verdeutlicht, dass es innerhalb der verschiedenen Stadien des Urothelkarzinoms Untergruppen mit höherer Malignität und größerer Progressionswahrscheinlichkeit gibt, die zunehmend genetisch charakterisiert werden. Genetisch stabile Tumoren werden als „low grade“ maligne und genetisch instabile Tumoren als „high grade“ maligne bezeichnet.

Papilläre hochdifferenzierte Tumoren sind nicht mehr als maligne einzustufen. Sie erhalten den Namen „papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial“, sogenannte PUNLMPs (Abb. 3). Ein urothelialer Tumor mit leichter Schichtungsstörung und damit verbundenem ungeordnetem Erscheinungsbild wird als nichtinvasives Urothelkarzinom, „low grade“, also niedrig maligne befundet.

Eine Zell- und Kernpolymorphie und eine damit verbundene Schichtungsstörung eines papillären Tumors, die größer ist und der des invasiven Tumors entspricht, bezeichnet man als nichtinvasives papilläres Karzinom „high grade“, also hoch maligne. Aneuploidie ist die Ursache der Polymorphie, und über das histologische Bild hinaus bestärken genetische Analysen im Sinne von Expressions- und Mutationsanalysen (zum Beispiel p53 und pRB [Retinoblastom-Protein]) und begleitende immunhistochemische Untersuchungen (Ki-67 und CK 20) diese Unterscheidung.

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

muskelinvasiven Tumor, sodass bei pT1-Tumoren nach ca. vier bis sechs Wochen eine Nachresektion indiziert ist. Die genetischen Befunde bestätigen die verwendeten histopathologischen Entitäten als prognostisch bedeutsame Subgruppen. Es ist mit der histologischen Diagnostik jedoch zwingend eine ausreichende Aufarbeitung des Tumormaterials in zahlreichen Schnitten verbunden. Diese ist eine Voraussetzung, um die Diagnose nichtinvasiv gegen invasiv sicher abgrenzen zu können und um bei einem als PUNLMP und damit gutartig diagnostizierten Tumor nicht eine geringer differenzierte Tumorkomponente zu übersehen.

Das Carcinoma in situ ist eine flache, nichtpapilläre intraepitheliale Läsion. Es gibt Hinweise, dass es eine Vorläuferläsion des invasiven Urothelkarzinoms ist (Abb. 4). Tyrkus et al. zeigten, dass Carcinomata in situ chromosomale Aberrationen aufweisen, die denen invasiver Karzinome ähnlich sind<sup>4</sup>. Entsprechend der neuen WHO-Klassifikation gibt es das Carcinoma in situ als High-grade-Läsion und die Dysplasie als Low-grade-Läsion. Ein kleiner Herd hochgradig abnormer Zellen umgeben von normalem Urothel muss Carcinoma in situ genannt werden, weil unabhängig von der Menge der Zellen ein hohes Malignitätspotenzial besteht.

### **Prognostische Faktoren**

Die wesentlichen prognostischen Faktoren für das Urothelkarzinom sind Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad. Zwischen beiden besteht ein enger Zusammenhang: Nichtinvasive Urothelkarzinome sind im Gegensatz zu muskelinvasiven Karzinomen in mehr als 60% der Fälle hochdifferenziert (Tab. 1). Patienten mit nichtinvasiven Tumoren (pTa) entwickeln unabhängig vom Differenzierungsgrad in 0,7% der Fälle Metastasen. Bei Infiltration der Lamina propria ist mit einer Metastasierung in 14 bis 23% der Fälle zu rechnen. Das Rezidivrisiko steigt, wenn multiple Tumoren existieren, der Tumordurchmesser > 3 cm ist, bei zunehmender Entdifferenzierung, bei begleitendem Carcinoma in situ und bei Vorliegen eines pT1-Stadiums.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Low-risk-Tumoren (pTa G1–2) entwickelt sich eine Metastasierung nicht primär, sondern als Folge einer lokalen Tumorprogression. Sie verschlechtert die Prognose vor allem der Patienten mit pT1-G3-Tumoren. Das Tumorrezidiv hat einen gesicherten Einfluss auf das Überleben der Patienten mit pT1-G3-Urothelkarzinomen. Wie die Daten des Essener Harnwegstumorregisters zeigen, scheint sich die Tumorbilogie von Patienten mit nichtinvasivem pTa-G1-2-Urothelkarzinom deutlich von der von Patienten mit einem pT1-G3-Karzinom zu unterscheiden. Dies wird in einer niedrigeren Metastasierungsrate und in einer verminderten Progressionsrate des lokalen Rezidivs deutlich<sup>5</sup>.

### **Urinzytologie und uringebundene Markersysteme**

Ziel der urinzytologischen Diagnostik ist die Detektion von High-risk-Urothelkarzinomen. Die Sensitivität für dieses Tumorspektrum beträgt 75 bis 95% für ehemalige G2- und G3-Karzinome<sup>6, e3, e4</sup>. Insbesondere für die Diagnostik des Carcinoma in situ zeigt die Urinzytologie eine exzellente Treffsicherheit von 95%-100%<sup>24</sup>. Die Untersuchung zeichnet sich durch eine hohe Spezifität aus<sup>7, e5</sup>. Uringebundene Markersysteme sollen die Detektionsrate steigern.

Zahlreiche uringebundene Markersysteme wurden in Studien mit der Urinzytologie verglichen. Bislang ist jedoch kein uringebundenes Testverfahren in der Lage die Zystoskopie als Standard in der Diagnostik und Nachsorge zu ersetzen. Uringebundene Markersysteme, wie der BTA-stat Test oder der NMP-22 Test zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität im low risk Spektrum der Urothelkarzinome aus ohne im high risk Bereich der Zytologie überlegen zu sein. Wie die Arbeiten von Soloway und Gofrit und auch die Daten des Essener Harnwegstumorregisters belegen, ist aufgrund der äußerst geringen Progressionsrate von low risk Karzinomen ein zusätzliches Markersystem nicht erforderlich. Selbst bei watchful waiting Strategien, bei denen auf zusätzliche transurethrale Resektionen verzichtet wird, bleibt die Prognose der Patienten unverändert exzellent. Gerade jedoch bei der Nachsorge von Patienten mit low risk Karzinomen, ist die Urinzytologie ein wertvolles Kontrollinstrument, da bei unauffälliger Zytologie das Vorliegen eines low risk Karzinoms zwar nicht ausgeschlossen werden kann, ein high risk Karzinom jedoch sicher nicht vorliegt.<sup>25, 26</sup>

Eine neue Möglichkeit zur Detektion von Urothelkarzinomen im Urin ist die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und die Mikrosatelliten-Analyse<sup>9, e7</sup>. Hierzu werden fluoreszierende zentromerische und lokusspezifische DNA-Proben eingesetzt, um Urothelzellen mit chromosomalen Anomalien zu erkennen. Halling et al. erzielten Sensitivitäten von 36% für G1-, 76% für G2- und 96% für G3-Tumoren. Die Spezifität betrug 96%<sup>10</sup>.

Die Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung scheint vor allem prognostische Relevanz zu besitzen. Die Arbeitsgruppe um Mian konnte 2006 zeigen, dass 33 von 75 untersuchten Patienten Alterationen auf Chromosom 7 bzw. 17 aufwiesen, was einer high risk Konstellation entspricht. 50% der Patienten der high risk Gruppe zeigten im weiteren Follow-up eine Tumorprogression im Vergleich zu 11% der low risk Gruppe.

Mian C, Lodde M, Comploj E, Lusardi L, Palermo S, Mian M, Maier K, Pycha A(2006) Multiprobe fluorescence in situ hybridization: prognostic perspectives in superficial bladder cancer. J Clin Pathol;59:984-987

. Die Detektion von Zytokeratin 20 bleibt der Immunhistochemie bzw. der RT-PCR vorbehalten. In bislang publizierten Studien wird über eine Sensitivität, stratifiziert über die Differenzierungsgrade, von 13 bis 60% für G1-, 42 bis 79% für G2- und 35 bis 75% für G3-Tumoren berichtet<sup>12, e10</sup>. Derzeit kann kein uringebundenes Markersystem die Zystoskopie in der Diagnostik des nichtinvasiven Urothelkarzinoms ersetzen. Ein Einsatz als Primärdiagnostik ist derzeit insbesondere bei einer noch hohen Rate falschpositiver Befunde nur bedingt zu unterstützen.

## **Ausscheidungsurogramm und Sonographie**

Zur Diagnostik von Blasentumoren gehören das Ausscheidungsurogramm und die Sonographie zur Detektion exophytischer Blasentumoren sowie gegebenenfalls einer Lymphknotenvergrößerung (ab 2,5 cm) oder einer hepatischen Filiarisierung. Die Notwendigkeit des initialen Ausscheidungsurogramms wird allerdings wegen der seltenen metachronen Inzidenz von Tumoren des oberen Harntrakts kontrovers diskutiert.

## **Therapie des nichtinvasiven Blasenkarzinoms**

Patienten mit nichtinvasiven Blasen Tumoren sind kein einheitliches Kollektiv: Die korrigierten Überlebensraten der Patienten mit nicht muskelinvasiven Tumoren (TaG1–3, T1 G1–2) liegen fünf Jahre nach der transurethralen Resektion (TUR) zwischen 81 und 96%. Eine ungünstigere Prognose zeigen Patienten mit T1G3-Karzinomen. Nichtinvasive Tumoren (pTa) führen in weniger als 1% der Fälle zur Metastasierung, 99,3% dieser Patienten überlebten metastasenfrem fünf Jahre.

#### Indikation zur Nachresektion

Die Indikation zur erneuten TUR besteht bei pT1-Tumoren und bei pTa-Tumoren, bei denen eine komplette Tumorsektion zunächst nicht möglich war<sup>13</sup>. Ferner sollte eine Nachresektion erfolgen, wenn im pathologischen Präparat keine Muskulatur nachgewiesen wurde. Hat man bei der Erstresektion ein -High-grade-Karzinom detektiert, sollte auch dieser Befund nachreseziert werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ta/T1-G3-Urothelkarzinom mit einer Muskelinvasion einhergeht, liegt bei 10%<sup>13</sup>.

#### Radikale Zystektomie

Eine hohe Tumorprogressionsrate haben Patienten mit einem pT1G3-Tumor; 36% der Patienten sterben innerhalb von fünf Jahren an dieser Krebserkrankung<sup>5, 14</sup>. Stöckle et al. und Herr et al. korrelierten Überlebensraten nach Zystektomie und Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms pT1 mit den Resultaten einer verzögerten Zystektomie, die nach dem Rezidiv eines pT1-Tumors erfolgte. Die korrigierten 5-Jahres-Überlebensraten betragen 89 bzw. 92%; früher – nach verzögerter Zystektomie bei Auftreten eines Rezidivs – nur 60 bzw. 56%<sup>15, 16</sup>. Allerdings ist auch die BCG-Therapie eine sinnvolle Option beim T1G3-Blasenkarzinom. Sie ergibt 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 88%, sodass derzeit nicht klar festgelegt werden kann, welcher Patient mit einem T1G3-Tumor früh zystektomiert werden muss. Jüngere Daten haben sprechen dafür, daß beim Vorliegen von 2 von 3 Risikofaktoren (Carcinoma in situ, Multifokalität, Tumorgröße > 3cm) dabei insbesondere beim Vorliegen des assoziiertem Cis ein frühzeitige Zystektomie sinnvoll ist<sup>27</sup>

Indikationen zur Blasenteilresektion werden allenfalls beim gut zugänglichen solitären Tumor (z.B. am Blasendach), beim Divertikelkarzinom oder beim solitären T1G3-Karzinom ohne begleitendes Carcinoma in situ gesehen.

#### Strahlentherapie

Im randomisierten Vergleich ist die definitive Strahlentherapie der Radiochemotherapie unterlegen. Die Radiochemotherapie ist ein multimodales, auf Organ- und Funktionserhalt zielendes Konzept, das im nichtrandomisierten Vergleich zur Zystektomie quod ad vitam um 10 bis 15% schlechter bewertet wird. Größere Serien zeigen 5-Jahres-Überlebensraten von 48 bis 63%<sup>17</sup>. Häufigste Nebenwirkungen sind die radiogene Zystitis und das kurzfristige Auftreten einer Proktitis. Spätkomplikationen sind im Wesentlichen Fistelbildungen und die radiogene Schrumpfblyse.

#### Adjuvante Therapie

Die adjuvante Behandlung nach TUR sollte das Tumorrezidiv und wenn möglich auch die Progression verhindern. Adjuvante Therapiemaßnahmen können Chemo- oder Immuntherapie sein. Die adjuvante Therapieempfehlung richtet sich nach dem Rezidiv- und Progreßrisiko. Dieses korreliert mit bestimmten klinischen und pathologischen Faktoren. Bezüglich der Rezidivierung sind die wichtigsten Parameter die Multifokalität, Größe des Tumors, vorherige Rezidivrate und Differenzierungsgrad. Bei der Progression zur Muskelinvasion sind die wichtigsten Parameter der Differenzierungsgrad und das T-Stadium. Basierend auf den EORTC-Studiendaten wurden Nomogramme zur Vorhersage von Rezidiven und Progreß bei individuellen Patienten mit Ta und T1 Harnblasenkarzinomen entwickelt (<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator>).

### Intravesikale Chemotherapie

Die Wirksamkeit für intravesikal angewandte Chemotherapeutika hinsichtlich der Rezidivrate konnte durch die topische Anwendung von Thiotepa, Mitomycin, Doxorubicin und Epodyl bei nicht komplett resezierten, nicht muskelinvasiven Harnblasentumoren belegt werden. Gegenwärtig finden insbesondere die Substanzen Mitomycin C (20-40 mg), Epirubicin (50-80 mg) und Doxorubicin (50 mg) Verwendung.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass der Effekt von Chemoinstillationen als Induktionszyklus im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Reduktion der Rezidive insgesamt um etwa 20-40% beträgt.

Es besteht Konsens, daß monofokale Low-risk-Tumoren keine adjuvante Therapie benötigen bzw. maximal eine einmalige Frühinstillation erhalten, da die Rezidivrate (<0.2/Jahr) niedrig ist. Eine Frühinstillation wird als einmalige Gabe innerhalb von 6 Stunden nach TUR durchgeführt und wird bei allen papillären Harnblasentumoren empfohlen. Eine Frühinstillation bei allen papillären Tumoren sinnvoll<sup>18, e11</sup>. Nach Leitlinien der EAU werden zusätzliche Chemoinstillationen bei Patienten mit „Intermediate risk“ empfohlen. Wie häufig und wie lang Instillationen durchgeführt werden sollen ist unklar.

Eine Metaanalyse der European Organisation for Research and Treatment of Cancer und des Medical Research Council, Großbritannien, zeigte im Vergleich zur alleinigen TUR keinen Einfluss der topischen Therapie auf Tumorprogression, Fernmetastasen, Überleben und Tod. Somit besteht der wesentliche Nutzen einer adjuvanten intravesikalen Chemotherapie in einer Verbesserung der Lebensqualität durch Senkung der TUR-Frequenz. Empfohlen wird eine unmittelbar postoperative Zytostatikaapplikation (Frühinstillation), zunächst wöchentlich oder alle zwei Wochen, danach monatlich. Die Gesamtbehandlungsdauer sollte bei erfolgter Frühinstillation sechs Monate nicht überschreiten. Ohne Frühinstillation scheint die Erhaltungstherapie über zwölf Monate sinnvoll zu sein.

### Immuntherapie

Vergleichbar zur intravesikalen Chemotherapie sind die Immuntherapeutika Bacillus Calmette-Guérin (BCG) und  $\alpha$ -Interferon. Interferon wirkt immunmodulierend und antiproliferativ. Die prinzipielle Wirksamkeit dieser Substanzen nach Instillation bei noch vorhandenem Tumor wurde geprüft. Kontrollierte Studien zur intravesikalen Therapie mit BCG zeigen eine Senkung der Rezidivrate im Vergleich zur alleinigen

TUR. Die Rezidivhäufigkeit kann durch die Anwendung von BCG um bis zu 56% gesenkt werden<sup>19</sup>. Die Immuntherapie mit BCG ist durch die Erhaltungstherapie verbessert worden. Eine prospektiv randomisierte Untersuchung der Southwestern Oncology Group (SWOG) durch Lamm hat signifikante Vorteile im Hinblick auf die Rezidivrate für die Erhaltungstherapie mit BCG gezeigt, ein signifikanter Vorteil bezüglich Progressionsrate und tumorbedingter Todesrate wurde nicht beschrieben. Zudem weist die Erhaltungsbehandlung schwerwiegende Nebenwirkungen bei 26% der Patienten auf<sup>20</sup>.

Eine Metaanalyse der EORTC bewertet den Einfluss von BCG auf die Tumorprogression<sup>21</sup>. 260 von 2.658 mit BCG therapierten Patienten wurden progredient (9,8%) im Vergleich zu 304 von 2.205 Kontrollpatienten (13,8%). Der Unterschied war signifikant, beschränkte sich aber auf Patienten mit einer BCG-Erhaltungstherapie. Nach Empfehlung der EAU Leitlinien sollten bei „High Risk“-Patienten BCG-Instillationen nach dem SWOG-Schema über mindestens ein Jahr gegeben werden.

#### Therapie des Carcinoma in situ

Das derzeitige Therapiekonzept beim Tis sieht zunächst eine intravesikale Behandlung mit BCG vor. Ist innerhalb von drei Monaten eine komplette Remission nicht zu erreichen, sollte eine wiederholte Instillation oder eine Zystektomie angeschlossen werden.

Bei der intravesikalen Immuntherapie des High-grade-Karzinoms bzw. des Tis zeigt die derzeitige Datenlage, dass die BCG-Therapie die Progression verzögern kann. Dabei werden verschiedene Stämme von BCG genutzt. Die Applikation erfolgt über sechs Wochen einmal wöchentlich gefolgt von einer Erhaltungsbehandlung über maximal 36 Monate<sup>22</sup>. Der hohe Anteil späterer muskelinvasiver Karzinome lässt die frühzeitige radikale Zystektomie in der Behandlung des therapierefraktären Carcinoma in situ sinnvoll erscheinen<sup>23</sup>. Allerdings ist heute aufgrund fehlender Marker und fehlender prospektiver vergleichender Studien unklar, welche Patienten einer frühen Zystektomie zugeführt werden sollten.

#### Literatur

1. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G: Correlation of cystoscopy with histology of recurrent papillary tumors of the bladder. J Urol 2002;168:978–80.
2. Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P, Stepp H, Frimberger D, Corvin S, Schmeller N, Kriegmair M, Hofstetter A, Knüchel R: Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. Cancer 15 2002; 95:1234–8.
3. Jocham D, Witjes F, Wagner S et al.: Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinic acid imaging: a prospective, phase III multicenter study. J Urol 2005; 174:862–6.
4. Tyrkus M, Powell III, Fakr W: Cytogenetic studies of carcinoma in situ of the bladder: prognostic implications. J Urol 1992; 148:44–6.
5. RUTT (1985) Essener Harnwegstumregister.

6. Rübber H, Bubbenzer J, Bokenkamp K, Lutzeyer W, Rathert P: Grading of transitional cell tumors of the urinary tract by urine cytology *Urol Res* 1979; 7:83–91.
7. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Kurth KH: Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systemic review. *J Urol* 2003; 169:1975–82.
8. Poulakis V, Witzsch U, De Vries HM: 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* 2001; 88:692–701.
9. Steiner G, Schoenberg MP, Linn JF et al.: Detection of bladder cancer recurrence by microsatellite analysis of urine. *Nat Med* 1997; 3:621–4.
10. Halling KC, King W, Sokolova IA: A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis Uro Vysion for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Urol* 2002; 167:2001–6.
11. Smith SD, Wheeler MA, Plescia J, Colberg JW, Weiss RM, Altieri DC: Urine detection of survivin and diagnosis of bladder cancer *JAMA* 2001; 285:324–8.
12. Boman H, Hedelin H, Jacobsson S, Holmang S: Newly diagnosed bladder cancer: the relationship of initial symptoms, degree of microhematuria and tumor marker status. *J Urol* 2002; 168:1955–9.
13. Miladi M, Peyromaure M, Zerlib M, Saighi D, Debre B: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003; 43:241–3.
14. Kaubisch S, Lum BL, Reese J, Freiha F, Torti FM: Stage T1 bladder cancer grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J Urol* 1991; 146:28.
15. Stöckle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R: Radikale Zystektomie – Oft zu spät? *Akt Urol* 1986; 17:234.
16. Herr HW, Sogani PC: Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001; 166:1296–9.
17. Chakravarti A, Winter K, Wu CL, Kaufmann D, Hammond E, Parliament M, Tester W, Hagan M, Grignon D, Heney N, Pollack A, Sandler H, Shipley W: Expression of the epidermal growth factor receptor and Her-2 are predictors of favourable outcome and reduced complete response rates, respectively, in patients with muscle-invasive bladder cancers treated by concurrent radiation and cisplatin-based chemotherapy: a report from the Radiation Therapy Oncology group. *Int J Radiat Oncol Biophys* 2005; 62:309–17.
18. Sylvester R, Oosterlinck W, van der Meijden A: 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* 2004; 171:2186–90.
19. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD: A systemic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001; 88:209–16.
20. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED: 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.

21. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group: 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* 2003;44:429–34.
22. Sylvester RJ, v.d.Meijden, Lamm DL :Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer - a combined analysis of the published results of randomised clinical trials *J Urol* 2002; 168:1964–70.
23. Hassan JM, Cookson MS, Smith JA Jr, Johnson DL, Chang SS: Outcomes in patients with pathological carcinoma in situ only disease at radical cystectomy. *J Urol* 2004; 172:882–4.
24. (Ref.: Mian C, Lodde M, Comploj E, Palermo S, Mian M, Maier K, Pycha A (2005) The value of immunoCyt/uCyt+ test in the detection and follow-up of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Anticancer Res*;25:3641-3644.
- 25 Soloway MS, Bruck DS, Kim SS (2003) Expectant management of small, recurrent, noninvasive papillary bladder tumors. *J Urol*;170:438-441
26. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, Katz R, Shapiro A (2006) Watchful waiting policy in recurrent TaG1 bladder tumors. *Eur Urol*;49:303-306
27. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, Blana A, Wieland WF, Burger M. Early versus deferred cystectomy for initial high risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder sparing approach? *Eur Urol* 53(1): 146-52, 2008

### Literatur Internet

- e1. Schmidtbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group: Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004; 171:135–8.
- e2. Zaak D, Karl A, Knüchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O, Bachmann A, Siebels M, Popken G, Stief C: Diagnosis of urothelial carcinoma in situ of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int* 2005; 96:217–22.
- e3. Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, Sherman AB: Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytol* 1985; 29:810–6.
- e4. Gregoire M, Fradet Y, Meyer F, Tetu B, Bois R, Bedard G, Charrois R, Naud A: Diagnostic accuracy of urinary cytology and desoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washings during follow-up for bladder tumors. *J Urol* 1997; 157:1660–4.
- e5. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ et al.: Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. *Urology* 1997; 50:349–53.
- e6. Wiener HG, Mian CH, Haitel A et al.: Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *J Urol* 1998; 159:1876–80.
- e7. Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M et al.: Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science* 1996; 271:659–62.
- e8. Altieri DC: Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene* 2003; 22:8581–9.
- e9. Sharp JD, Hausladen DA, Maher MG, Wheeler MA, Altieri DC, Weiss RM: Bladder cancer detection with urinary survivin, an inhibitor of apoptosis. *Front Biosci* 2002; 7:E36–E41.

- e10. Schroeder GL, Lorenzo Gomez MF, Hautmann SH, Friedrich MG, Ekici S, Huland H, Lokeshwar VB :A side-by-side comparison of cytology and biomarkers, HA-HAse, hematuria detection, BTA STAT,UBC-Rapid for bladder cancer detection. J Urol 2004; 172:1123–6.
- e11. Bouffieux C, Kurth KH, Bono A et al.: 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 shortterm versus longterm treatment. J Urol 1995; 153:934–41.

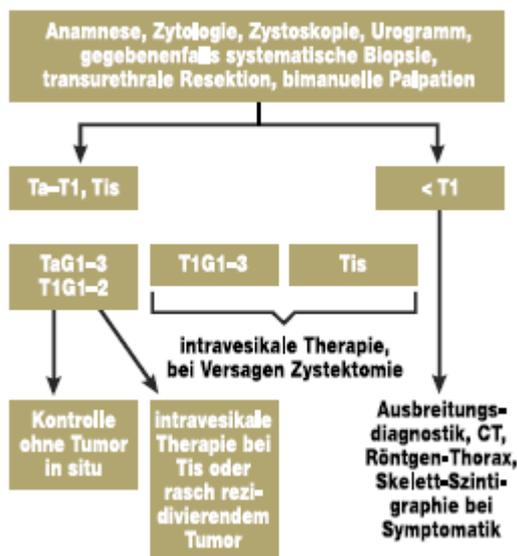


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Diagnostik des nichtinvasiven und fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms

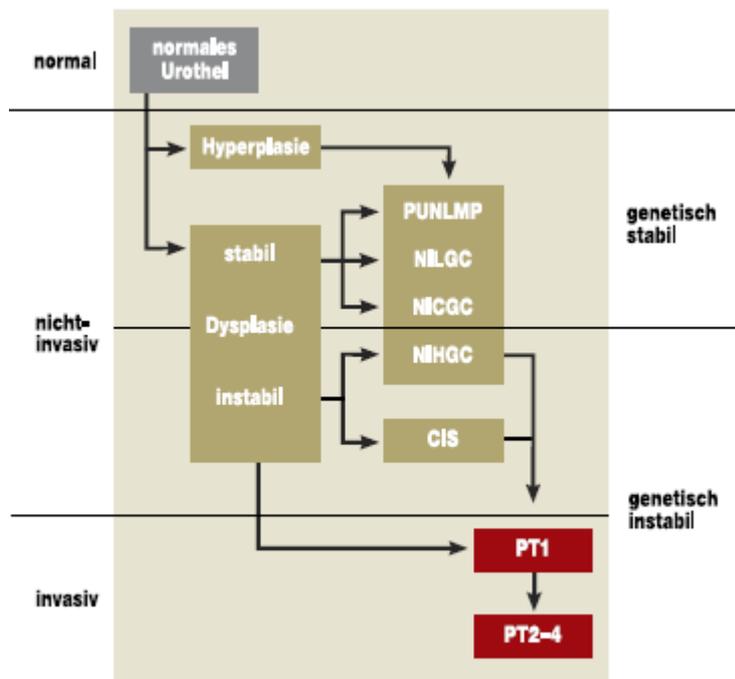


Abbildung 2: T-Kategorie des Blasenkarzinoms

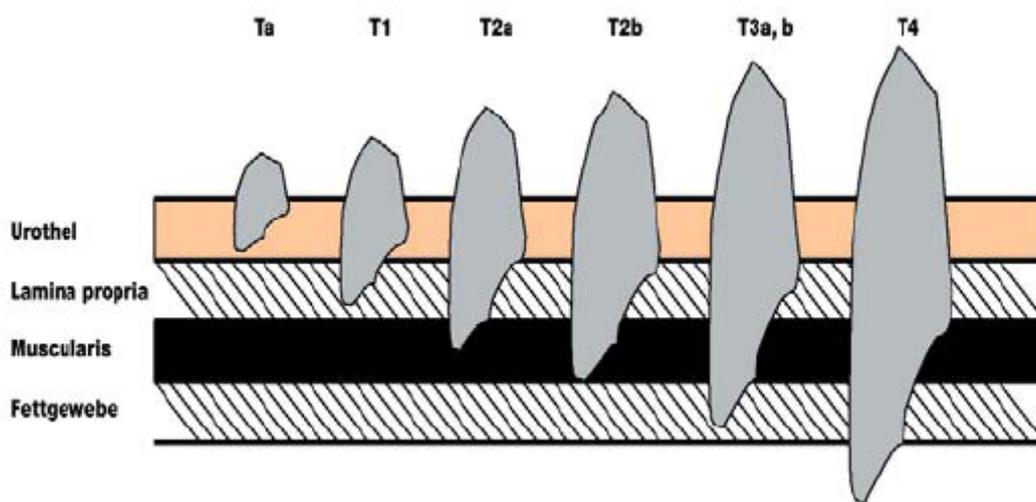


Abbildung 3: Neue WHO-Klassifikation des oberflächlichen und invasiven Harnblasenkarzinoms

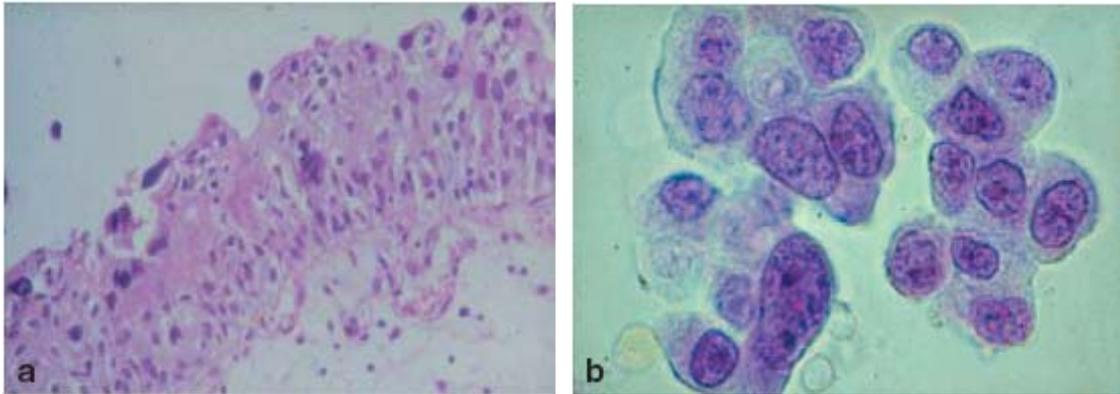


Abbildung 4: Immunhistochemie eines Harnblasenkarzinoms; a) Carcinoma in situ, entdifferenziertes Zellwachstum und aufgehobene Schichtung ohne Invasivität; b) Zytologie CIS

Tumorstadium	G0/1 (Prozent)	G2 (Prozent)	G3 (Prozent)
pTa	65	32	3
pT1	13	48	39
pT2/3a	2	34	64
pT3b-4	-	15	85

Tabelle 1: Zusammenhang zwischen Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad (G) urothelialer Blasenkarzinome (n = 2.812)