

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Frühe Detektion des
Harnblasenkarzinoms mit der
FISH-Technologie**

Bubendorf L, Sauter G, Simon R

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2003; 10 (2)*

(Ausgabe für Schweiz), 5-8

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2003; 10 (2)

(Ausgabe für Deutschland), 5-8

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2003; 10 (2)

(Ausgabe für Österreich), 7-12

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Frühe Detektion des Harnblasenkarzinoms mit der FISH-Technologie

L. Bubendorf, R. Simon, G. Sauter

Die Diagnose von Urothelkarzinomen und die Nachsorge zur frühzeitigen Entdeckung von Rezidiven stellt eine große Herausforderung für Urologen und Pathologen dar. Die mit 70 % überwiegenden, nichtinvasiven und niedriggradigen Urotheltumoren (pTa G1/2) verlaufen nur ausnahmsweise progredient, rezidivieren aber häufig. Die Urothelkarzinome mit einer oberflächlichen Invasion (pT1) stellen die größte Herausforderung dar, da sie einen lebensbedrohlichen Verlauf mit Infiltration in die tiefe Harnblasenwand nehmen können. Patienten mit Urotheltumoren benötigen deshalb eine jahrelange Tumornachsorge mittels regelmäßiger Zystoskopien in Kombination mit zytologischen Urinuntersuchungen. Die Zytologie besitzt jedoch eine ungenügende Sensitivität für den Nachweis von Tumorzellen im Urin, weshalb ein großer Bedarf an zusätzlichen Markern besteht. Da Urotheltumoren im Gegensatz zu normalen Urothelien zahlreiche chromosomale Aberrationen aufweisen, wurde kürzlich ein Test zum Nachweis solcher Veränderungen in der Urinzytologie entwickelt (UroVysion[®], Vysis, Inc.). Mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) werden bei diesem Test die Chromosomen 3, 7, 17 und 9p21 gleichzeitig untersucht. UroVysion[®] führt zu einer markanten Verbesserung der Sensitivität der Zytologie bei einer Spezifität von > 90 %. Besonders die gefährlichen invasiv wachsenden Tumoren (pT 1–4) lassen sich mittels FISH mit großer Zuverlässigkeit im Urin nachweisen. Außerdem ist der UroVysion[®] FISH-Test in der Lage, Patienten mit bevorstehenden Rezidiven auch bei negativer Zystoskopie frühzeitig zu identifizieren. Patienten mit negativer Zystoskopie, aber positivem FISH-Test haben im Vergleich zu Patienten mit einem negativen FISH-Test ein mehrfach erhöhtes Rezidivrisiko. UroVysion[®] FISH kann somit auch zur individuellen Abschätzung des Rezidivrisikos verwendet werden und so dazu beitragen, bei Patienten mit niedrigem Risiko die Anzahl der unangenehmen Kontrollzystoskopien zu verringern. UroVysion[®] FISH stellt ein wertvolles Hilfsmittel zur verbesserten Diagnose von Urotheltumoren und genaueren Abschätzung des Rezidivrisikos dar.

The primary diagnosis of urothelial carcinomas and early detection of tumor recurrences is a daily challenge for both urologists and pathologists. Most of the urothelial tumors are non-invasive, with low-grade morphology (pTa G1/2). These tumors rarely progress to muscle-invasive disease, but often recur. The urothelial carcinomas with superficial invasion (pT1) present the greatest problem, as they can follow a life-threatening course with invasion of the muscular bladder wall. Therefore, patients with urothelial tumors need surveillance over several years by regular cystoscopies combined with urine cytology. Since the sensitivity of cytology for the detection of urothelial tumors in the urinary specimens is limited, there is a great need for new molecular markers. In contrast to normal urothelial cells, urothelial tumors contain a number of chromosomal aberrations. A test has recently been developed to detect such chromosomal aberrations in urinary cytology (UroVysion[®], Vysis, Inc.). In this test, the chromosomes 3, 7, 17, and 9p21 are simultaneously analyzed using fluorescence in-situ hybridization (FISH). Several studies have shown that this FISH-Test markedly enhances the sensitivity of cytology at a specificity of > 90 %. Importantly, the dangerous, invasive tumors (pT1–4) can reliably be detected in voided urine. In addition, patients with a positive FISH test at the time of a negative control cystoscopy have a risk of recurrence that is by several fold increased as compared to patients with a negative FISH test. Therefore, UroVysion[®] FISH can help to stratify the risk of recurrence of individual patients under surveillance and ultimately allows to reduce the number of control cystoscopies in patients at low risk. UroVysion[®] FISH is a helpful tool for an improved diagnosis of urothelial tumors and a better estimate of the recurrence risk. *J Urol (Österreich) 2003; 10 (2): 7–12.*

Die früher insbesondere von Klinikern verwendete Einteilung von Harnblasentumoren in „oberflächliche“ (pTa, pT 1, CIS) oder „invasive“ (pT 2–4) Karzinome ist heute obsolet. Die heute verfügbaren molekular-zytogenetischen Daten bestätigen zwar die Existenz von 2 grundlegend unterschiedlichen Typen von Urothelneoplasien, doch bildet deren Grenze nicht die muskuläre Blasenwand [1]. Aus biologischer Sicht lassen sich genetisch stabile Tumoren von genetisch instabilen abgrenzen. Zu den genetisch stabilen Tumoren gehören insbesondere die nicht-invasiven papillären Tumoren mit nur geringen zytologischen Atypien (pTa G1/G2). Diese Tumoren sind durch eine nur sehr geringe Anzahl nachweisbarer chromosomaler Aberrationen charakterisiert. Die meisten dieser Tumoren weisen lediglich Chromosom 9-Verluste auf. Genamplifikationen oder p53-Mutationen sind selten [2, 3]. pTa G1/G2-Tumoren verhalten sich überwiegend benigne. Sie rezidivieren zwar häufig, ihr Progressionsrisiko ist jedoch minimal. Möglicherweise handelt es sich bei der Mehrzahl der im Gefolge eines pTa G1/G2-Tumors auftretenden, invasiv wachsenden Tumoren nicht um progrediente Tumorverläufe, sondern um unabhängige Zweitumoren. Gegen eine echte Rolle von pTa G1/G2-Tumoren als Vorläufer invasiver Karzinome spricht auch, daß bei der überwiegenden Mehrzahl von Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen eine Erstmanifestation der Blasenkarzinomkrankheit vorliegt, ohne daß vorher

ein pTa G1/G2-Tumor aufgetreten wäre. Die zweite Tumorkategorie ist durch eine hohe genetische Instabilität gekennzeichnet. Zu dieser grundsätzlich malignen Tumorgruppe gehören alle invasiv wachsenden (pT 1–4) Karzinome sowie nicht-invasive Grad 3-Tumoren (CIS, pTa G3). Diese Neoplasien sind genetisch instabil, weisen zahlreiche verschiedene chromosomale Aberrationen auf und zeigen oft Genamplifikationen oder p53-Mutationen [4, 5]. Das Progressionsrisiko dieser Tumoren ist beträchtlich.

Angesichts der hohen Rezidiv- und Progressionsrate urothelialer Tumoren besteht ein großer Bedarf an zuverlässigen nicht-invasiven Untersuchungsmethoden der Harnblase. Die Nachsorge von Patienten mit resezierten Urotheltumoren zum frühzeitigen Nachweis von Rezidiven stützt sich heute auf regelmäßige zystoskopische Kontrollen in Kombination mit Urin- oder Harnblasenzytologie. Durch zytologische Untersuchung von abgeschilferten Urothelzellen im Urin oder in Harnblasenspülflüssigkeiten lassen sich wenig differenzierte Urothelkarzinome mit einer hohen Spezifität einfach und kostengünstig nachweisen [6, 7]. Die Zytologie ist insbesondere für endoskopisch nicht sichtbare, flache Karzinome und Carcinomata in situ geeignet. Leider ist die Sensitivität der Zytologie nicht hoch genug, um Zystoskopien und Biopsien zu ersetzen. Die neu erworbenen Kenntnisse über die Genetik von Urothelneoplasien stellen eine Basis

Aus dem Institut für Pathologie, Universität Basel, Schweiz
Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Lukas Bubendorf, Institut für Pathologie der Universität Basel, Schönbeinstr. 40, CH-4003 Basel,
E-mail: lbubendorf@uhbs.ch

für den Einsatz von molekularen Methoden in der Urindiagnostik dar. Bei einer Untersuchung chromosomaler Veränderungen wäre zu erwarten, daß praktisch alle der „gefährlichen“, genetisch instabilen, invasiv wachsenden (pT 1–4) oder wenig differenzierten (Grad 3) Tumoren gefunden werden könnten, da diese Tumoren praktisch immer chromosomale Aberrationen aufweisen. Zwar würde eine solche Untersuchung bei genetisch stabilen pTa G1/G2-Tumoren wegen der geringen Anzahl chromosomaler Störungen deutlich weniger sensitiv sein, doch wäre dies angesichts der nur minimalen Progressionswahrscheinlichkeit dieser Tumoren wenig gravierend.

Die Firma Vysis (Vysis, Inc., Downers Grove, Illinois, U.S.A.) hat die existierende genetische Information verarbeitet und ein verbessertes Testverfahren für die Untersuchung von Urinzellen entwickelt. Der UroVysion® Test basiert auf der Methode der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). FISH erlaubt die Visualisierung und damit Quantifizierung von Chromosomen oder spezifischen Genloci an Interphase-Zellkernen.

Grundlagen des UroVysion™ FISH-Tests

Bei FISH-Untersuchungen werden Zielsequenzen der chromosomalen Desoxyribonucleinsäure (DNS) mit spezifischen Proben markiert und mit Fluoreszenzfarbstoffen sichtbar gemacht. Der UroVysion® FISH-Test enthält eine Kombination von vier FISH-Proben gegen die Chromosomen 3, 7, 17 und 9p21. Diese Proben sind jeweils direkt mit einem roten, grünen, blauen und goldfarbenen Fluoreszenzfarbstoff markiert und können gleichzeitig untersucht werden [8]. Die Proben für die Chromosomen 3, 7 und 17 richten sich gegen die zentrale Region des Chromosoms (sog. Zentromer-Proben). Mit der Probe gegen 9p21 läßt sich ein kurzes Chromosomenteilstück auf dem kurzen Arm von Chromosom 9 sichtbar machen (sog. Locus-spezifische Probe). Normale Zellkerne enthalten 2 Kopien von jedem Chromosom oder Gen. Eine höhere Zahl von Kopien pro Chromosom (Polysomie) ist meist Ausdruck einer allgemeinen chromosomalen Instabilität, die bei Tumoren häufig vorkommt und deshalb diagnostisch genutzt werden kann (Abb. 1 und 2). In Vorstudien wurde ermittelt, daß die Chromosomen 3, 7 und 17 bei Urotheltumoren besonders häufig vermehrt sind [8]. Die 9p21-Probe wurde im Test miteinbezogen, um auch die gut differenzierten Frühstadien der Urotheltumoren besser zu erfassen (pTa, G 1–2). Verluste von Chromosom 9 und 9p21 gehören zu den wenigen chromosomalen Veränderungen, die schon früh in der Entstehung von Urotheltumoren auftreten [3, 9]. Es wird vermutet, daß das p16-Gen auf 9p21 im Urothel als Tumor-Suppressor wirkt und durch Funktionsverlust infolge Mutation und/oder Genverlust (Deletion) direkt an der Tumorentstehung beteiligt ist.

Für den UroVysion® Test eignen sich alle Arten von urozytologischen Proben wie Spontanurin und Spülflüssigkeiten von Harnblase, Ureter und Nierenbecken. Für den Transport in das Labor sollten die Urinproben im Verhältnis 1:1 mit 50 % Alkohol versetzt werden, um einen genügenden Erhaltungszustand der Urothelzellen auch nach einer Transportzeit von mehreren Tagen zu gewährleisten. Wir verarbeiten die eingesandte Flüssigkeit bevorzugt zu Zytozentrifugen-Präparaten, die auf kleiner Fläche eine hohe Zahl von Urothelzellen enthalten und so eine effiziente Analyse ermöglichen. In Abhängigkeit von

Fixation und Färbung können leichte Anpassungen des FISH-Protokolls erforderlich sein. Dank der intakten Kerne in der Zytologie läßt sich die Kopieanzahl eines Ziellocus in jeder Einzelzelle zuverlässig bestimmen. Die wichtigste technische Voraussetzung für FISH ist die Verfügbarkeit eines Fluoreszenzmikroskops mit adäquaten Fluoreszenzfiltern. Vor der FISH-Analyse sollte an einem konventionell gefärbten zytologischen Präparat geprüft werden, ob das gesammelte Zellmaterial für eine solche Untersuchung geeignet ist, so ist z. B. bei ausgeprägter Kontamination mit Vaginalepithelien oder bei einer eitrigen Zystitis eine FISH-Untersuchung wenig sinnvoll. Für eine aussagekräftige FISH-Untersuchung sollten die zytologischen Präparate mindestens 50–100 Urothelien enthalten. Das technische Protokoll für den UroVysion® FISH-Test beinhaltet folgende elementaren Schritte:

Auf die Verdauung von zellulären Proteinen durch Proteasen folgt die Denaturierung der DNS. Dadurch öffnet sich der DNS-Doppelstrang, worauf sich die markierten DNS-Sequenzen der FISH-Probe an die komplementäre Stelle im Chromosom anlagern können. Die überschüssige Probe wird nach der über Nacht erfolgten Hybridisierung in einem Waschschriff entfernt. Durch Geräte mit programmierbarer Temperaturregelung wie z. B. das Hybrite® System (Vysis, Inc., Downers Grove, Illinois, USA) läßt sich der technische und zeitliche Aufwand für FISH markant verringern. Das Resultat kann bereits am Tag nach der Urinuntersuchung vorliegen. Die Auswertung erfolgt am Fluoreszenzmikroskop, wobei das Präparat auf Urothelzellen mit einer abnormen Anzahl von Signalen abgesucht wird. Für die Beurteilung der Präparate werden 10–20 Minuten benötigt.

UroVysion™ Resultate

Untersuchungen aus Basel und Studien der Mayo-Klinik haben gezeigt, daß der UroVysion® FISH-Test im Vergleich zur konventionellen Zytologie eine markant höhere Sensitivität für den Nachweis von Urotheltumoren aufweist [10–12]. Insbesondere erfaßt dieser Test 90–100 % der potentiell lebensbedrohlichen invasiven Urothelkarzinome (pT 1–4). In einer eigenen Studie konnten alle 25 invasiven Urothelkarzinome mittels FISH am Urin identifiziert werden. 32 % dieser Tumoren waren zytologisch verpaßt worden [10]. Andere Gruppen erzielten ähnliche Resultate [11–14]. Im Gegensatz zu anderen Zusatzmethoden, die oft falsch-positive Resultate ergeben [15, 16], geht die hohe Sensitivität des UroVysion® FISH-Tests nicht auf Kosten der Spezifität: jene von UroVysion® lag in Studien wiederholt deutlich über 90 % [11]. Die geringere Sensitivität in niedrig malignen (pTa G1/G2) Tumoren (ca. 60–75 %) ist nicht beunruhigend, da diese Tumoren ein niedriges Gefahrenpotential besitzen und auch bei einer Verzögerung der Diagnose kaum je mit einer Progression zu rechnen ist. Für die Diagnose dieser gut differenzierten Tumoren ist die konventionelle Zytologie nicht geeignet [6, 7], weshalb UroVysion® auch hier eine deutliche diagnostische Verbesserung bringt. Bei zytologisch eindeutig positiven Befunden (schwere Atypien) ist eine FISH-Untersuchung in der Regel nicht erforderlich, da in solchen Fällen praktisch immer erhebliche chromosomale Aberrationen vorliegen. Falls aber eine Diskrepanz zwischen positivem zytologischem Befund und unverdächtigem Zystoskopie besteht, kann eine FISH-Untersuchung Klarheit schaffen und die Entscheidungsgrundlage für weitere invasive Abklärungen darstellen.

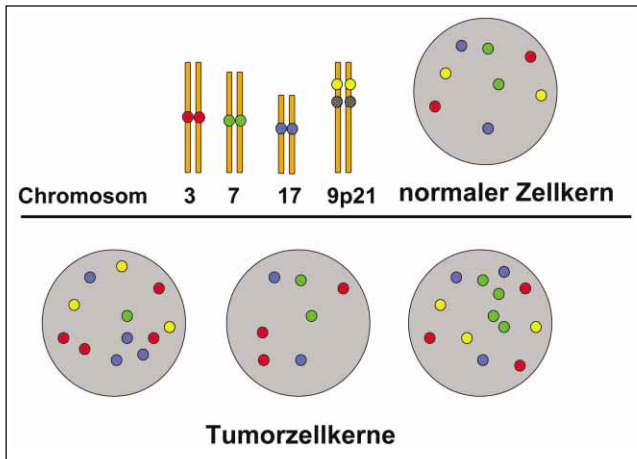


Abbildung 1: UroVysion® Test. Schematische Darstellung von normalem Zellkern (je 2 Signale pro Chromosom) und 3 Tumorzellkernen (abnorme Anzahl von Chromosomen-Signalen).

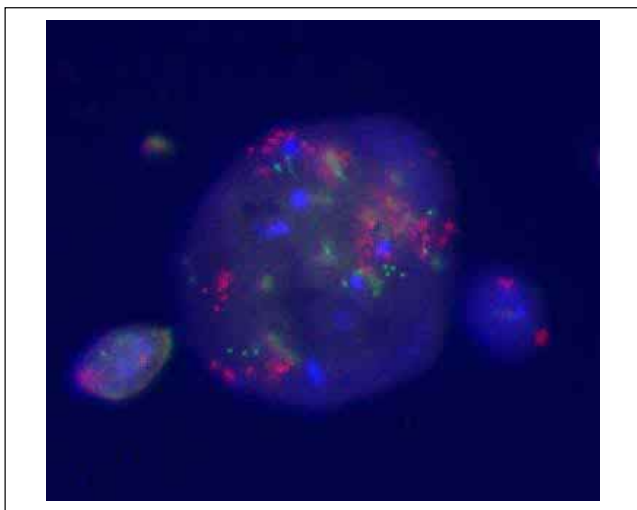


Abbildung 2: UroVysion® Test. Großer Zellkern einer urothelialen Karzinomzelle mit einer deutlich erhöhten Anzahl von Signalen für Chromosom 3 (rot), 7 (grün) und 17 (blau) (9p21 Signale hier nicht abgebildet). Angrenzend zwei kleine benigne Zellkerne mit einer normalen Anzahl von Chromosomen-Signalen.

In der Nachsorge erlaubt die FISH-Untersuchung eine Aussage über das Rezidivrisiko von Urotheltumoren [10, 14, 17]. In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde bei 104 Patienten mit unauffälliger Zystoskopie eine Urin-FISH-Untersuchung durchgeführt. Die 36 Patienten (34,6 %) mit einem positiven FISH-Resultat zeigten ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko [14]. In einer anderen Untersuchung an 166 Patienten war ein positiver FISH-Test mit einem 6,4 mal höheren Risiko für ein nachfolgendes, wenig differenziertes oder invasives Rezidiv assoziiert (30,2 % vs. 8,5 %, $p = 0,002$) [17]. Bei der Mehrzahl der Patienten mit positiven FISH-Resultaten und unauffälligen Zystoskopie- und Zytologiebefunden lag danach eine makroskopisch und zytologisch nicht erfassbare Urothelneoplasie vor, die sich erst später zu einem sichtbaren Tumor entwickelte. Patienten mit positivem FISH-Test benötigten deshalb auch bei unauffälligem Zystoskopiebefund engmaschige Kontrollen. Bei Patienten mit negativem FISH-Test konnten die Kontrollintervalle wegen des niedrigen Rezidivrisikos dagegen verlängert werden (Abb. 3). Damit blieben diesen Patienten nicht nur unangenehme Zystoskopien erspart, es könnten auch finanzielle Einsparungen ermöglicht wer-

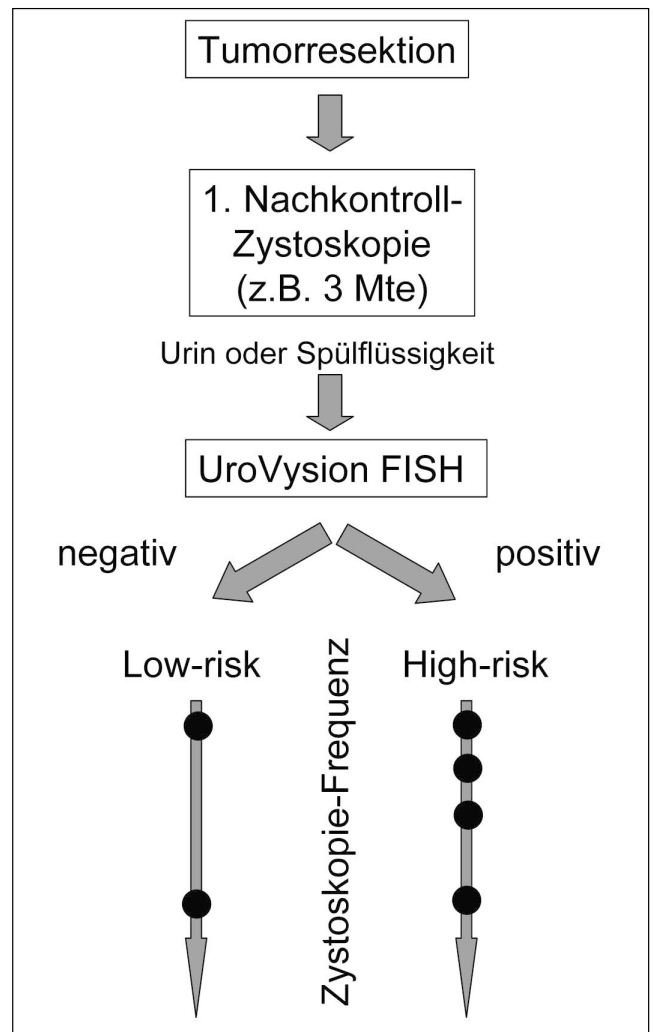


Abbildung 3: Schema für die mögliche Anwendung von UroVysion® in der Tumornachsorge. Bei negativem postoperativem FISH-Befund kann eine Reduktion der Zystoskopiehäufigkeit erwogen werden.

den. Die bisherigen Daten legen nahe, daß sich durch gezielten Einsatz von UroVysion® in der Nachsorge das individuelle Rezidivrisiko besser bestimmen läßt, so daß durch Anpassung der Nachsorgeschemata an das individuelle Rezidivrisiko bis zu 50 % aller Nachsorgezystoskopien vermieden werden könnten.

Bei einer vergleichenden Untersuchung fanden wir eine gute Übereinstimmung der UroVysion® Testresultate an Spontanurinen und unmittelbar nachfolgenden Harnblasenspülungen, so daß Spontanurin eine ausreichend hohe Sensitivität der FISH-Analyse ermöglicht [10]. Die Sensitivität an Harnblasenspülflüssigkeiten ist allerdings geringfügig höher als an Spontanurinen, was sich durch den meist höheren Zellgehalt und die bessere Zellerhaltung in Harnblasenspülungen erklären läßt. Urine besitzen dagegen den Vorteil, daß sie auch die nicht-invasive zytologische Diagnose von Ureter- und Nierenbeckentumoren ermöglichen, die ca. 5 % aller Rezidive ausmachen [18, 19]. UroVysion® FISH ist auch besonders bei der Untersuchung von Ureter- oder Nierenbeckenspülungen hilfreich, da in diesen Proben bei entzündlichen Reizzuständen oftmals schwierig klassifizierbare reaktive Zellatypien auftreten, die sich allein aufgrund des zytologischen Bildes oft nicht zuverlässig von Tumorzellen unterscheiden lassen.

Fazit

Es zeichnet sich angesichts der bisherigen Daten und Erfahrungen ab, daß der UroVysion® FISH-Test als zuverlässige Zusatzmethode einen festen Platz in der Routinediagnostik für den verbesserten Nachweis von Tumorzellen in Urinproben einnehmen wird. Gegenwärtig erachten wir UroVysion® in folgenden Situationen als besonders hilfreich:

- Abklärung von unklaren zytologischen Atypien
- Bestätigung zytologisch positiver Befunde bei fehlendem zystoskopischem Korrelat
- Frühzeitige Diagnose von Rezidiven in der Tumornachsorge
- Bessere Abschätzung des Rezidivrisikos nach Resektion eines Urotheltumors

Literatur:

1. Sauter G, Mihatsch MJ. Pussycats and baby tigers: non-invasive (pTa) and minimally invasive (pT1) bladder carcinomas are not the same! *J Pathol* 1998; 185: 339–41.
2. Richter J, Jiang F, Gorog JP, Sartorius G, Egenter C, Gasser TC, Moch H, Mihatsch MJ, Sauter G. Marked genetic differences between stage pTa and stage pT1 papillary bladder cancer detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1997; 57: 2860–4.
3. Simon R, Burger H, Brinkschmidt C, Bocker W, Hertle L, Terpe HJ. Chromosomal aberrations associated with invasion in papillary superficial bladder cancer. *J Pathol* 1998; 185: 345–51.
4. Richter J, Beffa L, Wagner U, Schraml P, Gasser TC, Moch H, Mihatsch MJ, Sauter G. Patterns of chromosomal imbalances in advanced urinary bladder cancer detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1998; 153: 1615–21.
5. Simon R, Burger H, Semjonow A, Hertle L, Terpe HJ, Bocker W. Patterns of chromosomal imbalances in muscle invasive bladder cancer. *Int J Oncol* 2000; 17: 1025–9.
6. Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, Sherman AB. Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytol* 1985; 29: 810–6.
7. Renshaw AA. Compassionate conservatism in urinary cytology. *Diagn Cytopathol* 2000; 22: 137–8.
8. Sokolova I, Halling KC, Jenkins RB, Burkhardt HB, Meyer RG, Seelig SA, King W. The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Molec Diagn* 2000; 2: 116–123.
9. Zhao J, Richter J, Wagner U, Roth B, Schraml P, Zellweger T, Ackermann D, Schmid U, Moch H, Mihatsch MJ, Gasser TC, Sauter G. Chromosomal imbalances in noninvasive papillary bladder neoplasms (pTa). *Cancer Res* 1999; 59: 4658–61.
10. Bubendorf L, Grilli B, Sauter G, Mihatsch MJ, Gasser TC, Dalquen P. Multiprobe FISH for enhanced detection of bladder cancer in voided urine specimens and bladder washings. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 79–86.
11. Halling KC, King W, Sokolova IA, Karnes RJ, Meyer RG, Powell EL, Sebo TJ, Chevillie JC, Clayton AC, Krajnik KL, Ebert TA, Nelson RE, Burkhardt HM, Ramakumar S, Stewart CS, Pankratz VS, Lieber MM, Blute ML, Zincke H, Seelig SA et al. A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Urol* 2002; 167: 2001–6.
12. Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, Chevillie JC, Sebo TJ, Ramakumar S, Stewart CS, Pankratz S, O’Kane DJ, Seelig SA, Lieber MM, Jenkins RB. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2000; 164: 1768–75.
13. Placer J, Espinet B, Salido M, Sole F, Gelabert-Mas A. Clinical utility of a multiprobe FISH assay in voided urines specimen for the detection of bladder cancer and its recurrences, compared with urinary cytology. *Eur Urol* 2002; 42: 547–52.
14. Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G, Kahn P, Chao R, Yore L, Zadra J, Burzon D, Osher G, Bridge JA, Anderson S, Johansson SL, Lieber M, Soloway M, Flom K. Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. *J Urol* 2002; 168: 1950–4.
15. Ross JS, Cohen MB. Ancillary methods for the detection of recurrent urothelial neoplasia. *Cancer* 2000; 90: 75–86.
16. van der Poel HG, Debruyne FM. Can biological markers replace cystoscopy? An update. *Curr Opin Urol* 2001; 11: 503–9.
17. Takahashi T, Lohse CM, Pankratz S, Karnes RJ, Flom K, Sarosdy M, Jenkins RB, Lieber MM, Zincke H, Blute ML, Halling KC. Predicting urothelial carcinoma recurrence with fluorescence in situ hybridization analysis of urine. *AUA* 2002; abstract.
18. Eriksson O, Johansson S. Urothelial neoplasms of the upper urinary tract. A correlation between cytologic and histologic findings in 43 patients with urothelial neoplasms of the renal pelvis or ureter. *Acta Cytol* 1976; 20: 20–5.
19. Rabbani F, Perrotti M, Russo P, Herr HW. Upper-tract tumors after an initial diagnosis of bladder cancer: argument for long-term surveillance. *J Clin Oncol* 2001; 19: 94–100.



PD Dr. med. Lukas Bubendorf

Geboren 1964. 1989 Promotion an der Universität Basel. Von 1990 bis 1991 Assistenzarzt Pathologie am Institut für Pathologie der Universität Basel. Von 1991 bis 1993 Assistenzarzt Inner Medizin am Regionalspital Rheinfelden. Von 1994 bis 1996 und 1997 bis 1998 Assistenzarzt Pathologie am Institut für Pathologie der Universität Basel, 1996/97 am Kantonalen Institut für Pathologie Liesfeld. Seit 1997 Facharzt für Pathologie. 1998 bis 2000 Post-doc research fellow, Cancer Genetics Branch, NHGRI, NIH, USA. Von 2000 bis 2002 Oberarzt am Institut für Pathologie der Universität Basel. 2001 Facharzt für klinische Zytopathologie. 2002 Habilitation. Seit 2002 Leitender Arzt am Institut für Pathologie der Universität Basel.

Forschungsschwerpunkte: Diagnostische Anwendungen chromosomaler Analysen in der Zytopathologie, molekulare Veränderungen des Prostatakarzinoms.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)